

# 안 전 성 유효 성 심 사 검 토 서

(□최초, ■변경)

2011년 1월 21일

담당자	연구관	과 장
오우용	김영림	정혜주

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국릴리	② 문서번호	20100127701 20100128483 2010.12.7
③ 제 품 명	젼자주200밀리그램 젼자주1그램	④ 구분	의약품, 수입, 421, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 중 젼시타빈염산염 228mg (젼시타빈 염기로서 200mg) 젼시타빈염산염 1.14g (젼시타빈 염기로서 1g)		
⑥ 성 상	동결건조된 백색 내지 회백색의 덩어리 또는 분말상이며 녹였을때 맑고 무색 내지 옅은 미색의 용액이다.		
⑦ 신청효능·효과 (기 허가사항과 동일)	<p>○ 비소세포폐암 -시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 -단독투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료</p> <p>○ 췌장암 -국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료(first-line treatment)</p> <p>○ 방광암 -방광암(Bladder Cancer)</p> <p>○ 유방암 -임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조화학 요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용</p> <p>○ 난소암 -백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용으로 사용</p>		

	<p>○ 담도암(Biliary Tract Cancer)  - 국소 진행성 또는 전이성 담도암의 1차 치료제로서 병용요법으로 사용</p>
<p>⑧ 용법·용량 (기허가사항과 동일)</p>	<p>1. 표준용량</p> <p>- 비소세포폐암</p> <p>단독요법: (성인): 쯤시타빈의 권장용량은 1000mg/m<sup>2</sup> 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.</p> <p>병용요법:(성인): 쯤시타빈을 시스플라틴과 병용하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다.</p> <p>3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 쯤시타빈 1250 mg/m<sup>2</sup>을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.</p> <p>4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 쯤시타빈 1000mg/m<sup>2</sup> 을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75-100mg/m<sup>2</sup>을 사용한다.</p> <p>- <b>췌장암:</b> (성인): 쯤시타빈의 권장용량은 1000mg/m<sup>2</sup>으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회 씩 투여한 후,다음 1주일은 쉰다. 뒤 이은 주기에는 연속 3주동안 주1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.</p> <p>- <b>방광암</b></p> <p>병용요법: (성인): 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 쯤시타빈의 권장용량은 1000 mg/m<sup>2</sup> 으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉰다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 쯤시타빈 투여 후, 또는 2일째에 70mg/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</p>

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 투여후에 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.

- 난소암

병용요법:(성인): 각 21일 주기에서 제 1일, 8일째에 젬시타빈 1000mg/m<sup>2</sup>을 30분 이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제 1일에 젬자를 투여한 후 4.0mg/ml·min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구수치를 관찰해야 한다. 환자의 절대 과립구수 1500× 10<sup>6</sup>/L 이상, 혈소판수 100,000 × 10<sup>6</sup>/L 이상이어야 한다.

- 담도암:

병용요법(성인): 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 젬시타빈의 권장 용량은 1000mg/m<sup>2</sup>으로 21일 주기에서 1, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1, 8일의 젬시타빈 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1, 8일째 권장 용량 25mg/m<sup>2</sup>을 정맥내 주입하여 투여한다. 본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

⑨ 저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	담도암 치료에 있어 시스플라틴, 젬시타빈 병용요법 추가
⑪ 약리작용기전	nucleoside analog, antimetabolite
⑫ 국내의 사용현황	국내 최초 허가 : 1997.8.22

⑬ 관련조항	제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량 변경
⑭ 검토결과	시정적합 붙임 1
<p data-bbox="113 432 287 470">&lt;참고사항&gt;</p> <p data-bbox="156 526 598 564">※ 품목허가일 : 2011.06. .</p> <p data-bbox="135 627 734 716">붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서</p>	

## <붙임 1> 시정사항

효능·효과를 아래와 같이 시정

효능·효과

(생략)

○ 담도암

화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용으로 사용

끝.

## 〈안전성·유효성 검토요약 보고서〉

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정 제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량 변경(새로운 적응증 추가)

구분	제출자료	자료 번호																			
		1	3				4						5			6		7	8		
			가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다			가	나
			1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)							
자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	

1.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

- 1) Inhibitory action of gemcitabine and other various anticancer agents on human biliary tract cancer cell growth and various types of solid cancer cell growth (in vitro study), (204-1)
- 2) Antitumor effect of gemcitabine on human gall bladder cancer and bile duct cancer transplanted to nude mouse (Exp 619. Exp 621)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer (The New England Journal of Medicine, 362, 1273-1281, 2010) (ABC-02 trial)
- Literature References

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

• 담도암 병용요법

태국, 칠레, 멕시코, 우크라이나

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료  
변경대비표

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합  
불입. 시정사항

2. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- The New England Journal of Medicine, 2010, Juan Valle et) 3상 임상시험에 따르면, 젬시타빈 단독  
군과 비교할 때, 시스플라틴과 젬시타빈 군은 주요 독성을 추가시키지 않고 의미있는 생존상의 이득을 보  
였으며 담도암 치료에 있어 시스플라틴, 젬시타빈 병용요법의 안전성과 유효성을 보여주고 있습니다.
- 일본에서 담도암에 젬시타빈 단독요법 대하여 2006년 6월 15일자로 허가

3. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료  
해당사항 없음

4. 3. 안정성에 관한 자료  
해당사항없음

5. 4. 독성에 관한 자료  
해당사항없음

6. 5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험에 관한 자료

- Inhibitory action of gemcitabine and other various anticancer agents on human biliary tract cancer  
cell growth and various types of solid cancer cell growth(in vitro)

Table 3 IC<sub>80</sub> (nM)24hr

Drug name Cell strain	Gemcitabine (nM)	Doxorubicin (nM)	5-FU (μM)	Cisplatin (μM)	SN38 (nM)
TGBC2TKB	>1000	>2000	>100	6.7	>1000
HuCCT1	93	>2000	>100	>20	940
A549	160	2000	19	10	>1000
PA1	34	38	11	0.21	16
MCF7	>1000	>2000	>100	>20	>1000
WiDr	41	1800	>100	12	650

Tumor growth inhibitory activity was determined by MTT assay after 24-hour treatment.

IC<sub>80</sub> was determined from the curve of plotting the relationship between concentrations and cell survival rate (the mean value of X-X measurements per concentration).

Table 4 IC<sub>80</sub> (nM) 96hr

Drug name Cell strain	Gemcitabine (nM)	Doxorubicin (nM)	5-FU (μM)	Cisplatin (μM)	SN38 (nM)
TGBC2TKB	>1000	>2000	>100	6.0	>1000
HuCCT1	24	840	58	>20	100
A549	15	760	6.5	6.8	260
PA1	4.0	14	3.0	0.11	3.6
MCF7	>1000	640	>100	>20	740
WiDr	5.5	560	35	5.4	60

Tumor growth inhibitory activity was determined by MTT assay after 96-hour treatment.

IC<sub>80</sub> was determined from the curve of plotting the relationship between concentrations and cell survival rate (the mean value of X-X measurements per concentration).

Gallbladder cancer <sup>*1</sup> :	TGBC2TKB, 6 <sup>th</sup> generation <sup>*3</sup>
Biliary tract cancer <sup>*2</sup> :	HuCCT1, 78 <sup>th</sup> generation
Non-small cell lung cancer <sup>*1</sup> :	A549, 88 <sup>th</sup> generation
Ovarian cancer <sup>*2</sup> :	PA-1, 339 <sup>th</sup> generation
Breast cancer <sup>*2</sup> :	MCF-7, 12 <sup>th</sup> generation <sup>*3</sup>
Colon cancer <sup>*2</sup> :	WiDr, Third generation <sup>*3</sup>
Biliary tract cancer <sup>*2</sup> :	HuH28, 13 <sup>th</sup> generation <sup>*3</sup>

· antitumor effect of gemcitabine in human biliary tract xenograft model (in vivo)

- 50mg/kg, 100mg/kg 약물 투여
- TGBC2TKB(담낭암), 담도암(HuCCT1) 두 종양세포 모두 각각의 대조군에 비해 종양무게가 현저히 감소하였다.

7. 6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

신청효능효과 : 담도암(Biliary Tract Cancer) - 국소 진행성 또는 전이성 담도암의 1차 치료제로서 병용요법으로 사용

신청용법용량 : - 담도암:

병용요법(성인): 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 잼시타빈의 권장 용량은 1000mg/m<sup>2</sup>으로 21일 주기에서 1, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1, 8일의 잼시타빈 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1, 8일째 권장 용량 25mg/m<sup>2</sup>을 정맥내 주입하여 투여한다.

본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

○ Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer (The New England Journal of Medicine, 362, 1273-1281, 2010) (ABC-02 trial)

- 국소적으로 진행된 혹은 전이된 담도암, 담낭암, 혹은 췌대부 암(ampullary cancer)을 가진 410명의 환자
- 시스플라틴(25mg/m<sup>2</sup>)투여 이후 겐시타빈 투여(8주기 동안 매 3주마다, 1일과 8일에 체표면적 당 1000mg/m<sup>2</sup>) 또는 겐시타빈 단독요법(6주기 동안 매 3주마다, 1일과 8일에 체표면적 당1000mg/m<sup>2</sup>)을 최대 24주 동안 투여 받도록 무작위 배정하였다. 일차 평가변수는 전체생존이었다.

	cisplatin-gemcitabine group N=204	gemcitabine-only group N=206
median survival (months)	11.7 95% CI : 9.5 to 14.3	8.1 (95% CI, 7.1 to 8.7)
	hazard ratio, 0.64; 95% CI, 0.52 to 0.80 (P<0.001)	
PFS (months)	8.0 (95% CI, 6.6 to 8.6	5.0 (95% CI, 4.0 to 5.9
	hazard ratio 0.63 (95% CI, 0.51-0.77) (P<0.001)	

※ 검토의견

- performance (ECOG score)에 따라 0-1 보다 2에서 유의하지 않음

※ 피험자 : 절제가 불가능한, 국소진행성 혹은 전이된 담도암(간 내 혹은 간 외 담도암종(cholangiocarcinoma) 또는 담낭암, 혹은 췌대부암종(ampullary carcinoma) 으로 조직병리학적 혹은세포학적 진단을 받고; ECOG 수행상태가 0, 1, 또는 2

