의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.10.31.	접수번호	20170233378
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)삼양바이오팜		
제 품 명		데시리드주40밀리그램(데시타빈)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데시타빈[DMF등록번호: 수163-13-ND]		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(103.68mg) 중, 데시타빈(별규) 40 밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 다음과 같은 골수형성이상증후군의 치료 이전 치료 경험 여부에 상관없이, 원발성 또는 속발성 골수형성이상증후군으로서 French-American-British(FAB) 분류에 따른 불응성빈혈(RA), 불응성 철아구성 빈혈(RARS), 골수아구과잉불응성빈혈(RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성 빈혈(RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 및 International Prognostic Scoring System(IPSS) 분류에 따른 intermediate-1,2 및 고위험군 2. World Health Organization(WHO) 분류에 따라 새롭게 진단받은, 표준유도요법을 시행할 수 없는 65세 이상 성인 환자의 원발성 또는 속발성 급성 골수성 백혈병의 치료		
	용법용량	이 약은 다음과 같은 두 가지 용법으로 투여할 수 있다. 골수형성이상증후군에 3일 요법 또는 5일 요법을, 급성골수성 백혈병에 5일 요법을 사용한다. 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻거나 병의 안정화가 나타나는 한, 즉, 현성진행이 없는 한 지속되어야 한다. 반응 및 독성을 모니터하기 위해서 필요한 경우, 최소한 각 주기시작에 앞서 전혈구 계산 및 혈소판 수치 측정이 수행되어야 한다. 간 수치 및 혈장크레아티닌은 치료시작 이전에 측정되어야 한다. 투여 전의 제품 희석에 대한 사항은 "13. 적용상의 주의"를 참조한다.		

		1. 골수형성이상증후군 1) 5일요법 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여하는 것이 권장된다(주기 당 총 5회 투여). 이 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 골수억제가 나타나는 경우, 이 약의 다음 치료 주기는 혈액학적 수치가 회복 될 때까지 연기해야 한다(Absolute neutrophil count, ANC ≥ 1,000/μL. 혈소판 ≥ 50,000/μL). 2) 3일요법 15mg/m2을 8시간마다 3시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 이 주기는 매 6주마다 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연 만약 이전의 이 약 투여로부터의 혈액학적 회복(ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 이 약 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다: ● 회복기간이 6주 이상 8주 이하인 경우 - 이 약 투여는 최대 2주 까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m2으로 매 8시간마다 (33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여한다. ● 회복기간이 8주 이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 이 약 투여는 2주 이상까지 지연시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m2으로 매 8시간마다(33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음 주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다. 만약 다음의 비혈액학적 독성 중 어느 하나가 발생하면 이 약은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다: 1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL 2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배 3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염 2. 급성 골수성 백혈병

		체표면적당 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간 이상에 걸쳐 정맥 점적 주입으로 투여한다(주기 당 총 5회 투여). 1일 총 용량은 20mg/m2을 넘지 않으며, 주기 당 총 용량은 100mg/m2을 넘지 않아야 한다. 투여 시기를 놓친 경우, 가능한 신속히 투약을 재개해야 한다. 치료 주기는 환자의 임상 반응과 관찰된 독성에 따라 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 4주기 투여 이후, 환자의 혈액학적 수치(혈소판 수 또는 ANC)가 치료 이전으로 회복되지 않거나 또는 질병이 진행되는 경우(말초 모세포 수 증가 또는 골수 모세포 수 악화), 환자는 무반응자로 간주되어 대체 치료법을 고려해야 한다. 오심 및 구토의 예방을 위한 예비투약은 통상적으로 권고되지 않지만, 필요에 따라 투여 할 수 있다. 골수 억제와 골수 억제 관련 이상반응(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증)은 치료와 관계 없이 급성 골수성 백혈병 환자에게서 흔하게 나타난다. 골수 억제의 합병증으로는 감염과 출혈을 포함한다. 다음과 같은 골수억제 관련 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 의사의 판단에 따라 연기할 수 있다. ● 발열성 호중구감소증 (체온 ≥38.5℃ 이고 ANC <1,000/μL) ● 활성 바이러스, 세균 또는 진균 감염 (즉, 항감염제의 정맥 투여 또는 광범위한 지지요법이 요구되는 경우) ● 출혈 (혈소판 수치 <25,000/μL인 위장관, 비뇨생식기, 폐의 출혈, 또는 중추신경계의 출혈) 상태가 호전되거나 적절한 치료(항감염요법, 수혈 또는 성장인자)로 안정화되면 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 임상연구 중 이 약을 투여 받은 환자의 약 1/3에서 투약 지연이 있었다. 용량 감량은 권고되지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2018.07.25
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	해당 없음

국외 허가현황	해당 없음		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	조성화, 도원임, 오정원
심사부서	종양약품과	**심사담당자**	(안유) 전설희, 김소희, 박창원 (기시) 하성진, 김소희, 박창원
GMP* 평가부서	대전식품의약품안전청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	최규석, 이종필

* 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. 다음과 같은 골수형성이상증후군의 치료 이전 치료 경험 여부에 상관없이, 원발성 또는 속발성 골수형성이상증후군으로서 French-American-British(FAB) 분류에 따른 불응성빈혈(RA), 불응성 철아구성 빈혈(RARS), 골수아구과잉불응성빈혈(RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 및 International Prognostic Scoring System(IPSS) 분류에 따른 intermediate-1,2 및 고위험군 2. World Health Organization(WHO) 분류에 따라 새롭게 진단받은, 표준유도요법을 시행할 수 없는 65세 이상 성인 환자의 원발성 또는 속발성 급성 골수성 백혈병의 치료

