안전성·유효성 검토서

(최초, 변경)

2006년 2월 16일

담당자	연구관	팀 장
임화경	박창원	김인규

① 신청자	한국노바티스(주)	② 문서번호	362540 (2005.9.7.)
③ 제품명	페마라정	④ 분류번호	수입(스위스), 전문, 421
⑤원료약품분량 (주성분)	1정(104mg) 중 레트로졸 (별규) 2.5 mg		
⑥ 성상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청 효능·효과	1. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 국소적으로 진전된 또는 전이성 유방암에서 1차 치료 2. 항에스트로겐 요법후 재발된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진전된 유방암 3. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 조기 유방암에서 5년동안 타목시펜 보조요법 이후 연장 보조 요법 **4. 호르몬수용체 양성인 폐경후 여성의 조기 유방암에서의 보조요법**		
⑧ 신청 용법·용량	성인 및 고령자 : 권장용량은 식사와 상관없이 1일 1회 2.5mg 경구투여한다. **보조요법 및** 타목시펜 보조요법 이후**의** 연장보조요법으로, 암의 재발시까지 또는 암이 재발하지 않는 한 5년 동안 투여를 계속한다. 현재 장기간 투여와 관련한 자료가 부족하여 최적의 치료기간은 아직 확립되어 있지 않다. 전이성 질환 환자인 경우에는 암의 진행이 확인될 때까지 투여를 계속해야 한다. **고령자에 대해서는 용량조절이 요구되지 않는다**		
⑨ 신청 저장방법 및 유효기간	기허가사항과 동일		
⑪ 기원 및	“호르몬수용체 양성인 폐경후 여성의 조기 유방암에서의 보조요법) ”		

개발경위	적응증 추가에 따른 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항 추가변경
⑪ 약리작용 기전	Aromatase inhibitors
⑫ 국내외 사용현황	미국(2005. 12. 28. 허가)
⑬ 관련조항	**제3조제2항제7호** (효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경)
⑭ 검토결과	**시정적합** (미국 허가사항에 따라 시정함)
※ 참고사항	

[붙임] 시정사항

효능효과

1. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 국소적으로 진전된 또는 전이성 유방암에서 1차 치료
2. 항에스트로겐 요법후 재발된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진전된 유방암
3. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 조기 유방암에서 5년동안 타목시펜 보조요법 이후 연장 보조 요법
4. 호르몬수용체 양성인 폐경후 여성의 조기 유방암에서의 보조요법

용법용량

성인 및 고령자 : 권장용량은 식사와 상관없이 1일 1회 2.5㎎ 경구투여한다.
보조요법 및 타목시펜 보조요법 이후의 연장보조요법으로, 암의 재발시까지 또는 암이 재발하지 않는 한 5년동안 투여를 계속한다. 현재 장기간 투여와 관련한 자료가 부족하여 최적의 치료기간은 아직 확립되어 있지 않다. 전이성 질환 환자인 경우에는 암의 진행이 확인될 때까지 투여를 계속해야 한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 사용하지 말 것.
 1) 이 제제의 주성분이나 부형제에 과민증이 있는 환자
 2) 폐경전 내분비 상태인 여성
 3) 임부, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 크레아티닌 클리어런스가 10㎖/min미만인 여성환자에 대한 연구는 시행되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에 대한 이 약 치료의 잠재적 유익성 및 위험성을 투여 전에 신중히 고려해야 한다.

2) 심한 간부전환자(Child-Pugh score C)에서 전신노출 및 소실반감기는 건강한 사람의 약 두 배이다. 그러므로 이러한 환자에서는 세심한 관찰하에 투여되어야 한다. 반복투여에 대한 임상경험은 없다.

