안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2009 년 12 월 4 일

담당자	연구관	과 장
오우용	박창원	정혜주

종류[1]: 안전성유효성(단독심사)

① 회 사 명	삼양사	② 문서번호	20090389735, 2009.6.9
③ 제 품 명	제넥솔피엠주100밀리그람	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알(850밀리그람) 중 파클리탁셀 100 mg		
⑥ 성 상	이 약은 무색투명한 바이알내에 백색~미황색의 가루 또는 다공질의 가벼운 덩어리가 들어 있는, 쓸때 녹여서 쓰는 동결건조 주사제이다.		
⑦ 신청효능·효과	1) 전이성 유방암 또는 재발성 유방암의 1차 치료 및 이전 화학요법에 실패한 전이성 유방암 또는 재발성 유방암의 치료 2) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료		
⑧ 신청용법·용량	1) 유방암 기허가사항과 동일 (별첨) 2) 폐암 기허가사항과 동일 · 정주용액조제 기허가사항과 동일		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	- 파클리탁셀은 물에 대한 낮은 용해도로 용해보조제로 폴리옥실 35 캐스터오일을 사용하고 있으나 이로 인한 과민반응으로 코티코스테로이드, 항히스타민제, H2 길항제를 전처치하고 있음. 파클리탁셀의 난용성 문제 및 기존제제의 부형제의 부작용을 극복하고, 안전성 및 투여방법이 개선하기 위해서 제넥솔PM주는 methoxy poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide)를 사용하여 개발함		

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

	- 고용량 파클리탁셀 투여 제품 - 적응증 확대 : 유방암 치료를 위해 anthracycline계 항암화학요법제를 보조요법 또는 전이성 질환치료를 위해 기투여받고 병의 진행이 있거나 전이가 발생한 유방암의 치료
⑪ 약리작용기전	Topoisomerase를 억제하여 DNA 나선 파괴를 초래함
⑫ 국내외 사용현황	- 2001.10.6. 임상시험용의약품 허가 - 2006.7.11. 임상시험용의약품 허가 조건 삭제 ※ 용해보조제 변경한 파클리탁셀 아브락산주(켐파로스)/2008.3.31 - Albumin-bound formulation - 효능효과 : 표준화학요법에 실패한 전이성 유방암의 치료에 2차요법제로 사용 - 용법용량 : 매 3주마다 260 mg/m^2을 30분 이상 동안 정맥 투여 한다. **과민반응 예방을 위한 예비 투약은 필요 없다.**
⑬ 관련조항	제25조제2항제7호, 효능·효과, 사용상의 주의사항 변경(새로운 효능 추가)
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항 ※ 제7조제1항제6호마목에 따라 치료적 확증임상시험을 제출을 조건으로 갈음 요청 동 규정 제7조제1항제6호 마목에 의거 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증임상시험자료 제출을 조건으로 검토함
※ 품목변경허가일 : 2010.1.14.	

[별첨]

1) 유방암

· 매 3주마다 이 약 300mg/m^2을 3시간동안 점적 정주투여한다.

이 약 투여전 전처치를 실시하지 않는다. 다만, 중증의 과민반응 발현을 최소화하기 위해 전처치가 필요하다고 판단되는 경우 이 약 투여 30분 전에 하이드로코티손 100mg 정맥투여(또는 그에 상응하는 요법), 페니라민 말레이트 45.5mg 정맥투여(또는 그에 상응하는 요법), 시메티딘 300mg 또는 라니티딘 50mg을 정맥투여(또는 그에 상응하는 요법)할 수 있다.

· 용량 조절

다음과 같이 이 약 투여후 발생한 독성에 따라 2단계까지 투여용량을 조절할 수 있고 2단계에서 내약할 수 없는 경우는 이 약의 투약을 중지한다.

용량단계	최초 투약	1단계(20% 감량)	2단계(추가 20% 감량)
투여용량	300mg/m^2	240mg/m^2	190mg/m^2

- 1단계 조절(240mg/m^2)

발열성 호중구 감소증이 나타났을 경우 또는 호중구감소증(절대호중구수<500 cells/mm^3)이나 혈소판감소증(혈소판수<50,000 cells/mm^3)이 1주일이상 지속된 경우 투여용량을 1단계 감량한다.