○ 용법·용량

이 약은 다음과 같은 두 가지 용법으로 투여할 수 있다. 골수형성이상증후군에 3일 요법 또는 5일 요법을, 급성골수성 백혈병에 5일 요법을 사용한다. 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻거나 병의 안정화가 나타나는 한, 즉, 현성진행이 없는 한 지속되어야 한다. 반응 및 독성을 모니터하기 위해서 필요한 경우, 최소한 각 주기시작에 앞서 전혈구 계산 및 혈소판 수치 측정이 수행되어야 한다. 간 수치 및 혈장크레아티닌은 치료시작 이전에 측정되어야 한다. 투여 전의 제품 희석에 대한 사항은 "13. 적용상의 주의"를 참조한다. 1. 골수형성이상증후군 1) 5일요법 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여하는 것이 권장된다(주기당 총 5회 투여). 이 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 골수억제가 나타나는 경우, 이 약의 다음 치료 주기는 혈액학적 수치가 회복 될 때까지 연기해야 한다(Absolute neutrophil count, ANC ≥ 1,000/μL. 혈소판 ≥ 50,000/μL).

2) 3일요법
15mg/m2을 8시간마다 3시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 이 주기는 매 6주마다 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다.

혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연

만약 이전의 이 약 투여로부터의 혈액학적 회복(ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 이 약 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다:

- 회복기간이 6주 이상 8주 이하인 경우 - 이 약 투여는 최대 2주 까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m2으로 매 8시간마다(33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여한다.
- 회복기간이 8주 이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 이 약 투여는 2주 이상까지 지연 시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m2으로 매 8시간마다(33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음 주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다.

만약 다음의 비혈액학적 독성 중 어느 하나가 발생하면 이 약은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다:

1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL
2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배
3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염

2. 급성 골수성 백혈병

체표면적당 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간 이상에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여한다(주기 당 총 5회 투여). 1일 총 용량은 20mg/m2을 넘지 않으며, 주기 당 총 용량은 100mg/m2을 넘지 않아야 한다. 투여 시기를 놓친 경우, 가능한 신속히 투약을 재개해야 한다. 치료 주기는 환자의 임상반응과 관찰된 독성에 따라 매 4주 간격으로 반복되어야 한다.

4주기 투여 이후, 환자의 혈액학적 수치(혈소판 수 또는 ANC)가 치료 이전으로 회복되지 않거나 또는 질병이 진행되는 경우(말초 모세포 수 증가 또는 골수 모세포 수 악화), 환자는 무반응자로 간주되어 대체 치료법을 고려해야 한다.

오심 및 구토의 예방을 위한 예비투약은 통상적으로 권고되지 않지만, 필요에 따라 투여 할 수 있다.

골수 억제와 골수 억제 관련 이상반응(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증)은 치료와 관계 없이 급성 골수성 백혈병 환자에게서 흔하게 나타난다. 골수 억제의 합병증으로는 감염과

출혈을 포함한다. 다음과 같은 골수억제 관련 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 의사의 판단에 따라 연기할 수 있다.

- 발열성 호중구감소증 (체온 ≥38.5℃ 이고 ANC <1,000/μL)
- 활성 바이러스, 세균 또는 진균 감염 (즉, 항감염제의 정맥 투여 또는 광범위한 지지요법이 요구되는 경우)
- 출혈 (혈소판 수치 <25,000/μL인 위장관, 비뇨생식기, 폐의 출혈, 또는 중추신경계의 출혈)

상태가 호전되거나 적절한 치료(항감염요법, 수혈 또는 성장인자)로 안정화되면 이 약의 치료를 재개할 수 있다.

임상연구 중 이 약을 투여 받은 환자의 약 1/3에서 투약 지연이 있었다. 용량 감량은 권고되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 임부에게 투여 시 태아에 최기형성을 유발할 수 있다. 이 약을 투여 받은 임부에서의 적절한 비교연구는 수행된 바 없으므로 가임기 여성의 경우 이 약으로 치료 받는 동안에는 임신하지 않도록 한다. 만약 이 약을 임신 중 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다. 이 약 투여 이후, 임신을 하여도 안전해지는 기간에 대해서는 알려진 바가 없다. 가임기의 여성은 이약으로 치료를 시작하기 전 난모세포 냉동보존에 관한 상담을 받도록 권고되어야 한다. ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참고)
2) 남성은 이 약을 투여 받는 동안 및 투여 후 3개월까지 아이를 갖지 않도록 한다. 이 약의 치료 결과로 인한 불임 가능성 때문에, 남성은 치료를 시작하기 전 정자 보존에 대한 상담을 받도록 권고되어야 한다.

2. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것

이 약에 과민성이 있는 것으로 알려진 환자, 임부 및 수유부

3. 다음의 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자

간 기능부전환자에서의 이 약 사용에 관한 자료는 없다. 따라서 이 약은 이러한 환자에게 주의하여 투여하여야 한다. 대사는 광범위하지만, 사이토크롬 P450계는 관련되어 있지 않을 것으로 보인다. 임상연구에서, 이 약은 아미노산전이효소가 정상치의 2배 이상 또는 혈청 빌리루빈>1.5mg/dL인 환자들에게는 투여되지 않았다.

2) 신장애 환자

신기능부전환자에서의 이 약 사용에 관한 자료는 없다. 따라서 이 약은 이러한 환자에게 주의하여 투여하여야 한다. 임상연구에서, 이 약은 혈청 크레아티닌 >2.0mg/dL인 환자들에게는 투여되지 않

았다.

3) 심장질환

중증의 울혈성 심부전 또는 임상적으로 불안정한 심장질환의 과거력이 있는 환자는 임상연구에서 제외되었다. 따라서 이러한 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 정립되지 않았다.

