

# 안전성·유효성 검토서

(최초, 변경)

2006년 4월 20일

담당자	연구관	팀 장
임화경	박창원	김인규

① 신청자	한국릴리(주)	② 문서번호	46429, 46430 (2006.3.2.)
③ 제품명	젬자주200mg,1g	④ 분류번호	수입(프랑스), 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	기허가사항과 동일 (1바이알중 염산젬시타빈 (별첨) 228 mg, 1.14 g 젬시타빈으로서 200 mg, 1 g)		
⑥ 성상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청 효능·효과	○ 비소세포폐암, 췌장암, 방광암 (기허가사항과 동일) ○ 유방암 - (neo)Adjuvant chemotherapy 후에 재발되어 국소적으로 진행되었거나 전이된 유방암 환자에게 파클리탁셀과 병용하여 사용한다. 임상적으로 금기가 아닌 이상 선행 화학 요법에는 anthracycline 이 포함되어야 한다.		
⑧ 신청 용법·용량	○ 비소세포폐암, 췌장암, 방광암 (기허가사항과 동일) ○ 유방암 - 병용요법:(성인): 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 (1,250 mg/m <sup>2</sup> )을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매주기 제1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 3시간동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다		
⑨ 신청 저장방법 및 유효기간	기허가사항과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	- 2002.5.15. “진행성 유방암” 허가 - 허가조건 : 재심사신청기간(2006.5.15. ~ 2006.8.14.)에 “진행성 유방암”에 대한 제3상 임상시험성적서를 제출할 것.		

⑪ 약리작용 기전	-
⑫ 국내외 사용현황	프랑스(2004. 3. 15. 유방암 허가), EU 허가 미국(2004. 5. 19. 유방암 허가)
⑬ 관련조항	제3조제2항제2호 허가조건변경
⑭ 검토결과	시정적합 불임. 시정사항
<p>※ 참고사항</p> <p>1) 기허가조건인 “재심사신청기간에 유방암에 대한 3상임상시험자료를 제출할 것”을 삭제함</p> <p>2) 제출된 3상시험자료에 대한 최종결과보고서 제출을 조건으로 부과함.(미국 허가조건과 동일)</p> <p>- 제출된 치료적확증임상시험자료 “A randomized phase 3 study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel in patients with unresectable, locally recurrent or metastatic breast cancer (B9E-MC-JHQG)”의 생존율 분석이 포함된 최종결과보고서를 마지막 환자 사망일로부터 1년 이내에 제출할 것을 조건으로 함.</p> <p>3) 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항을 최신의 EU, PDR에 따라 시정하고, 문구를 조정함</p>	

## [붙임] 시정사항

### 효능·효과

- 비소세포폐암
  - 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
  - 단독투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료
- 췌장암
  - 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료(first line treatment)
- 방광암
  - 방광암(Bladder Cancer)
- 유방암
  - 임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용

### 용법·용량

#### 1. 표준용량

##### - 비소세포폐암

단독요법: (성인): 켄시타빈의 권장용량은  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

병용요법: (성인): 켄시타빈을 시스플라틴과 병용하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다.

3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 켄시타빈  $1250\text{mg}/\text{m}^2$ 을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 켄시타빈  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

- **체장암:** (성인): 젬시타빈의 권장용량은 1000mg/m<sup>2</sup>으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회 씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉬는 것이다. 뒤 이은 주기에는 연속 3주동안 주 1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

- **방광암**

병용요법: (성인): 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1000 mg/m<sup>2</sup> 으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉬는 것이다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 젬시타빈 투여 후, 또는 2일째에 70 mg/m<sup>2</sup>의 권장용량을 투여한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100mg/m<sup>2</sup> 용량을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.

- **유방암**

병용요법:(성인): 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 (1,250 mg/m<sup>2</sup>)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매주기 제1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여 후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175mg/ m<sup>2</sup>을 3시간동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 젬시타빈과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링해야 한다. 환자의 절대 과립구수 1500 ×10<sup>6</sup>/L 이상, 혈소판수 100,000 ×10<sup>6</sup>/L 이상이어야 한다.

