# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2015.06.03. | 접수번호 | 20150095697 |
| 신청구분 | | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품 및 동규정 제2조 제8호 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | (주)사이넥스 | | |
| 제 품 명 | | 스테리탤크파우더(탤크) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | | 탤크 | | |
| 제조/수입 품목 | | 제조판매품목(일부공정위탁제조) | | |
| 제형/함량 | | 이 약 1g 중<br>탤크 1그램 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 악성 흉막삼출의 재발방지 | | |
| | 용법용량 | 이 약 2~5g을 탤크 1g당 10~20mL 해당하는 0.9% 염화나트륨 주사액에 현탁하여 사용한다. | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2015.11.16. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - 프랑스 : STERITALC®, Novatech SA(의료기기) * 흉막유착술에 사용<br>- 미국 : Sterile talc, '97.08.12. 희귀지정 | | |
| 허가부서 | | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 김은영, 고용석, 최영주 |
| 심사부서 | | 순환계약품과 | 심사담당자 | (안유) 백주현, 박재현, 최기환 |
| GMP* 평가부서 | | 해당없음 | GMP 담당자 | 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제6호(희귀의약품) |

* 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**

| |
|---|
| 악성 흉막삼출의 재발방지 |

○ **용법·용량**

| |
|---|
| 이 약 5g을 0.9% 염화나트륨 주사액 50~100 mL에 현탁하여 사용한다. |

○ **사용상의 주의사항**

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

전신 치료가 더 적합하며 치료 가능한 악성종양 환자

**2. 이상반응**

임상문헌에서 1,500명 이상의 환자에 대한 탤크 투여가 보고되었다. 악성흉막삼출증 환자에게 탤크를 분약살포 또는 슬러리 형태로 투여하였다. 일반적으로, 보고된 이상반응에 대하여 탤크로 인한 이상반응과 투여 절차와 관련된 이상반응을 구별하기는 어렵다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 발열과 통증이다. 발열을 경험한 환자의 대부분과 통증을 경험한 환자의 절반 이상은 탤크 투여 시 진단적 조직 검사를 받은 환자였다.

1) 감염: 탤크 투여 및/또는 절차 시 드물게 농흉이 발생하였다. 보고된 사례의 절반 이상이 농흉 발생 전에 조직 검사를 실시하였다.

2) 호흡기계: 드물게 폐렴, 급성호흡곤란증후군, 호흡곤란, 기관지흉막루, 객혈 및 폐색전증이 보고되었다.

3) 심혈관계: 드물게 빈맥, 심근경색, 저혈압, 저혈량증, 수술 및/또는 마취와 관련된 무수축 심장마비가 보고되었다.

4) 투여절차: 투여절차 및 흉관으로 인한 이상반응으로는 흉관삽관술 또는 흉강경검사 부위의 감염, 국소 출혈 및 피하 농흉이 포함된다.

5) 만성독성: 특발성 자발적 기흉에 대해 탤크 분약산포로 치료받은 환자 60명 및 흉막관을 통해 단순 배수한 환자 54명, 총 114건의 사례가 보고되었다(Lange et al., *Thorax* 1988;43:559). 치료 후 22~35년이 경과하여 폐 기능 검사($FEV_1$(1초간 노력성 호기량, Forced expiratory volume in 1 second), VC(폐활량, vital capacity), TLC(총폐용량, Total lung capacity) 및 RV(잔기량, Residual volume))를 실시한 결과, 두 치료군간 흉막 변화의 현저한 차이는 없었다. 그러나 탤크 분약산포로 치료받은 2명의 환자에서 석회화를 동반한 흉막 비후가 더욱 광범위하게 나타났다. 총 폐용량의 평균값은 탤크 치료군에서 89%, 배수군에서 96%로 예측되었다. 14명의 환자(12명은 중증 흡연자, 2명은 비흡연자)는 기류 제한(5명에서는 중증)을 보였다. 중피종의 사례는 없었으며 재발성 기흉을 치료하기 위해 1% 요오드화 탤크 10g을 투여한 사례에서 흉막유착술 실시 2년 후 흉벽에서의 선암 발생이 보고되었다.

**3. 일반적 주의**

1) 흉막 내 탤크 투여 시 드물게 급성 폐렴 및 급성호흡곤란증후군 발생이 보고되었으며 일부 사례는 치명적이었다. 이들 증상과 탤크의 인과관계는 명확하지 않다. 보고된 사례 중 탤크를 흉강경 또는 흡입제를 통해 투여한 사례는 없었다. 급성호흡곤란증후군 사례 4건 중 3건은 흉막 내 흉관 주입을 통해 탤크 10g을 투여한 후 발생하였다. 한 명의 환자는 투여 1달 후에 사망하였고 2명의 환자는 후유증 없이 회복되었다.
2) 탤크의 정맥 내 투여는 폐고혈압 및 폐 조직 질환의 원인으로 잘 알려져 있다. 그러나 이러한 합병증들은 흉막 내 탤크 투여 후에는 보고되지 않았다. 규폐증 또는 석면증, 만성기관지염, 기관지원성 암종 및 흉막석회와 같은 폐 질환이 탤크 흡입과 관련하여 보고되었다.
3) 이 약으로 치료한 흉막은 흉막공간 경화증으로 인해 후속 수술(폐 절제술 등) 및 진단 절차가 어려워지거나 불가능할 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 향후 진단 및 치료 절차에 미치는 영향을 반드시 고려해야 한다.
4) 이 약은 흉막삼출액을 적절히 배수한 후에 투여한다. 흉막유착술의 성공은 폐의 완전한 재팽창 뿐만 아니라 흉막삼출액 배수의 완성도와도 관련이 있다. 이들 두 가지 요인은 흉막 공간의 결합을 촉진한다.
5) 이 약은 항종양 효과가 없으므로 전신 치료가 더 적합하며 치료 가능한 악성종양 환자에는 이 약을 사용하지 않는다.