4) 골수억제

골수형성이상증후군 또는 급성 골수성 백혈병 환자에서 발생하는 골수억제, 그리고 감염 및 출혈을 포함하는 골수억제의 합병증은 이 약의 치료로 악화될 수 있다. 이 약으로 인한 골수억제는 가역적이다. 전혈구 및 혈소판 수치를 임상적으로 명시된 대로, 그리고 매 투여 주기 이전에 정기적으로 측정하여야 한다. 골수억제 또는 이의 합병증이 있다면, 이 약의 투여를 중단하거나 용량을 감량하거나 또는 지지요법을 시작할 수 있다.

5) 호흡기계, 흉부, 종격 장애

이 약을 투여받은 환자에게 감염 병인의 징후가 없는 폐침윤, 기질화폐렴 및 폐섬유증을 포함하는 간질성 폐질환 사례가 보고되었다. 간질성 폐질환의 가능성을 배제하기 위해 폐질환 증상이 급성으로 발병하거나 이유가 밝혀지지 않고 악화된 환자의 경우 신중하게 평가한다. 만약 간질성 폐질환이 확인된다면 적절한 치료를 시작해야 한다.

4. 이상반응

이 약의 5일요법과 3일요법에서 발생한 가장 중요하고 빈번한 이상약물반응은 골수억제와 골수억제의 결과로 나타나는 이상반응이었다.

아래 보고된 이상약물반응은 유효한 이상반응정보를 종합적으로 평가하여 이 약의 사용과 타당하게 연관되었다고 판단된 이상반응이다. 각각의 사례와 이 약과의 인과관계를 충분하게 규명할 수는 없다. 또한 임상연구는 다양한 조건 하에 수행되었기 때문에, 본 임상연구에서 관찰된 이상약물반응의 비율을 또 다른 약물의 임상연구에서 관찰된 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 사용될 때 나타날 비율을 의미하지 않을 수 있다.

이상약물반응

이 약의 안전성은 682명의 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상 증후군 환자의 임상연구로 평가되었다 (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-01611 및 ID03-0180). 이러한 임상연구에서 이 약은 5일 요법 또는 3일 요법으로 투여되었다. 이러한 연구에서 보고된 이상약물반응을 다음의 표에 grade별 발현 빈도로 나누어 기술하였다 : 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게(≥1/100부터 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000부터 <1/100).

각 빈도 내에서 이상약물반응을 중대성이 높은 순서대로 나열하였다.

표1: 이 약의 이상약물반응

기관 계통 별 분류	빈도 (모든 단계)	이상반응	빈도	
			모든 단계a (%)	3-4 단계a (%)
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	폐렴*	20	17
		요로 감염*	10	4
		기타 감염 (치명적인 사례를 포함하는 바이러스, 박테리아, 진균 감염)*,b2	62	35

	흔하게	패혈성 쇼크*	3	2
		패혈증*	8	7
		부비동염	5	1
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	발열성 호중구감소증*	29	27
		호중구감소증*	32	30
		혈소판감소증c*	35	33
		빈혈	33	20
		백혈구감소증	14	12
	흔하게	범혈구감소증*	1	1
면역계 장애	흔하게	아나필락시스 반응을 포함한 과민증d	4	<1
신경계 장애	매우 흔하게	두통	20	1
호흡기계, 흉부, 종격 장애	매우 흔하게	비출혈	15	2
소화기계 장애	매우 흔하게	설사	31	2
		구토	19	1
		구내염	10	2
		오심	38	1
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	급성 발열성 호중구성 피부병 (Sweet's 증후군)	<1	<1
전신장애 및 투여부위 상태	매우 흔하게	발열	40	6

a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade

b 폐렴, 요로감염, 패혈증, 패혈성 쇼크 및 부비동염 제외

c 혈소판감소증과 관련된 출혈 및 사망 사례를 포함한다.

d 과민증, 약물 과민증, 아나필락시스 반응, 아나필락시스성 쇼크, 유사아나필락시스반응, 유사아나필락시스성 쇼크

* 사망 사례를 포함한다.

안전성 정보 요약

혈액학적 이상약물반응

- 이 약과 관련되어 가장 흔하게 보고되는 혈액학적 이상약물반응은 발열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증이다.
- 이 약을 투여 받은 환자에서 패혈성 쇼크, 패혈증 및 폐렴과 같은 중대한 감염 관련 이상약물반응이 보고되었다.
- 이 약을 투여받은 환자에게서 중증의 혈소판 감소증과 관련한 중추신경계(CNS) 출혈(1%) 및 위장관계(GI) 출혈(2%)과 같은 중대한 출혈관련 이상약물반응이 보고되었다.
- 혈액학적 이상약물반응은 전혈구 수의 주기적인 모니터링과 필요시 지지요법으로 조절되어야 한다. 지지 요법은 각 기관의 지침에 따라 예방적 항생제의 투여 그리고/또는 호중구감소증을 위한 성장 인자(예: G-CSF)의 투여 및 빈혈 또는 혈소판 감소증을 위한 수혈을 포함한다.