2. 모니터링, 용량조정 또는 적정, 치료의 종결법

젬시타빈을 투여받는 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 젬시타빈의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다:

과립구 절대수(x10 <sup>6</sup> /L)	혈소판 수(x10 <sup>6</sup> /L)	전체용량에 대한 퍼센트
> 1,000 그리고	> 100,000	100%
500 - 1,000 혹은	50,000 - 100,000	75%
<500 혹은	< 50,000	연기

젬시타빈을 투여받는 환자는 트랜스아미나제와 혈청 크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라

각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 감소할 수 있다.  
의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.

## 사용상의 주의사항

### 1. 경고

투여 시간의 연장과 투여 횟수의 증가에 따라 독성이 증가된다.

다른 세포 독성 물질처럼 젠타타빈은 골수 기능억제를 초래하여 그 결과로 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있다. 골수억제는 일시적이거나 환자가 이 약으로 치료받는 동안 주의하여 관찰해야 한다. 고도의 골수 억제가 있는 환자에는 투여하지 않는다.

혈소판 감소증을 수반한 헤모글로빈의 급속한 감소, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 혈중 요소의 질소화합물(BUN), 또는 LDH의 증가 등의 모세혈관성 용혈성 빈혈의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 한다. 이 약의 투여로 용혈성 요독증이 보고되었다.

흉부 단순 X선 사진에서 분명하고, 또한 임상 증상이 있는 간질성 폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자에는 투여하지 않는다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분에 과민증 환자
- 2) 방사선감작 위험 및 중증 폐섬유증, 식도섬유증의 전개 위험이 있으므로 이 약과 방사선요법의 동시 병행은 금기
- 3) 중증 신부전 환자에게 이 약과 시스플라틴의 병용은 금기
- 4) 아직까지 중등도 내지 중증의 간기능 및 중증의 신장 기능 저하(사구체 여과율 < 30 ml/min) 환자에 대해 본제를 투여하고 연구된 바 없기 때문에 그러한 환자에게 투여하지 않는다.

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 골수 억제가 있는 환자
- 2) 간질성 폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자

### 4. 이상반응

- 1) 혈액 및 림프계 : 이 약은 골수 기능 억제를 초래하여 때때로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증을 유발할 수 있다. 환자의 19%에서 적혈구의 수혈이 필요하며, 1% 정도에서 폐혈증이 나타날 수 있다. 16%에서 점상출혈이나 약한 출혈이 관찰되었으며, 혈소판 감소증은 자주 보고되는 편이나 혈소판의 수혈이 필요한 경우는 1% 이하이다.

- 2) 간장 : 이 약을 투여한 환자의 2/3 정도에서 간의 트랜스아미나제 효소의 상승이 관찰되

나 그 정도는 그리 심하진 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요하다.

3) 위장관계 : 구토를 동반한 구역질이 이 약을 투여 받은 환자의 1/3에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 이러한 증세를 나타내는 환자의 약 20%의 경우 조치를 필요로 하지만 용량의 감소를 요하는 경우는 매우 드물고 일반적인 구토방지약에 의해 없어진다. 이 약의 투여로 설사, 구강의 궤양형성과 구내염, 변비가 흔히 보고되었다.

4) 호흡기계 : 이 약의 투여후 몇 시간 동안, 단시간에 걸쳐 약하게 호흡곤란을 겪을 수 있다. 그렇다고 해서 용량을 감소해야 하는 경우는 매우 드물며 대개는 증상이 저절로 사라진다. 호흡곤란이 나타나는 기전은 분명하지 않으나 폐암, 다른 암으로 인한 폐증상으로 나타날 수 있으며, 기관지경련을 수반하기도 한다. 이 약에 대한 과민증이 알려진 환자에게 젬시타빈을 투여하면 안 된다.

원인 불명의 가끔(삭제) 위중한 폐부종, 성인성 호흡부전증(adult respiratory distress syndrome ARDS)이 이 약의 투여와 관련하여 드물게 보고되었다. 만약, 이러한 반응이 발생하면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다. 조기에 보조치료를 함으로써 환자의 상태를 완화시킬 수 있다. 때때로 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis)이 보고되기도 하는데 이 때는 이 약의 투여를 중지해야 하며 스테로이드가 증상을 완화시킬 수 있다.

5) 신장 : 환자의 절반 가까이에서 중등도의 단백뇨와 혈뇨가 보고되었으나 임상적인 중요성을 갖는 경우는 드물었다. 이러한 현상은 대부분 혈청 크레아티닌 또는 혈중요소의 질소화합물의 변화와 무관하였다. 그렇지만 드물게 원인 불명의 신부전증의 예가 보고된 바 있다.