3. 이상반응

지금까지 진행된 모든 연구들의 결과, 페마라는 조기 유방암의 보조요법 및 이전 표준 타목시펜 요법을 받았던 적이 있는 여성에서의 연장 보조요법로서 뿐만 아니라 진행성 유방암에 대한 1차 치료제 및 2차 치료제로서 대체로 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 연장보조요법(페마라와 위약 투여군 모두)을 받은 환자들의 약 40%, 그리고 전이성 및 수술전 보조 치료로서 페마라를 투여받은 환자들의 약 1/3 정도가 이상반응을 경험하였다. 일반적으로, 관찰된 이상반응은 주로 경증이거나 중등도의 증상이며 대부분 에스트로겐결핍과 관련된 것이다. 전이성 및 수술전 보조요법에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 안면홍조(10.8%), 오심(6.9%), 피로(5.0%)였다. 많은 이상반응들이 에스트로겐 결핍으로 인한 정상적인 약물학적 결과로 나타났다 (예를 들어, 안면 홍조, 탈모증 및 질 출혈).

다음의 이상반응들은 진전된 또는 전이성 임상시험에서 보고된 것이 아니라, 페마라의 연장보조요법에서 발생한 것들이다.: 관절통/관절염, 골다공증, 골절

표1의 이상반응들은 임상시험들 및 시판후 경험으로부터 보고된 것이었다.

< 표 1 >

부작용의 빈도수에 따라 열거되었다. 즉 첫 번째로 가장 흔히 나타난 순서대로 나열되어 있는 것으로서, 다음의 규정이 적용되고 있다 : 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100, <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100); 드물게(≥1/10,000, <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000)

감염증 및 (기생충 등의) 체내 침입
흔하지 않게 :요로 감염
양성, 악성 및 비특이성 신생물 (낭종과 폴립을 포함)
흔하지 않게 :종괴의 통증 (전이성/수술전 보조요법에서만)
혈액 및 림프계 장애
흔하지 않게 :백혈구 감소증
대사 및 영양 장애
흔하게 :거식증, 식욕 증가, 고콜레스테롤혈증
흔하지 않게 :전신 부종

정신 장애
흔하게 : 우울증
흔하지 않게 : 불안감 (1)
신경계 장애
흔하게 :두통, 어지러움
흔하지 않게 :졸림, 불면증, 기억력 손상, 감각 이상(2), 미각 장애, 뇌혈관 질환
눈 장애
흔하지 않게 :백내장, 눈의 자극감, 시야흐림
심장 장애
흔하지 않게 :심계 항진, 빈맥
혈관 장애
흔하지 않게 :혈전성 정맥염 (3), 고혈압
드물게 :폐색전, 동맥 혈전증, 뇌혈관 경색
호흡기, 흉곽 및 종격 장애
흔하지 않게 :호흡 곤란
위장관 장애
흔하게 :오심, 구토, 소화 불량, 변비, 설사
흔하지 않게 : 복통, 구내염, 구강 건조
간담도계 장애
흔하지 않게 : 간효소 증가
피부 및 피하 조직 장애
흔하게 :탈모증, 발한 증가, 발진 (4)
흔하지 않게 :소양증, 피부 건조, 두드러기
근골격계, 결합 조직 및 뼈 장애
매우 흔하게 : 관절통
흔하게 :근육통, 뼈의 통증, 골다공증, 골절
흔하지 않게 : 관절염
신장 및 비뇨기 장애
흔하지 않게 :소변 빈도 증가
생식기계 및 유방 장애
흔하지 않게 :질 출혈, 질 삼출물, 질 건조, 유방통
전신 장애 및 투약 부위의 상태
매우 흔하게 :안면 홍조

흔하게 :피로 (5), 말초 부종
흔하지 않게 :발열, 점막 건조, 갈증
검사
흔하게 :체중 증가
흔하지 않게 :체중 감소, aminotransferase 수치의 증가

* 다음의 증상 포함:
(1) 신경 과민, 과민성
(2) 감각 이상, 감각 감퇴증
(3) 표재성 및 심재 혈전성 정맥염
(4) 홍반성, 반점구진성, 건선형 및 수포성 발진
(5) 무력감, 권태감

보조요법 임상시험에서 페마라와 타목시펜 두 약물의 안전성 프로파일에 근거하여 전향적으로 기술한 이상반응은 다음과 같다. 대부분의 이상반응은 82%로 CTC기준으로 1급 내지 2급이었으며, 치료중 또는 치료종료 30일안에 발생한 1-4급의 이상반응은 아래 표2와 같다.
타목시펜군보다 페마라군에서 더 자주 발생한 이상반응은 골절(5.7% vs 4%), 심근경색(0.6% vs 0.4%), 관절통(21.2% vs 13.5%)이었다. 페마라군보다 타목시펜군에서는 혈전색전질환(1.2% vs 2.8%), 자궁내막암 (0.2% vs 0.4%), 자궁내막증식(0.3% vs 1.8%)이 더 자주 보고되었다.