시판 후 사용경험

다음은 이 약의 시판 후 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

-급성 열성 호중구성 피부증 (Sweet's 증후군)

-간질성 폐질환

- 이 약을 투여받은 환자에게 감염 병인의 징후가 없는 폐침윤, 기질화폐렴 및 폐섬유증을 포함하는 간질성 폐질환 사례가 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 551명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 71.69%(395/551명, 총 1,674건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 39.56%(218/551명, 총 381건)로, 발열성호중구감소증 8.35%(46/551명, 53건), 폐렴 7.99%(44/551명, 44건), 발열 2.9%(16/551명, 17건), 패혈증 2.54%(14/551명, 16건), 범혈구감소증 2.54%(14/551명, 15건), 호중구감소증 2.18%(12/551명, 13건), 패혈성쇼크 1.81%(10/551명, 10건), 무력증 1.45%(8/551명, 8건), 대장염 1.27%(7/551명, 7건), 연조직염 1.09%(6/551명, 6건), 호흡곤란 0.91%(5/551명, 5건), 급성골수성백혈병, 낙상, 설사, 의료기기관련감염, 진균폐렴, 흉막삼출 각 0.73%(4/551명, 4건), C반응단백질증가 0.54%(3/551명, 4건), 뇌출혈, 상기도감염, 세균혈증, 항문농양, 흡인성폐렴 각 0.54%(3/551명, 3건), 관절통, 근위약, 급성신장손상, 급성호흡곤란증후군, 기관지폐아스페르길루스증, 기흉, 뇌경색증, 담관암종, 대상포진, 두개내출혈, 발진, 비장경색, 비출혈, 빈혈, 심방세동, 약물발진, 요로감염, 요로성패혈증, 위장관출혈, 인플루엔자, 직장통, 폐색전증, 혈소판감소증, 호중구감소성패혈증 각 0.36%(2/551명, 2건), 가슴통증, 간농양, 간비장비대, 감염성척추염, 결핵성복막염, 결핵성심막염, 경막하혈종, 골절, 과민혈관염, 관상동맥질환, 구강통증, 궤양성대장염, 근육통, 급성간염, 급성심근경색증, 기관지염, 기질화폐렴, 뇌간증후군, 뇌혈관사고, 눈주위연조직염, 단순헤르페스식도염, 당뇨병, 대장궤양, 대퇴골경부골절, 두드러기, 두통, 만성골수단핵구백혈병, 만성신장병, 명치불편, 목농양, 목 종괴, 백혈구감소증, 백혈구증가증, 복막염, 복부농양, 복합부분발작, 부비동염, 부정맥, 사망, 사지농양, 상복부통증, 샅부위농양, 세균성관절염, 스테노트로포모나스검사양성, 식도정맥류, 식도칸디다증, 식욕감퇴, 심낭삼출, 심장정지, 악성질환의빈혈, 압박골절, 엔테로박터세균혈증, 연골막염, 외음부연조직염, 요골골절, 위막성대장염, 위샘암종, 위장염, 윤활낭염, 인플루엔자유사질환, 잇몸부기, 자살, 재발림프절변연부B세포림프종, 저혈압, 접합균증, 중독성발진, 직장궤양, 진균감염, 처치에의한출혈, 척골골절, 척추압박골절, 치농양, 치주염, 치통, 클레브시엘라폐렴, 탈수, 턱농양, 통풍관절염, 폐부종, 폐의악성신생물, 폐포자충폐렴, 폐포출혈, 포도구균감염, 포진피부염, 피하조직농양, 하지골절, 항문출혈, 헤모글로빈감소, 혈변배설, 혈소판수감소, 혈종, 혈중크레아틴인산활성효소증가, 호중구감소성대장염, 호중구수감소, 후두개염, 흑색변 각 0.18%(1/551명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 16.33%(90/551명, 총 134건)로, 발열성호중구감소증 6.53%(36/551명, 42건), 폐렴 2.90%(16/551명, 16건), 범혈구감소증 2.00%(11/551명, 12건), 호중구감소증 1.81%(10/551명, 11건), 발열, 패혈증 각 1.09%(6/551명, 6건), 패혈성쇼크 0.54%(3/551명, 3건), 무력증, 요로성패혈증, 진균폐렴, 혈소판감소증 각 0.36%(2/551명, 2건), C반응단백질증가 0.18%(1/551명, 2건), 구강통증, 궤양성대장염, 급성간염, 급성신장손상, 기관지폐아스페르길루스증, 대장염, 백혈구감소증, 비출혈, 빈혈, 상기도감염, 설사, 세균혈증, 식도칸디다증, 식욕감퇴, 심방세동, 엔테로박터세균혈증, 연조직염, 외음부연조직염, 인플루엔자유사질환, 저혈압, 중독성발진, 직장통, 치농양, 항문농양, 혈변배설, 호중구감소성대장염, 호중구감소성패혈증, 호중구수감소 각 0.18%(1/551명, 1건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 57.17%(315/551명, 1,053건)로 보고되었으며, 변비 9.26%(51/551명, 67건), 식욕감퇴 8.35%(46/551명, 54건), 무력증 7.26%(40/551명, 44건), 어지러움 4.9%(27/551명, 30건), AST증가 4.90%(27/551명, 29건), 불면증 4.36%(24/551명, 28건), ALT증가 4.17%(23/551명, 26건), 소화불량 3.99%(22/551명, 24건), 호흡곤란 3.45%(19/551명, 22건), 기침 3.27%(18/551명, 22건), 상기도감염 2.9%(16/551명, 19건), 근육통 2.72%(15/551명, 16건), 관절통, 등통증 각 2.18%(12/551명, 13건), 가려움, 발진 각 2.18%(12/551명, 12건), 입인두통증, 잇몸출혈 각 2.00%(11/551명, 11건), 사지통증 1.81%(10/551명, 12건), 상복부통증, 연조직염 각 1.81%(10/551명, 10건), 통증 1.63%(9/551명, 10건), 비인두염 1.45%(8/551명, 9건), 대장염 1.45%(8/551명, 8건), 오한 각 1.27%(7/551명, 10건), C반응단백질증가, 복통 각 1.27%(7/551명, 8건), 가슴불편함, 가슴통증, 고빌리루빈혈증, 두드러기, 치주염 각 1.27%(7/551명, 7건), 말초부종, 혈중크레아티닌증가 각 1.09%(6/551명, 8건), 식욕부진, 젖은기침 각 1.09%(6/551명, 7건), 배뇨곤란, 약물발진, 인플루엔자, 잇몸통증, 혈종 각 1.09%(6/551명, 6건) 등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 20.33%(112/551명, 185건)로, 식욕감퇴 3.27%(18/551명, 20건), 변비 2.18%(12/551명, 18건), 무력증 2.18%(12/551명, 12건), AST증가 1.63%(9/551명, 10건), ALT증가, 잇몸출혈 1.09%(6/551명, 6건), 가려움, 근육통, 소화불량, 호흡곤란 각 0.73%(4/551명, 4건), 발진, 어지러움, 연조직염, 잇몸통증, 점출혈 각 0.54%(3/551명, 3건), 상기도감염, 진균폐렴, 타박상 각 0.36%(2/551명, 3건), 대상포진, 대장염, 말초부종, 요로성패혈증, 명치불편, 식욕부진, 혀통증 각 0.36%(2/551명, 2건), C반응단백질증가 0.18%(1/551명, 2건), 가슴불편함, 가슴통증, 감염성대장염, 고빌리루빈혈증, 골다공증, 구강칸디다증, 구강통증, 구강포진, 궤양성대장염, 근위약, 급성간염, 급성신장손상, 기관지폐아스페르길루스증, 기침, 망막출혈, 면역성저혈소판자색반, 백혈구수증가, 부신기능부전, 부종, 불면증, 비장비대, 상복부통증, 설염, 식도칸디다증, 심방세동, 약물발진, 외음부연조직염, 인플루엔자유사질환, 입술염, 입인두통증, 저혈압, 전신가려움증, 점막염증, 접합균증, 주사부위홍반, 중독성발진, 직장통, 출혈, 출혈반, 치농양, 치주염, 콧물, 탈모, 통증, 편도염, 편도장애, 피로, 피부백혈병, 항문농양, 혈변배설, 혈소판생성감소, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아틴인산활성효소증가, 혈청페리틴증가, 호산구증가증, 호중구감소성대장염, 후천적누관협착 각 0.18%(1/551명, 1건)이 보고되었다.