이 약을 투여한 환자에서 용혈성요독증(hemolytic uremic syndrome)과 일치하는 임상결과가 드물게 보고되었다. 혈소판감소증, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 혈중요소의 질소화합물 또는 디하이드로게나아제(LDH)의 상승을 수반하는 헤모글로빈 급강하 등의 미세혈관증 용혈성 빈혈의 증거가 되는 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 한다. 신부전증은 치료를 중단해도 회복되지 않을 수 있으며, 신투석이 요구된다.

6) 알레르기/과민증 : 이 약의 투여로 발진이 생길 수 있고 때로는 가려움증을 동반할 수 있다. 발진은 대개 심하지 않아 용량의 감소가 필요없고 국부적으로 대처할 수 있다. 간혹 때때로 피부박리, 소포 및 궤양이 형성될 수 있다.

드물게 아나필락시양 증상이 보고되었다.

이 약을 투여 받은 환자의 1%미만에서 한 건의 기관지 경련의 보고가 있다. 증상은 약하고 일시적이거나 비경구용 치료를 필요로 할 수 있다. 이 약의 성분엔 민감한 사람에게 처방을 하여서는 안 된다.

7) 심혈관계 : 심근경색, 울혈성 심부전과 부정맥 등의 이상반응도 나타나지만 이 약과의 상관관계는 아직 정립되지 않았다. 저혈압이 몇 번 보고되었다.

8) 기타 :

- 전신: 대개는 가벼운 몸살 증상이 올 수 있다. 그러나 오래가지 않으며, 용량을 줄일 필요는 거의 없다. 발열, 두통, 등의 동통, 오한, 근육통, 기능쇠약과 식욕부진이 가장 흔한 증상이다. 게다가 기침, 비염, 권태감, 땀과 불면증 등도 자주 일어난다. 한편 발열과 기능쇠약은 별개의 증상으로 나타나기도 한다. 이 약의 투여로 인한 발열은 임상적 감염 없이도 나타날 수 있다. 아세트아미노펜, 파라세타몰이 이러한 증상을 완화시킬 수 있다. 부종, 말초 부종이 매우 흔히 보고되었고 드물게 얼굴 부종이 보고되었다. 부종은 경미하여 용량을 감소하지 않아도 되지만 고통스러울 수 있다. 이 약의 사용을 중지하면 대개 그러한 증상은 사라진다. 이러한 독성을 일으키는 기전은 알려지지 않았다. 심부전, 간부전 혹은 신부전 징후와의 연관성은 확인되지 않았다.
- 다음과 같은 이상반응이 자주 보고되었다 : 탈모증(대개 경미한 정도), 졸음
- 관외침출(Extravassation) : 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 주사부위의 관외침출 사례가 보고되었다.
- 혈관계 이상: 이 약 사용시 보고된 혈관 독성은 매우 드물게 보고되고 있는 혈관염의 임상징후를 포함한다.

9) 국내에서 4년 동안 췌장암 환자 621명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 추가로 나타난 이상반응은 다음과 같으며 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

- 백혈구 및 세망내피계 : 호중구감소증(52건), 과립구감소증(27건), 범혈구감소증(7건)
- 위장관계 : 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)
- 피부 및 부속기계 : Hand Foot Syndrome(3건)
- 호흡기계 : 상기도감염(2건)
- 중추 및 말초신경계 : 현기증(9건)
- 방어기전 이상 : 감염(6건)
- 요로계 : 배뇨곤란(3건)

## 5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 정맥내 주입으로만 투여하여야 한다. 이 약의 주사는 거부반응을 야기하지 않으며 일반적으로 그 투여가 용이하다. 주사 부위의 거부 반응은 드물며 피부조직의 괴사의 예는 아직 보고된 바 없다.
- 2) 이 약을 사용하는 환자는 그 경과를 주시하여야 하며 임상검사실에 의한 기본 생리 검사를 받아야 한다. 약의 사용에 의한 독성을 해독할 필요가 있을 수 있다.
- 3) 골수 기능이 떨어지는 환자에 대한 이 약의 투여는 주의해야 한다. 다른 종양 세포 붕괴성 물질과 마찬가지로 복합 화학요법이나 연속적인 화학요법의 경우 골수 형성 부전의 누적 위험을 염두에 두어야 한다.
- 4) 이 약의 사용 환자는 처방을 받기 전에 매년 백혈구수와 혈소판 수 및 과립구수를 체크해

야 한다. 약물 주입에 의한 골수내 독성이 발견되면 (용법용량항 참조) 약의 사용을 중단하거나 처방을 변경하는 것이 좋다. 치료 중지 이후에도 혈구의 수는 계속 감소될 수 있다.