또한 비혈액학적 독성으로 Grade 3의 신경계독성이 나타났을 경우 투여용량을 1단계 감량하고, Grade 4의 신경계 독성이 나타났을 경우 이 약의 투여를 중지한다.

- 2단계 조절(190mg/m^2)

1단계 투여용량 감량후 상기 독성이 발생할 경우 투여용량을 2단계 감량한다.

Grade 3이상의 비혈액학적 독성(nausea, vomiting, alopecia 제외)이 발생할 경우 독성이 회복되기까지 최대 3주동안 이 약 투약을 연기할 수 있고 이 약 투여용량을 감량하거나 투약을 중지할 수 있다. Grade 1이상의 체중증가/감소가 발생한 경우에는 다시 체표면적을 구하여 투여량을 계산하며 계산된 투여량의 ±5mg 범위내에서 투여량 조절이 가능하다.

· 과민반응으로 이 약의 투약을 중지한 후, 의사가 적합하다고 판정시 치료를 재개할 수 있고 치료 재개시에는 전처치를 실시하며 투여 중지 전과 같은 용량(독성에 의해 감량한 경우는 감량한 용량)을 유지한다. 또한 성공적으로 투여를 재개한 경우 차후 이 약 투여시 전처치를 실시할 수 있다.

<붙임> 시정사항

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정할 것

가. 효능·효과

○ 유방암

1) 전이성 유방암 또는 재발성 유방암의 1차 치료

2) 표준요법에 실패한 전이성 유방암의 치료에 2차 요법제로 사용

○ 폐암

1) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

나. 용법·용량

○ 유방암

1) 전이성 유방암 또는 재발성 유방암의 1차 치료

·생략(기허가사항과 동일)

2) 표준요법에 실패한 전이성 유방암의 치료에 2차 요법제로 사용

· 본 임상시험에서 매 3주마다 이 약 300mg/m^2을 3시간동안 점적 정주투여하였다. 단 다음 투여 주기 시작 3일 이내에 검사한 혈액 검사 결과 조혈기능이 회복되지 않았을 경우 또는 시험자 판단에 따라 피험자의 안전을 위해 투여를 연기하는 것이 필요한 경우, 최대 3주 동안 이약 투여를 지연할 수 있도록 하였다. 즉, 호중구수가 최소한 1.5X10^9/L· 혈소판수가 최소한 100X10^9/L로 되기 전에는 본제 투여 주기를 반복하지 않도록 하였다.

다음 주기의 투여시기 조절은 다음과 같이 하였다.

다음 투여 주기 시작 3일 이내의 혈액검사 결과			
호중구 (X10^9/L)		혈소판 (X10^9/L)	다음 주기에서의 용량
≥1.5	and	≥100	계획된 시간에 투약하고, 최저치에 따라 용량 조절
〈1.5	and/or	〈100	-최대 3주까지 투여를 연기 -혈액검사는 그 정도가 grade 1로 회복될 때까지 매주 측정 -회복되면 최저치에 따라 용량을 조절 - 3주 연기 후에도 회복되지 않으면 환자는 치료에서 제외

· 용량조절

본 임상시험에서 투여 후 발현되는 혈액학적 독성 또는 비혈액학적 독성에 따라, 다음 주기에 투여할 이 약용량을 아래의 기준에 따라 조정하였다.

용량 감량	다음 조건에 해당하거나 연구자에 의해 감량이 필요하다고 판단되는 경우 1단계씩 감량하였다 (-1)단계 240mg/m^2, (-2)단계 190mg/m^2. (-2)단계에서 내약할 수 없는 경우는 투약을 종료하였다. - ANC<0.5X10^9/L인 상태가 1주일 지속 -혈소판<50X10^9/L인 상태가 1주일 지속 -발열성(≥38.5℃) 호중구 감소증으로 입원한 경우 -비혈액학적 독성>grade 3인 경우(nausea, vomiting, alopecia는 예외)

용량 감소의 경우는 최대 2단계의 감량이 가능하며, 용량단계 190mg/m^2에서 내약할 수 없는 환자의 경우, 시험을 중지하였다.