※ 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

● 감염: 결핵균감염, 농양, 단순헤르페스, 대상포진, 연조직염, 포도상균감염
● 근골격계 : 골격통, 관절통, 다리통증(사지통증), 등통증
● 내분비계: 부신기능부전
● 대사 및 영양계: 식욕부진, 철대사장애
● 비뇨생식기계: 핍뇨, 혈뇨
● 소화기계: 구강출혈, 궤양성구내염, 대장염, 항문통, 변비, 설염, 소장염, 식사장애, 잇몸염, 잇몸

출혈, 직장출혈, 치질, 치통, 혀궤양형성, 흑색변

- 신경계: 뇌출혈
- 이비인후과계: 청력감소
- 전신 및 투여부위 이상: 명시안된출혈, 무력증, 의료기구합병증(의료기기관련감염, 의료기구통증), 추락
- 피부 및 피하조직계: 모낭염, 자색반, 피부질환, 혈종
- 혈액 및 림프계: C반응단백질증가, SGOT증가, SGPT증가, 빌리루빈혈증, 저단백혈증, 저칼륨혈증
- 호흡기계: 객혈, 기침, 상기도감염, 인두염, 폐부종, 호흡곤란, 흉막삼출

5. 일반적 주의

1) 전혈구수 및 혈소판 수치 측정

이 약의 투여는 호중구감소증 및 혈소판감소증과 관련되어 있다. 전혈구수 및 혈소판 수치는 반응과 독성을 모니터 하기 위해 필요시 그러나 적어도 매 투여 주기 이전에 측정되어야 한다. 첫 주기 권장 용량 투여 후 다음 주기 용량은 용법용량에 기술된 대로 조정되어야 한다. 담당의는 환자에서 감염의 예방 또는 치료를 위한 성장인자 그리고/또는 항균제의 조기 투여의 필요성을 고려해 보아야 한다. 골수억제 및 호중구감소증의 악화가 첫째 또는 두 번째 치료주기에서 더 빈번하게 발생할 수 있고 이는 반드시 기저 질환의 진행을 나타내는 것은 아니다.

6. 약물상호작용

데시타빈에 대한 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.

이 약은 순차적 인산화반응에 의해 활성화되는 다른 약물 (세포내 phosphokinase를 통해) 그리고/또는 데시타빈 비활성화와 연관된 효소에 의해 대사되는 다른 약물(예를 들어 cytidine deaminase)과의 상호작용 가능성이 있다. 따라서 이 약과 이러한 약물을 병용할 때 주의하여 투여하여야 한다.

사람의 간 마이크로좀을 사용한 in vitro 연구결과 데시타빈은 사이토크롬 P450효소를 저해하거나 유도하지 않을 것임을 시사하였다. In vitro 대사연구결과 데시타빈은 사람의 간 사이토크롬 P450 효소의 기질이 아님을 보였다. 데시타빈의 대사는 P450효소에 의한 것이 아니고, 산화탈아민화에 의하여 매개된다.