- 5) 정도의 간기능 부전 환자나 정도 중등도의 신기능 환자에 대한 본제의 명확한 용량의 임상시험 증거가 아직 불충분하므로 이러한 환자에게는 신중하게 투여한다. 간으로의 전이가 나타나거나 간염, 알코올 중독, 간경변 등의 기왕력이 있는 환자는 이 약의 사용으로 간 기능 저하가 더욱 악화될 수 있다.

정도~중등도의 신기능부전증(GFR 30mL/분~80mL/분)은 켈시타빈 약동학에 일관되게 유의성 있는 영향을 전혀 미치지 않았다. 정기적으로 신장 및 간장 기능에 대한 임상 검사를 해야 한다.

- 6) 골수 억제, 간질성 폐렴 등의 심각한 이상반응이 일어나기도 하고, 때때로 치명적인 결과를 나타내는 경우도 있으므로 투여할 때에는 임상 증상을 충분히 관찰하고, 자주 임상 검사(혈액학적 검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등)을 하고, 또 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 7) 간질성 폐렴, 폐독성 : 이 약을 투여한 후에는 임상증상(호흡상태, 기침 및 발열 등의 유무)를 충분히 관찰하고, 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시한다. 또 필요에 따라서 흉부 CT검사, 동맥혈산소분압, 폐포기동맥혈산소분압교차, 폐확산 능력 등의 검사를 하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 8) 이 약은 졸음을 유발하므로 이 약을 사용하는 환자는 이러한 위험이 조금이라도 존재하는 한 운전을 하거나 기계 사용을 자제하여야 한다.

## 6. 상호작용

### 방사선 요법:

방사선 요법을 동시에 수반 했을 경우 (병행하거나 7일 이내의 간격을 두고 행함) 나타날 수 있는 독성은 이 약의 용량, 투여 빈도, 방사선의 양, 방사선 요법 계획 기술, 치료 대상 조직의 종류나 그 양 등 다양한 요인에 기인한다. 전임상 시험이나 임상 시험 결과 본제는 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었다. 단독 임상 시험 결과 비소세포폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선요법과 병행하여 이 약 1000 mg/m<sup>2</sup> 을 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여용적 중앙값: 4.795 cm<sup>3</sup> )을 받은 환자에서 치명적인 폐렴과 식도염이 발생하였다. 낮은 용량의 이 약 투여와 방사선 요법을 실행했을 경우엔 나타나는 독성을 예상할 수 있다.방사선 치료와 병행하여 환자에게 무리가 없게 사용할 수 있는 최적 용량은 아직 정립되지 않았다.

방사선 요법을 동시에 수반하지 않았을 경우(7일 이상의 간격을 두고 실시) 자료 분석 결과방사선 요법 전후로 7일 이상 간격으로 이 약을 투여한 경우 radiation recall을 제외하고 어떠한 독성의 증가도 나타나지 않았다. 이 약은 방사선요법과 병행하여 투여하지 않고 방

사선 요법 이후 신속히 나타날 수 있는 징후를 해결한 후에 혹은 적어도 일주일 이상 지난 후에 투여한다.

이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상이(식도염, 대장염, 폐렴) 보고된 바 있다.

#### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에 대한 안전성이 입증되지 않았으며 이 약 또는 이 약의 대사물이 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 그러나 이 약은 동물실험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형 유발, 태자 생존율 저하, 발달 지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유 중에는 태어나 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 한다.

#### 8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자들도 이 약에 잘 견딘다. 나이가 이 약의 청소율과 반감기에 영향을 미치지 않지만 고령환자에 대하여 용량을 조정해야 한다는 증거는 없다.

#### 9. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 효과는 알려진 바 없다. 임상 1상 실험에서 불응성 백혈병 소아 환자에 대해 이 약을 투여하고 평가한 결과 최대 내성량은 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10 mg/m<sup>2</sup>/분 투여 속도로 360분 투여하는 양이다. 또한 임상 2상 실험에서 22명의 재발된 림프 모구 백혈병 환자와 10명의 급성 골수 백혈병 환자에 대해 이 약을 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10 mg/m<sup>2</sup>/분 투여 속도로 360분 투여하고 평가했다.