<표2> 치료중 또는 치료종료 30일안에 발생한 1-4급 이상반응

이상반응	페마라(3,975명) 환자수(%)	타목시펜(3,988명) 환자수(%)
홍조	1,338 (33.7)	1,515 (38.0)
관절통/관절염	840 (21.1)	535 (13.4)
야간발한	561 (14.1)	654 (16.4)
체중증가	425 (10.7)	515 (12.9)
오심	378 (9.5)	416 (10.4)
무력감	333 (8.4)	345 (8.7)
부종	286 (7.2)	287 (7.2)
근육통	255 (6.4)	243 (6.1)

골절	223 (5.6)	158 (4.0)
질출혈	177 (4.5)	411 (10.3)
두통	141 (3.5)	126 (3.2)
질자극	139 (3.5)	122 (3.1)
구토	109 (2.7)	106 (2.7)
어지러움	96 (2.4)	110 (2.8)
골다공증	79 (2.0)	44 (1.1)
변비	59 (1.5)	96 (2.4)
자궁내막증식	10 (0.3)	71 (1.8)
자궁내막암	7/3,089 (0.2)	12/3,157 (0.4)
기타 자궁내막관련장애	3 (<0.1)	4 (0.1)
심근경색	17 (0.4)	14 (0.4)
뇌혈관/TIA	44 (1.1)	41 (1.0)
협심증	27 (0.7)	24 (0.6)
혈전색전질환	44 (1.1)	109 (2.7)
기타 심혈관 장애	261 (6.6)	248 (6.2)
이차 종양	76/4,003 (1.9)	96/4,007 (2.4)

4. 일반적 주의

1) 타목시펜보조요법이후 연장보조요법으로서 이 약을 사용하는 경우, 골다공증 환자 또는 골다공증위험이 높은 여성 환자는 치료시작과 그 이후 정기적으로 골밀도(예 DEXA scanning)를 측정한다. 골다공증에 대한 예방과 치료를 적절하게 시작하고 주의깊게 관찰한다.

2) 이 약의 사용과 관련하여 피로, 현기증상이 관찰되었고 드물게 졸음이 보고되었으므로 운전이나 기계조작 시에는 주의를 요한다.

3) 이 약의 보조요법 임상시험결과 24개월(중앙값)의 투약기간 및 26개월(중앙값)의 추적관찰기간 후 분석시점에서 무병생존(disease-free survival)에 대하여 타목시펜과 비교하여 우월하였고, 전체생존(overall survival)에 대해서는 타목시펜과 비교하여 통계적으로 유의성을 보여주지 못하였다. 장기 안전성·유효성은 지속적인 추적분석결과에 따라 결정될 것이다.