데시타빈의 혈장 단백 결합은 미미하여(1%미만), 더욱 강하게 혈장 단백 결합하는 약물로의 치환으로 인한 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부에게 투여 시 태아에 위험을 유발할 수 있다. 데시타빈이 임신 8,9,10 또는 11일에 단회 복강 내 투여(0, 0.9 및 3.0mg/m2, 각각 임상적으로 일일 권장 용량의 약 2% 및 7%)된 마우스에서 발육독성이 관찰되었다. 모체에 독성은 관찰되지 않았으나 3mg/m2용량에서 태자 생존이 감소되었고, 모든 용량에서 태자의 체중감소가 관찰되었다. 3mg/m2용량은 매 치료에 대해 과잉늑골(두 군 모두), 척추와 늑골의 융합, 구개열, 척추기형, 뒷다리기형, 앞 또는 뒷 발가락 기형을 포함한 특징적 태자 기형을 유발하였다. 랫트에서 데시타빈을 임신 9-12일에 2.4, 3.6 또는 6mg/m2 (각각 임상적 권장 일일 용량의 약 5, 8, 13%)를 단회 복강투여 한 경우에서 모체독성은 관찰되지 않

았다. 임신 9일에 데시타빈 투여시에는 모든 용량에서 살아있는 태자가 관찰되지 않았다. 태자 생존의 유의한 감소 및 태자 체중감소가 3.6mg/m2 이상의 용량에서 데시타빈이 임신 10일째 투여되었을 때 관찰되었다. 척추 및 늑골 이상 빈도의 증가가 모든 용량군에서 관찰되었고, 안구돌출증, 바깥뇌증, 구개열 발생 증가가 6.0mg/m2 용량에서 관찰되었다. 태자의 앞발가락 기형 발생의 증가가 3.6mg/m2 이상의 용량에서 관찰되었다. 앞다리 및 뒷다리 장골의 크기감소 및 골화가 6.0mg/m2의 용량에서 관찰되었다.

2) 수유부

데시타빈 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 분비되고 유아에 대한 이 약의 잠재적 중대한 이상반응 때문에 모체에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 이 약을 중단할 지에 대한 결정을 내려야 한다.

8. 소아에서의 사용

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어있지 않다.

9. 노인에서의 사용

노인환자는 일반적으로 젊은 성인환자와 같은 용량으로 투여되었다. 독성으로 인한 용량 조정은 일반환자에 대해 규정된 대로 수행되어야 한다. 노인과 젊은 성인 환자 간 반응 차이는 발견되지 않았으나 몇몇 노인환자에서 더 큰 감수성이 나타났다.

10. 임상검사치에의 영향

전혈구수 및 혈소판 수치는 반응과 독성을 모니터 하기 위해 필요 시 그러나 적어도 매 투여 주기 이전에는 측정되어야 한다. 간 효소수치 및 혈청 크레아티닌 수치는 치료 시작 이전에 측정되어야 한다.

11. 과량투여

이 약 과량투여에 대한 해독제는 알려진 바 없다. 과량의 용량은 지속되는 호중구감소증과 혈소판감소증을 포함한 골수억제의 증가와 관련되어 있다. 과량투여의 경우 표준 보조 수단이 취해져야 한다.

12. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 환자들은 이 약으로 치료받는 중에 빈혈과 같은 바람직하지 않은 효과를 경험할 수 있음을 인지해야 한다. 그러므로 차를 운전하거나 기계를 조작할 때는 주의해야 한다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약은 주사용 멸균수 8mL로 무균상태에서 조제되어야 한다; 이는 pH 6.7-7.3에서 mL당 약 5.0mg의 데시타빈을 함유한다. 이 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 덱스트로스 주사액으로 희석하여 최종 약물 농도가 0.1-1.0 mg/mL이 되도록 한다.

2) 조제 후 15분 이내에 사용되지 않는다면 희석액은 차가운(2-8°C) 점적주입액을 사용하여 조제하고 투여 전 최대 4시간 까지 2-8°C에서 보관되어야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 데시타빈

* 주성분 제조원 : Shilpa Medicare Ltd. 100% EOU

- 소재지: Plot No. 33, 33A, 40 to 47, Block C,D,E,H,I & AM, Raichur Industrial Growth Centre, Chicksugur-584 134 Dist: Raichur, Karnataka, India
- DMF 등록번호 : 수163-13-ND

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	2017.10.31			2017.10.31	
보완요청 일자		2017.12.11	2017.12.11	2017.11.21	
보완접수 일자		2018.07.05	2018.07.05	2018.02.19	
최종처리 일자	2018.07.25			2018.04.18	

<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・심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품

3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		비고
	1	2																3				4						5			6		7	8	
		가								나								가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	
면제사유	주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100㎎정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200㎎정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- [별표 1] Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제) 주4에 따라 독성, 약리, 임상시험자료 면제에 해당하나 오리지널과 동등성을 입증한 자사 동일함량제제가 없으므로 이화학적동등성을 입증하였음

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류 : 항악성종양제(421)

1.2. 기원 및 개발경위

- 서양인 대비 동양인(한국인을 포함)의 평균 체표면적을 고려하여 50mg으로 기 허가된 데시타빈 주사제를 저함량 제제로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당사항 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

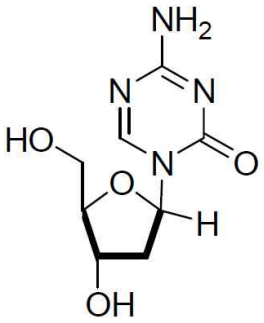
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데시타빈
- 일반명 : Decitabine

- 화학명 : 4-Amino-1-(2-deoxy-β-D-erythropentofuranosyl)-1,3,5-triazin-2(1H)-one
- 분자식 : $C_8H_{12}N_4O_4$: 228.2



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(엔도톡신) ■ 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)