관찰된 독성으로는 골수 억제, 열성 호중구 감소증, 혈장 트랜스아미나제 농도 상승, 오심, 발진 / 표피 탈락 등으로 성인에게서 관찰된 것과 비슷하였다. 임상 2상 실험에서는 어떤 의미있는 임상 활성도 발견되지 않았다.

#### 10. 과량 투여시의 처치

이 약의 해독제는 알려진 것이 없다. 5.7g/m<sup>2</sup> 까지 단독으로 투여할 때 2주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입하는 경우 독성은 임상적으로 무리가 없었다. 만일 과용이 의심스러우면 환자는 혈액내의 혈구수 검사 및 필요한 검사를 받고 필요한 경우 보조치료 (supportive therapy)를 받는다.

#### 11. 적용상의 주의

이 약은 보존제가 포함되어 있지 않은 0.9% 염화나트륨주사액에 녹여 사용한다. 이 약의 용해도를 고려하여 최대 40mg/mL의 농도로 녹일 수 있으며 그 이상의 농도에서는 불완전하게 녹으므로 사용할 수 없다. 200mg 또는 1g 바이알에 각각 최소 5mL 및 25mL의 0.9%

염화나트륨주사액을 넣고 잘 흔들어 녹인다. 이렇게 조제된 액은 최종 켄시타빈 농도가 38 mg/mL이며, 조제시 최종 부피는 각각 200 mg 바이알의 경우 5.26 mL가 되고, 1 g 바이알의 경우 26.3 mL가 된다. 이 약의 적당량을 위처럼 조제한 대로 투여하거나, 또는 0.9% 염화나트륨 주사액으로 최소 0.1 mg/mL까지 희석하여 투여할 수 있다.

약물을 주입하기 전에 가능한 한 육안적으로 용액이나 용기내의 입자성 물질이나 변색에 대한 검사를 시행해야 한다.

이 약의 조제액은 무색투명하며, 20-25°C에서 24시간 안정하다. 만약 육안으로 입자나 변색이 관찰되면 사용하지 않아야 하며, 사용하고 남은 액은 버린다. 이 약의 조제액은 냉장시 결정이 생길 수 있으므로 냉장시키지 않는다.

이 약의 조제액을 다룰 때는 장갑을 사용하여야 한다. 만약 피부나 점막에 닿았을 때는 즉시 비누와 물로 씻고 충분한 물로 행구어 낸다. 동물시험에서 이 약의 접촉으로 급성피부자극은 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신독성이 나타날 수 있다.

항암제의 적절한 취급과 처분과정을 고려해야 한다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되었으나 지침에 나온 모든 권장절차가 필요하거나 적당하다고 일반적으로 합의된 바 없다.

## 12. 기타

- 1) 이 약은 *in vitro* 유전독성 시험인 *Salmonella typhimurium*, *E.coli*를 이용한 복귀돌연변이 시험과 쥐간세포를 이용한 DNA Repair Synthesis, Chinese hamster ovary cell을 이용한 염색체이상시험, *in vivo* 자매 염색분체 교환시험에서 유전독성을 나타내지 않았으나, *in vitro* 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, *in vivo* 마우스를 이용한 소핵시험에서 유전독성을 나타내어 치료상의 유익성이 사람에게 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 주의깊게 투여하도록 한다.
- 2) 마우스를 이용한 생식독성시험에서 고용량 (0.5mg/kg) 투여시 수컷의 고환무게 감소, 정자형성저하, 암컷의 착상률이 감소되고 태자 흡수율이 증가되었으며, 마우스를 이용한 최기형성 시험에서 F1의 체중이 감소하고 난소, 뇌의 무게가 감소하였으며 구개열 등 여러 기형의 빈도가 증가하였다. 토끼를 이용한 시험에서도 태자의 흡수, 체중감소가 관찰되었고 늑골 등 골격의 기형 및 변이와 내장 기형이 관찰되었다. 마우스를 이용한 주산 수유기 시험에서 F1의 발육(치아발출, 이개개전, 정소하강) 지연 및 활동성이 감소되었다.
- 3) 동물을 이용한 장기간발암성 시험은 시행되지 않았다.
- 4) 다른 약물과의 배합적합성(compatibility)에 대하여 연구된 바 없다.
- 5) 약력학 성질

세포배양모델에서 세포독성 활성화: 켄시타빈은 cell phase 특이성을 나타내며, 일차적으로 DNA 합성(S phase)단계의 세포를 죽이며, 일정조건에 G1/S phase 경계에서의 세포 진행을 차단한다.