6) 탤크 경화 후 흉관 배수 기간은 임상적 상황에 따라 결정된다.

**4. 상호작용**

탤크 흉막유착술 후에 탤크의 흡수성으로 인해 두 번째 경화제의 효과가 감소하는지 여부는 알려지지 않았다.

**5. 임부에 대한 투여**

이 약에 대해 임부를 대상으로 실시한 임상 시험은 없다. 토끼에게 탤크 900mg/kg(사람에서 $mg/m^2$을 기준으로 약 5배 높은 용량)을 경구 투여했을 때 최기형성 독성은 나타나지 않았다. 그러나 동물에서의 생식·발생독성시험 결과로부터 사람에서의 결과를 항상 예측할 수 없으므로 임부에게 이 약이 반드시 필요한 경우가 아니라면 투여해서는 안된다.

**6. 소아에 대한 투여**

소아에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

**7. 고령자에 대한 투여**

임상시험에서 탤크를 투여한 환자 나이의 평균값 및 중앙값은 50~62세였다. 고령자에 대한 탤크의 안전성·유효성을 평가하기 위한 별도의 분석은 실시되지 않았다.

**8. 적용상의 주의**

○ 현탁액 조제

1) 적절한 기류식 무균 실험대에서 아래 순서에 따라 탤크 현탁액을 조제한다.

단계 1: 16 게이지 바늘이 부착된 60mL 주사기를 사용하여 0.9% 염화나트륨 주사액 50mL를 취하고 탤크가 들어있는 병에 이를 천천히 주입한다.

단계 2: 탤크 가루가 확산되도록 병을 잘 흔든다.

단계 3: 병을 계속 흔들면서 16 게이지 바늘이 부착된 60mL 주사기 2개에 각각 현탁액 25mL씩 나누어 담는다. 각 주사기에 0.9% 염화나트륨 주사액을 넣어 전체 용량이 50mL가 되도록 한다. 그런 다음 각 주사기를 60mL 표시점까지 당겨 공기 10mL를 주입하여 투여 전에 혼합할 수 있는 공간을 마련한다. 각 주사기

에는 0.9% 염화나트륨 주사액 50mL에 현탁된 탤크 2.5g과 공기 10mL로 형성된 공간을 포함한다.

단계 4: 주사기에 탤크 농도 및 사용기한을 명시하고 환자용이라는 라벨과 함께 다음 문구를 부착한다.
"투여 전에 현탁액이 잘 섞일 수 있도록 주사기를 잘 흔들어줄 것"
"흉막유착술에만 사용하고 정맥주사로는 사용하지 않음"

○ 투여

탤크가 가라앉지 않고 고르게 재확산될 수 있도록 투여 전에 지속적으로 주사기를 흔든다. 투여 직전에 각 주사기의 공기 10mL를 배출한다. 표준 절차에 따라 흉관을 통해 탤크 현탁액을 투여한다.

**9. 기타**

1) 탤크의 발암성에 대한 연구는 탤크와 석면의 함량이 완전히 확인되지 않은 비표준 시험법으로 수행되었기 때문에 탤크의 발암성에 대한 결론을 확정하기 어렵다. 랫드에게 단회로 탤크 20mg을 주사하고 6개월의 회복기를 두었을 때와 4주 동안 매주 탤크 25mg을 주사하고 84주의 회복기를 두었을 때 모두 암 발생률은 증가하지 않았다.
2) 랫드 흉막 중피세포(rat pleural mesothelial cells, RPMC)를 배양하여 부정기 DNA합성(unscheduled DNA synthesis, UDS) 및 자매염색분체교환(sister chromatid exchanges, SCEs)을 통하여 유전독성을 평가한 결과, 석면을 함유하지 않은 탤크는 시험 조건에서 음성 결과를 나타냈다.
3) 탤크로 인한 동물의 생식력 손상에 대해 사용 가능한 정보는 없다.
4) 다양한 비임상 시험 결과, 탤크를 흉막 내 투여했을 때 전신흡수는 되지 않았다.