- 인산이수소칼륨
- 수산화나트륨

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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알/고무마개	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 3로트에 대하여 장기, 가속 6개월 자료를 제출하였고, 가속 6개월 시험 결과의 유의적인 변화가 없고, 장기 6개월 시험 결과의 시간에 따른 변화양상이 없이 기준에 적합하여 신청한 12개월의 사용기간에 적합함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">회사명</td><td colspan="2">제품명</td><td>Lot No.</td><td>Lot 크기</td><td>제조일
(사용기간)</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td colspan="2">한국얀센</td><td colspan="2">다코젠주50mg</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>시험약</td><td colspan="2">㈜삼양바이오팜</td><td colspan="2">데시리드주40mg</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">시험책임자</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">기준 및
시험방법</td><td colspan="3">규격</td><td colspan="4">시험항목</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분(시험약)
데시타빈</td><td>별규</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">완제</td><td>대조약</td><td>자사기준</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>시험약</td><td>자사기준</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="8">시험결과</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td colspan="3">2017. 09. 05 ~ 2018. 04. 25</td><td colspan="2">최종 판정일</td><td colspan="2">2018. 04. 26</td></tr>
<tr><td>검토의견</td><td colspan="7">검토자 : 하성진
기준 및 시험방법에 적합함.</td></tr>
</table>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 아래 표로 대체

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아래 표로 대체

<아 래>

항목		신청사항	검토의견
효능 효과	1. 다음과 같은 골수형성이상증후군의 치료 이전 치료 경험 여부에 상관없이, 원발성 또는 속발성 골수형성이상증후군으로서 French-American-British(FAB) 분류에 따른 불응성빈혈(RA), 불응성 철아구성 빈혈(RARS), 골수아구과잉 불응성빈혈(RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 및 International Prognostic Scoring System(IPSS) 분류에 따른 intermediate-1,2 및 고위험군 2. World Health Organization(WHO) 분류에 따라 새롭게 진단받은, 표준유도요법을 시행할 수 없는 65세 이상 성인 환자의 원발성 또는 속발성 급성 골수성 백혈병의 치료	1. 다음과 같은 골수형성이상증후군의 치료 이전 치료 경험 여부에 상관없이, 원발성 또는 속발성 골수형성이상증후군으로서 French-American-British(FAB) 분류에 따른 불응성빈혈(RA), 불응성 철아구성 빈혈(RARS), 골수아구과잉 불응성빈혈(RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 및 International Prognostic Scoring System(IPSS) 분류에 따른 intermediate-1,2 및 고위험군 2. World Health Organization(WHO) 분류에 따라 새롭게 진단받은, 표준유도요법을 시행할 수 없는 65세 이상 성인 환자의 원발성 또는 속발성 급성 골수성 백혈병의 치료	적합
용법 용량	이 약은 다음과 같은 두 가지 용법으로 투여할 수 있다. 골수형성이상증후군에 3일 요법 또는 5일 요법을, 급성골수성 백혈병에 5일 요법을 사용한다. 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻거나 병의 안정화가 나타나는 한, 즉, 현성진행이 없는 한 지속되어야 한다. 반응 및 독성을 모니터하기 위해서 필요한 경우, 최소한 각 주기시작에 앞서 전혈구 계산 및 혈소판 수치 측정이 수행되어야 한다. 간 수치 및 혈장크레아티닌은 치료시작 이전에 측정되어야 한다.	이 약은 다음과 같은 두 가지 용법으로 투여할 수 있다. 골수형성이상증후군에 3일 요법 또는 5일 요법을, 급성골수성 백혈병에 5일 요법을 사용한다. 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻거나 병의 안정화가 나타나는 한, 즉, 현성진행이 없는 한 지속되어야 한다. 반응 및 독성을 모니터하기 위해서 필요한 경우, 최소한 각 주기시작에 앞서 전혈구 계산 및 혈소판 수치 측정이 수행되어야 한다. 간 수치 및 혈장크레아티닌은 치료시작 이전에 측정되어야 한다.	적합

항목		신청사항	검토의견
	투여 전의 제품 희석에 대한 사항은 “13. 적용상의 주의”를 참조한다. 1. 골수형성이상증후군 1) 5일요법 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여하는 것이 권장된다(주기 당 총 5회 투여). 이 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 골수억제가 나타나는 경우, 이 약의 다음 치료 주기는 혈액학적 수치가 회복 될 때까지 연기해야 한다 (Absolute neutrophil count, ANC ≥ 1,000/μL. 혈소판 ≥ 50,000/μL). 2) 3일요법 15mg/m2을 8시간마다 3시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 이 주기는 매 6주마다 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연 만약 이전의 이 약 투여로부터의 혈액학적 회복 (ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 이 약 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다:	투여 전의 제품 희석에 대한 사항은 “13. 적용상의 주의”를 참조한다. 1. 골수형성이상증후군 1) 5일요법 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여하는 것이 권장된다(주기 당 총 5회 투여). 이 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 골수억제가 나타나는 경우, 이 약의 다음 치료 주기는 혈액학적 수치가 회복 될 때까지 연기해야 한다 (Absolute neutrophil count, ANC ≥ 1,000/μL. 혈소판 ≥ 50,000/μL). 2) 3일요법 15mg/m2을 8시간마다 3시간에 걸쳐 정맥 점적주입으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 이 주기는 매 6주마다 반복되어야 한다. 환자는 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받을 수 있다. 혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연 만약 이전의 이 약 투여로부터의 혈액학적 회복 (ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 이 약 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다:	