세포 대사 및 작용기전: 켄시타빈(dFdC)은 세포내에서 뉴클레오사이드 카이 네이스에 의해 active diphosphate (dFdCDP) 및 triphosphate (dFdCTP) nucleosides로 대사된다. 켄시

타빈의 세포독성 작용은 dFdCDP와 dFdCTP의 두 작용에 의한 DNA 합성저해에 기인한 것으로 보인다. 첫째, dFdCDP는 DNA 합성용 deoxynucleoside triphosphates를 만드는 반응의 촉매작용을 유일하게 맡고 있는 ribonucleotide reductase를 저해한다. dFdCDP가 이 효소를 저해함으로써, 일반적으로 deoxynucleoside 농도와 특히 dCTP농도가 감소된다. 둘째, dFdCTP가 DNA incorporation단계에서 dCTP와 경쟁한다 (self potentiation). 따라서, 세포내 dCTP농도의 감소로 dFdCTP의 DNA incorporation이 가능해진다. 본질적으로 DNA polymerase epsilon이 켄시타빈을 제거할 수 없으며 성장하는 DNA 가닥을 복구하지 못한다. 켄시타빈이 DNA속에 결합한 후 성장하는 DNA 가닥에 nucleotide 하나가 추가적으로 부착된다. 그 후 이후의 DNA 합성이 본질적으로 완전히 종료된다 (masked chain termination). 켄시타빈이 DNA속에 결합한 후 apoptosis로 알려진 programmed cellular death를 유도하는 것으로 보인다.

- 6) 약동학 성질 : 켄시타빈은 주로 불활성 대사물질인 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU)로 대사되어 혈장으로부터 신속히 제거된다. 정맥투여량의 10% 미만이 소변에서 불변 켄시타빈으로 발견된다. 켄시타빈과 dFdU가 혈장에서 발견되는 유일한 화합물이며, 소변에서 발견된 약물관련 물질의 99%를 차지한다. 켄시타빈의 혈장단백결합은 무시해도 좋다. 단회투여 및 반복투여 연구에 대한 population pharmacokinetic analyses 결과 분포용적은 유의성있게 성별의 영향을 받는 것으로 나타났다. 전신성 청소율은 연령과 성별의 영향을 받는다. 이러한 영향은 혈장 켄시타빈 농도 및 체순환에서 제거율 (반감기)의 차이를 가져온다. 전신성 청소율은 약  $30 \text{ L/hr/m}^2$  -  $90 \text{ L/hr/m}^2$ 의 범위에 있다. 권장 주입시간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32~94분의 범위에 있다.

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제3조제2항제2호 (허가조건 변경)

자료번호 구분	1		2		3		4						5			6		7	8		
	가	나	가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다			가	나
1. 제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
2. 제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
3. 면제사유																					

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 임상시험성적에 관한 자료

- 2.1. 수술 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 유방암 환자에서의 쯤시타빈/파클리탁셀 병용요법과 파클리탁셀 단독요법에 대한 무작위 3상시험 (B9E-MC-JHQQ)
- 2.2. 60세이상 폐경 후 여성의 전이성 유방암 환자에서 쯤시타빈 1차 치료 대 에피루비신: 다기관 무작위 3상 시험 (Annals of Oncology, 16:899-908, 2005)
- 2.3. 전이성 유방암의 1차 화학요법제로서의 쯤시타빈, 에피루비신 그리고 파클리탁셀 대 플루오르우리실, 에피루비신 그리고 싸이클로포스파마이드: ECOG의 다국가, 다기관, 전향적 무작위 제3상 임상시험 (Journal of Clinical Oncology, 23:1401-1408, 2005)

3. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 3.1. 프랑스 CPP (2004. 3. 15. 허가)
- 3.2. 미국(2004. 5. 19. 유방암 추가, CDER site 확인), 미국 Label (2005. 4. 26. 갱신)