5. 상호작용

1) 이 약은 간의 사이토크롬 P450 동종효소의 30%에 해당하는 CYP 3A4에 대해서는 낮은 친화력을 나타낸다. 이 약은 CYP 3A4에 의해 대사되는 약물에는 영향이 없는 것으로 여겨지나, 이러한 약물은 CYP 3A4에 의한 이 약의 생체내 변환에는 영향을 줄 수 있다.
2) In vitro 에서 이 약은 사이토크롬 동종효소인 CYP 2A6를 억제하고, CYP 2C19에 대해서도 더 약하긴 하지만 억제한다. 그러므로, 체내대사가 이들 동종효소에 주로 의존되는 치료계수가 작은(narrow therapeutic index) 약물을 병용투여하는 경우에는 주의해야 한다.
3) CYP 2A6는 약물대사에서 중요한 역할을 하지는 않는다. In vitro 실험에서 이 약은 항상상태(steady state)일 때 혈장에서 관찰된 농도보다 100배 고농도에서도 실질적으로 디아제팜(CYP 2C19의 기질)의 대사를 저해하지 않았다. 그러므로 CYP 2C19과 임상적으로 관련있는 상호작용은 일어나지 않을 것으로 여겨진다.
4) 이 약과 시메티딘, 와파린과의 병용투여 임상 상호작용 연구에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었다.
5) 이 약과 타목시펜(20mg/일)의 병용투여시 이 약의 혈장농도는 평균 38% 감소한다. 이 약은 타목시펜의 혈장농도에는 영향을 주지 않는다.
6) 임상시험 데이터베이스 분석결과, 일반적으로 처방되는 약물 (벤조 디아제핀류, 바르비튜레이트류, 디클로페낙 나트륨, 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 소염진통제, 파라세타몰, 푸로세미드, 오메프라졸)과 유의할 만한 상호작용은 없었다.
7) 이 약과 다른 항암제와의 병용 사용 경험은 없다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 이 약은 임산부와 수유부에 대해 금기이다.
2) 임신한 랫트에 대해 이 약을 경구투여 했을 때, 태자 기형의 발생이 약간 증가되었다. 그러나, 이것이 이 약의 약리학적 특성(에스트로겐 생합성 억제)의 간접적 결과에 의한 것인지 아니면 이 약에 의해 이차적으로 일어나는 직접적 효과인지 결정하는 것은 불가능했다.
3) 임신부에 대한 연구는 없었다. 이 약은 폐경기 여성에게 적용된다. 만약 임신중 이 약에 노출되면 태아에 대한 잠재적인 위험성 및 임신소실에 대한 위험성을 알려야 한다.

7. 소아에 대한 투여
이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

2) 보조요법 임상시험에서 65세 이상이 36%였으며, 75세 이상은 12%였다. 투여군에 상관없이 일반적으로 고령자에서 보다 많은 이상반응이 보고되었다. 그러나 타목시펜군과 비교해서 고령자와 성인간의 안전성유효성과 관련된 전반적 차이는 없었다.

9. 신기능 및 간기능 장애 환자에 대한 투여

1) 신부전(크레아티닌 클리어란스 10ml/min이상) 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

2) 간경변으로 인한 중등도의 간기능저하를 갖고 있는 환자에서 이 약의 혈액농도가 약간 증가하나 경,중등도 간기능 저하 환자의 경우 용량조절은 필요하지 않다. 심한 간손상환자에 대한 연구는 없었다. 그러나, 이 약의 거의 대부분이 간대사에 의해 배설되므로 용량에 주의해야 한다.

10. 임상검사치에 대한 영향

1) 혈액학적 또는 임상화학적 파라메타에 대한 이 약의 용량 관련 효과는 없었다.

2) 임상적 유의성이 불분명한 림프구 수의 중등도 감소가 이 약 2.5mg 투여환자에게서 나타났다. 증상이 나타난 환자의 절반에서 일시적 이었다. 2명의 환자에게서 혈소판감소증이 나타났으나 이 약과의 연관성은 불분명하다. 연구약물과 관계가 있건 없건, 임상검사치 이상에 의한 환자탈락은 거의 드물었다.

3) SGOT, SGPT 및 gamma GT의 정상상한치의 5배 이상, 빌리루빈의 정상 상한치의 1.5배 이상의 증가가 간 전이성 질환과 관련하여 가장 빈번히 연관되었다.이 약 투여 환자의 3%는 전이와 관련 없는 간 화학 검사치 의 이상을 나타냈다.이것은 약물치료와 연관되어 있을 수 있다. 초산 메게스트롤 비교 연구에서 초산메게스트롤 투여 환자의 8%에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다. 아미노글루테미드 비교 연구에서는 아미노글루테미드 투여 환자의 10%에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다.

4) 보조요법 임상시험에서 페마라를 투여받은 환자들이 타목시펜을 투여받은 환자들에 비해 혈청 총콜레스테롤치 상승이 더 많이 나타났다 (정상 상한치의 1.5배 이상인 환자 5.4% vs 1.2%). 지질저하제(lipid lowering medication)를 더 많이 투여받았다(레트로졸 18% vs 타목시펜 12%).