항목		신청사항	검토의견
	● 회복기간이 6주 이상 8주 이하인 경우 - 이 약 투여는 최대 2주 까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m2으로 매 8시간마다 (33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여한다. ● 회복기간이 8주 이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 이 약 투여는 2주 이상까지 지연시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m2으로 매 8시간마다(33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음 주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다. 만약 다음의 비혈액학적 독성 중 어느 하나가 발생하면 이 약은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다: 1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL 2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배 3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염 2. 급성 골수성 백혈병 체표면적당 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간 이상에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여한다(주기당 총 5회 투여). 1일 총 용량은 20mg/m2을 넘지 않으며, 주기 당 총 용량은 100mg/m2을 넘지 않아야 한다. 투여 시기를 놓친 경우, 가능한 신속히 투약을 재개해야 한다. 치료 주기는 환자의 임상 반응과 관찰된 독성에 따라 매 4주 간격으로 반복되어야 한다.	● 회복기간이 6주 이상 8주 이하인 경우 - 이 약 투여는 최대 2주 까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m2으로 매 8시간마다 (33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여한다. ● 회복기간이 8주 이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 이 약 투여는 2주 이상까지 지연시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m2으로 매 8시간마다(33mg/m2/day, 99mg/m2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음 주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다. 만약 다음의 비혈액학적 독성 중 어느 하나가 발생하면 이 약은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다: 1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL 2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배 3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염 2. 급성 골수성 백혈병 체표면적당 20mg/m2을 연속된 5일 동안, 1일 1회 1시간 이상에 걸쳐 정맥 점적주입으로 투여한다(주기당 총 5회 투여). 1일 총 용량은 20mg/m2을 넘지 않으며, 주기 당 총 용량은 100mg/m2을 넘지 않아야 한다. 투여 시기를 놓친 경우, 가능한 신속히 투약을 재개해야 한다. 치료 주기는 환자의 임상 반응과 관찰된 독성에 따라 매 4주 간격으로 반복되어야 한다.	

항목		신청사항	검토의견
	4주기 투여 이후, 환자의 혈액학적 수치(혈소판 수 또는 ANC)가 치료 이전으로 회복되지 않거나 또는 질병이 진행되는 경우(말초 모세포 수 증가 또는 골수 모세포 수 악화), 환자는 무반응자로 간주되어 대체 치료법을 고려해야 한다. 오심 및 구토의 예방을 위한 예비투약은 통상적으로 권고되지 않지만, 필요에 따라 투여 할 수 있다. 골수 억제와 골수 억제 관련 이상반응(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증)은 치료와 관계 없이 급성 골수성 백혈병 환자에게서 흔하게 나타난다. 골수 억제의 합병증으로는 감염과 출혈을 포함한다. 다음과 같은 골수억제 관련 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 의사의 판단에 따라 연기할 수 있다. ● 발열성 호중구감소증 (체온 ≥38.5℃ 이고 ANC <1,000/μL) ● 활성 바이러스, 세균 또는 진균 감염 (즉, 항감염제의 정맥 투여 또는 광범위한 지지요법이 요구되는 경우) ● 출혈 (혈소판 수치 <25,000/μL인 위장관, 비뇨생식기, 폐의 출혈, 또는 중추신경계의 출혈) 상태가 호전되거나 적절한 치료(항감염요법, 수혈 또는 성장인자)로 안정화되면 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 임상연구 중 이 약을 투여 받은 환자의 약 1/3에서 투약 지연이 있었다. 용량 감량은 권고되지 않는다.	4주기 투여 이후, 환자의 혈액학적 수치(혈소판 수 또는 ANC)가 치료 이전으로 회복되지 않거나 또는 질병이 진행되는 경우(말초 모세포 수 증가 또는 골수 모세포 수 악화), 환자는 무반응자로 간주되어 대체 치료법을 고려해야 한다. 오심 및 구토의 예방을 위한 예비투약은 통상적으로 권고되지 않지만, 필요에 따라 투여 할 수 있다. 골수 억제와 골수 억제 관련 이상반응(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증)은 치료와 관계 없이 급성 골수성 백혈병 환자에게서 흔하게 나타난다. 골수 억제의 합병증으로는 감염과 출혈을 포함한다. 다음과 같은 골수억제 관련 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 의사의 판단에 따라 연기할 수 있다. ● 발열성 호중구감소증 (체온 ≥38.5℃ 이고 ANC <1,000/μL) ● 활성 바이러스, 세균 또는 진균 감염 (즉, 항감염제의 정맥 투여 또는 광범위한 지지요법이 요구되는 경우) ● 출혈 (혈소판 수치 <25,000/μL인 위장관, 비뇨생식기, 폐의 출혈, 또는 중추신경계의 출혈) 상태가 호전되거나 적절한 치료(항감염요법, 수혈 또는 성장인자)로 안정화되면 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 임상연구 중 이 약을 투여 받은 환자의 약 1/3에서 투약 지연이 있었다. 용량 감량은 권고되지 않는다.	

항목		신청사항	검토의견
사용상의 주의사항	13. 적용상의 주의 1) 이 약은 주사용 멸균수 10mL로 무균상태에서 조제되어야 한다; 이는 pH 6.7-7.3에서 mL당 약 5.0mg의 데시타빈을 함유한다. 이 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 덱스트로스 주사액으로 희석하여 최종 약물 농도가 0.1-1.0 mg/mL이 되도록 한다. <이하 생략>	13. 적용상의 주의 1) 이 약은 주사용 멸균수 8mL로 무균상태에서 조제되어야 한다; 이는 pH 6.7-7.3에서 mL당 약 5.0mg의 데시타빈을 함유한다. 이 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 덱스트로스 주사액으로 희석하여 최종 약물 농도가 0.1-1.0 mg/mL이 되도록 한다. <좌동>	적합