용량단계	최초 투약	1단계(20% 감량)	2단계(추가 20% 감량)
투여용량	300mg/m^2	240mg/m^2	190mg/m^2

만약 환자가 여러 가지 독성을 보였고 그에 대한 지침이 다른 경우, 용량 조절은 가장 낮은 용량에 맞추도록 하였다. 독성으로 인하여 용량을 감량하였다면, 간기능의 회복시를 제외하고는 다시 증량하지 않도록 하였다. 초회 투여 시 이상반응 발생 등으로 용량을 감량하여 투여할 시에는 매주 혈액검사(CBC)를 시행하였다.

혈액학적 독성

발열성 호중구 감소증이 나타났을 경우 또는 다음과 같은 호중구 감소증이나 혈소판 감소증이 1주일 이상 지속된 경우 다음과 같이 용량을 감량하였다.

최저치			
호중구[1,2] (X10^9/L)		혈소판[1] (X10^9/L)	다음 주기의 용량
≥0.5	and	≥50	변화없음
〈0.5	and/or	〈50	1용량 단계 감소
발열성 호중구 감소증* 또는 감염		중증의 출혈	2용량 단계 감소

[1] 1주일 이상 간격의 2회 연속 검사 수치

[2] ANC = 호중구 segs + 호중구 bands

* 발열성 호중구 감소증: grade 4의 호중구 감소증(ANC<0.5X10^9/L)과 함께 grade 2의 발열(체온≥38.5℃)이 있는 경우로 항생제 정맥투여 및 입원을 요하는 경우

발열성 호중구 감소증이 나타나면 1용량단계 감소, 그 이후 다시 나타나면 2용량 단계 감소

Grade 4의 호중구 감소증과 함께 grade 2의 발열이 있는 경우, 다음과 같은 조치가 권고되었다.

- 외래 치료가 지시된 경우를 제외하고는 입원
- 이전 항생제 평가
- 세분화된 전혈검사(CBC)와 혈액 배양을 실시
- 경험적(empirical)항생제 치료 시작

발열성 호중구 감소증의 경우 혈액검사는 ANC= 0.5 X10^9/L 또는 체온<38.1℃(100.6˚F)로 회복될

때까지 매 2일마다 실시하였다.
발열성 호중구 감소증 또는 발열이 처음 나타나면 이약의 용량을 1단계 감소하고, 그 이후 다시 나타나면 추가로 용량을 1단계 더 감소하도록 하였다.: 이전 주기에서 이약 300mg/m^2이었던 것을 다음 주기에서는 240mg/m^2으로, 다음 주기에서는 190mg/m^2으로(더 이상의 감량은 하지 않았다.) 이 용량에서 발열성 호중구 감소증이나 감염이 다시 나타나면, 환자는 시험에서 제외되도록 하였다.

· 이약물의 첫 번째, 두 번째 주입 동안, 최소한 처음 10 분간 환자를 주의 깊게 관찰하고, 가능한 한 혈압과 심박동수를 체크하여 이상반응이 발생하였을 경우 즉시 조치를 취할 수 있도록 하였다. 이약물을 투여하는 동안 다음과 같은 심각한 과민반응이 나타나는 경우, 점적 투여를 중지하였다.

- 치료(승압요법)를 요하는 저혈압
- 기관지 확장제 투여를 요하는 호흡곤란
- 혈관 부종
- 전신 담마진

위에서 열거한 이외의 다른 과민반응이 나타나는 경우에도 시험자의 판단에 따라 점적을 중지할 수 있었다.

○ 폐암

1) 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

-생략(기허가사항과 동일)

○ 정주용액 조제

-생략(기허가사항과 동일)

다. 사용상의 주의사항

1. “4. 이상반응”항에서 “전이성 유방암의 단일 요법에서의 이상반응”을 “전이성 유방암 1차 치료의 이상반응”으로 시정하고 “Anthracycline 저항성 유방암의 단일요법에서의 이상반응”을 “표준 요법에 실패한 전이성 유방암 2차 치료의 이상반응”으로 시정할 것

2. 5. 일반적 주의 1)항을 아래와 같이 시정할 것

1) 이 약의 유방암 및 폐암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 연장 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 비교임상시험(controlled randomized trial) 결과는 없었다. 끝.