11. 과량투여시의 처치

1) 매우 드물었으나 몇 예가 보고되었다. 과량투여시 특별한 치료법은 알려져 있지 않고, 대증적인 보조치료가 행해져야 한다. 이들 중 가장 높은 1회 투여량은 62.5mg 또는 25정 이었다.제한된 데이터만을 얻을 수 있어서, 이들에서 어떤 심각한 부작용도 보고되지 않았으므로, 치료에 대한 권고도 없었다. 그러나, 환자가 위급한 상황에서는 최토를 유도할 수 있다.일반적으로 보조치료와 생명징후의 잦은 관찰 등이 적절하다.

2) 단회 투여 시험에서의 최고 투여량은 30mg, 반복 투여 시험에서의 최고 투여량은 10mg 이었으며 내약성은 좋았다.
단회 투여 후 마우스와 랫트에서 치사는 2,000mg/kg (mg/m^2 에 근거한 인간 1일 최고투여용량의 4,000-8,000배)이상에서 관찰 되었다. 운동성 감소, 운동실조, 호흡곤란과 함께 사망했다. 단회 정맥투여 후 고양이에서의 치사는 10mg/kg(mg/m^2 에 근거한 인간 1일 최고투여용량의 50배) 이상에서 관찰되었다. 혈압 감소 및 부정맥 후 사망했다.

12. 기타

1) 이 약은 임부에게 투여시 태아독성을 유발할 수 있다. 랫트에 대한 연구에서 0.003mg/kg(mg/m^2 에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/100)을 기관형성기에 투여했을 때, 자궁내 운동성, 재흡수 증가, 착상후 소실증가, 생존 태자 수 감소, 신장유두가 없거나 짧아지고, 뇨관 확대, 부종 및 전두골 및 중족골의 불완전한 골화 등을 포함한 태자 기형 등으로 나타나는 배아독성 및 태아독성을 나타낸다.

2) 이 약은 랫트에서 최기형성을 나타낸다.0.03mg/kg (mg/m^2 에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/10)을 투여했을 때, 태자의 반구형머리 및 경추/추체 융합 등의 원인이 되었다.

3) 이 약은 토끼에게 0.002mg/kg (mg/m^2 에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/100,000)를 투여했을 때, 배아독성을 나타냈고, 0.02mg/kg(mg/m^2 에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/10,000)에서 태자독성을 나타냈다.태자 기형으로는 두개골의 불완전한 골화, 흉골분절, 전각 및 후각 등이 있다.

4) 마우스에서 0.6-60mg/kg/day (mg/m^2 기준으로 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 1-100배) 용량으로 2년 이상 동안 경구로 강제 투여된 일반적인 발암연구에서 용량 의존적으로 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 복합성 간세포성 선종 및 암종의 발생은 고용량군이 낮은 생존률로 제외될 때 암컷에서 유의한 경향을 보였다. 또 다른 연구에서 60mg/kg/day 용량의 마우스 혈장 AUC_{0-12hr} 은 권장용량을 투여한 유방암환자의 AUC_{0-12hr}보다 55배 더 높았다. 0.1-10mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 0.4-40배) 경구용량을 2년 이상 동안 랫트에서

실시한 발암성 연구결과 또한 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 난소증식은 0.1mg/kg/day 용량 이상으로 투여한 암컷에서 발견되었다. 10mg/kg/day 용량에서 랫트의 혈장 AUC_{0-12hr}는 권장용량의 유방암 환자에서보다 80배 더 높았다.

5) 이 약은 in vitro 시험(Ames and E. coli 세균시험)에서 변이원성이 나타나지 않았으나 in vitro 시험(CHO K1 과 CCL 61 Chinese hamster ovary cells)에서 잠재적 염색체이상이 관찰되었다. 또한 in vivo 시험 (랫트의 소핵시험)에서 염색체 이상이 나타나지 않았다.

6) 수태능력에 대한 이 약의 영향은 나타나지 않았다.그러나 마우스, 랫트와 개 각각의 0.6,0.1과 0.03mg/kg 용량(mg/m^2 기준으로 각각 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 1, 0.4, 0.4배) 반복투여시험에서는 암컷에서 성적 저하와 수컷 및 암컷에서 생식계의 위축을 야기하였다.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제3조제2항제7호 (효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경)

구분 \ 자료번호	1	2	3		4								5			6		7	8
			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. A phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor (ER and/or PgR) positive tumors

3. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 : 미국 CPP