**○ 저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 15~30℃ 보관, 차광보관, 제조일로부터 24개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

## 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

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 :「의약품의 품목허가・신고・심사규정」(식약처고시) 제2조제8호 및 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제), 5. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | | | | 5 | | | 6 | | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | | | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 함량증감 | ○ | x | x | x | ○ | ○ | ○ | △ | x | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | x | x | x | ○ | x | ○ | △ | x | x | x | △ | x | x | ○ | x | x | ○ | x | ○ | ○ | 주4 |
| 제출자료 새로운 용법·용량 | ○ | △ | △ | x | ○ | ○ | ○ | △ | x | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | △ | x | △ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | 해당사항 없음(2015.7.1. 이전 접수된 희귀의약품) | | | | | | | | | | | | | | | x | x | ○ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ○ | x | ○ | ○ | |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

주4. 환자의 복약순응도를 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 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성 시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 「생물학적 동등성시험 기준」에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제의 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.(예; 100mg정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200mg 정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

<심사자 의견>

- 신청 용법·용량이 기 허가된 희귀의약품과 상이하여 안전성·유효성 대상 품목으로 검토되었으며, 기 허가된 품목과 용법·용량을 달리 설정할 근거가 제출되지 않아 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제25조제1항제1호에 따라 검토함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 미제출

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

- 해당없음 (2015.7.1 이전 희귀의약품으로 신청)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태 /재질 | 측정시기 (month) | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 장기보존 시험 | 25℃/60% RH | glass vial(50mL), blister package | 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월 | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | 0, 1, 3, 6개월 | 1배치에서 입자크기 기준 벗어남. 나머지 2배치는 유의적인 변화없이 기준 내 적합함 |
| 가혹시험 자료 | 온도- 50℃<br>습도- 40℃ /75%RH<br>빛- 2000 lux (25℃ / 일반 습도) | 온도- glass vial(sealed)<br>습도-glass vial(open)<br>빛- glass vial(sealed) /glass vial(sealed) and Al foil | 온도- 0, 1, 2, 3개월<br>습도- 0, 1, 2, 3개월<br>빛- 0, 1, 2, 4주 | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함 |

4. 독성에 관한 자료

- 미제출

<검토의견>

- 스테리탤크파우더는 투여량이 기허가된 품목보다 낮으며, 현탁농도가 기허가 범위 내에 있어 면제가능할 것으로 사료됨

| 신청품목 용법·용량 | 기허가 품목 용법·용량 |
|---|---|
| 이 약 2~4g을 탤크 1g당 5~10mL 해당하는 0.9% 염화나트륨 주사액에 현탁하여 사용한다. | 이 약 5g을 0.9% 염화나트륨 주사액 50~100mL에 현탁하여 사용한다. |

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출

<검토의견>

- 스테리탤크파우더는 기허가된 품목과 동일한 효능·효과로 신청하였으므로 면제가능

1. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 악성 흉막 삼출의 재발방지
- 신청 용법·용량

  이 약 5g을 0.9% 염화나트륨 주사액 50～100 mL에 현탁하여 사용한다.(각 용기별(2g 또는 4g)로 탤크 1g당 5~10mL 해당하는 0.9% 염화나트륨 주사액으로 현탁 후 적정량을 취하여 사용한다.)

## 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

### 6.1.1. 개요

- 자료요건: SCI급 문헌
- 제출자료 목록
  - Aelony_1998 ; Thoracoscopic Talc Poudrage in Malignant Pleural Effusions* - Effective Pleurodesis Despite Low Pleural pH (악성흉막삼출에서의 흉강경 탤크 살포, 흉강내 저pH 에서의 효과적 흉막유착술)
  - Barbetakis, 2010; Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases (악성흉막 삼출에 대한 흉강경 탤크 살포 후 초기 및 후기 이환율, 사망률, 기대수명; 400 사례 검토)
  - Dresler, 2005; Phase III Intergroup Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant leural Effusion* (악성흉막삼출에 대한 탤크 살포 및 탤크 슬러리의 3상 그룹간 연구)
  - Haddad, 2004; Pleurodesis in Patients with Malignant Pleural Effusions: Talc Slurry or Bleomycin? Results of a Prospective Randomized Trial
  - Prevost, 2001; Long-term effect and tolerance of talc slurry for control of malignant pleural effusions (악성흉막삼출의 조절을 위한 탤크 슬러리의 장기 효과 및 내약성)
  - Stefani, 2006 ; Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study(악성 흉막 삼출액의 치료에 있어서 탤크 살포와 탤크슬러리 비교. 전향적 비교 연구)
  - Van den Huevel, 1998; Talc-induced inflammation in the pleural cavity (흉강에서 탤크로 유발된 염증)
  - Viallat, 1996; Thoracoscopic Talc Poudrage Pleurodesis for Malignant Effusions (악성 삼출에 대한 흉강경 탤크 살포 흉막 유착술)

<검토의견>

- 제출된 자료에서 신청한 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 확인할 수 없음. 기허가된 품목보다 개선된 사항이 확인되지 않음에도 근거 없이 기허가 사항과 다른 용법·용량을 부여하기 어려움

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 프랑스 FSC(의료기기) 제출

**8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료**

- 기허가 품목과의 비교자료 제출