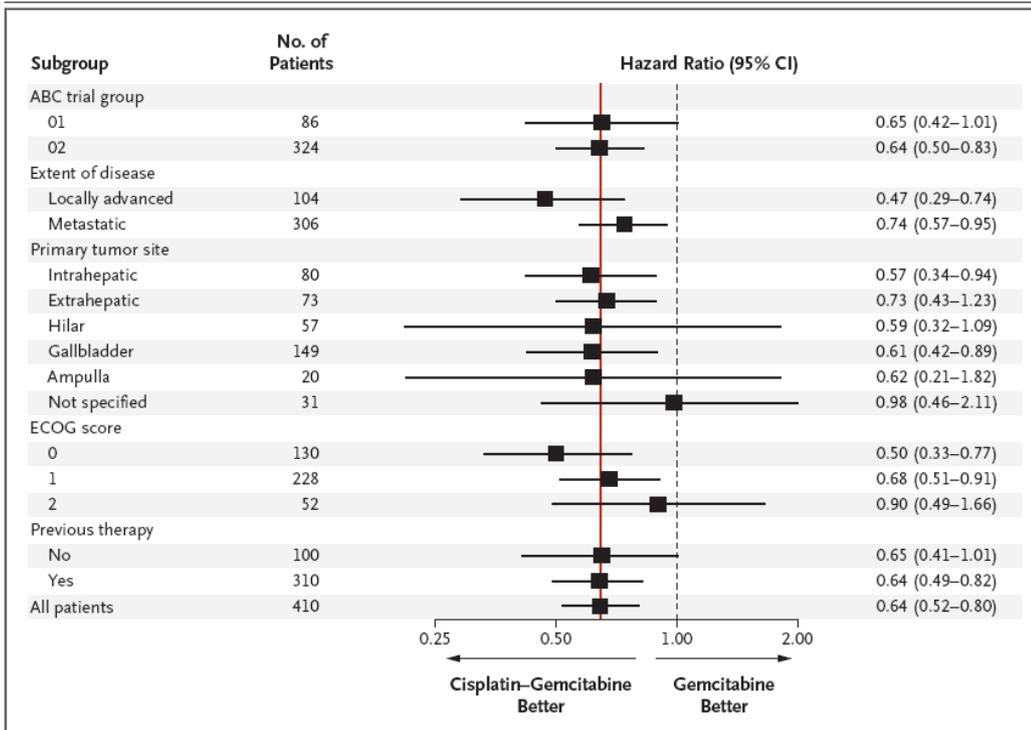
Previous therapy — no. (%)			
No	50 (24.3)	50 (24.5)	0.96
Yes	156 (75.7)	154 (75.5)	
Type of previous therapy — no. (%)			
Curative surgery	48 (23.3)	37 (18.1)	0.20
Palliative surgery	40 (19.4)	37 (18.1)	0.74
Laparotomy	49 (23.8)	48 (23.5)	0.95
Biliary stenting	92 (44.7)	93 (45.6)	0.85
Radiotherapy	5 (2.4)	3 (1.5)	0.48
Adjuvant chemotherapy	5 (2.4)	3 (1.5)	0.74
Photodynamic therapy	1 (0.5)	1 (0.5)	1.00
Other therapy	81 (39.3)	76 (37.3)	0.14

Extent of disease — no. (%)

Locally advanced	49 (23.8)	55 (27.0)
Metastatic	157 (76.2)	149 (73.0)

Primary tumor site — no. (%)

Gallbladder	76 (36.9)	73 (35.8)
Bile duct	119 (57.8)	122 (59.8)
Ampulla	11 (5.3)	9 (4.4)



**Figure 3. Hazard Ratio, According to Trial and Prespecified Baseline Factors.**

ABC denotes Advanced Biliary Cancer, and ECOG Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG scores range from 0 to 5, with lower scores indicating a higher level of functioning. The red line indicates the hazard ratio for death (0.64) in the intention-to-treat population.

안전성 : 이상반응은 두 군간에 유사하였다.

## 6.2. 가교자료

해당사항 없음

## 8. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 태국, 칠레, 멕시코, 우크라이나

국가명	적응증	허가 날짜
Thailand	Gemcitabine is indicated for treatment of patients with biliary tract cancer.	2006년 12월8일
Chile	Gemcitabine is indicated alone or in combination, for treatment of patients with biliary tract cancer.	2006년 3월9일
Mexico	Biliary Tract Cancer. Gemcitabine is indicated for treatment of patients with biliary tract cancer.	2005년12월5일
Ukraine	Gemcitabine is indicated for treatment of patients with biliary tract cancer.	2006년6월8일

용법용량 :

Single-agent use: Adults: The recommended dose of gemcitabine is  $1000 \text{ mg/m}^2$ , given by 30-minute intravenous infusion. This should be repeated once weekly for three weeks, followed by a one week rest period. This four week cycle is then repeated. Dosage reduction with each cycle or within a cycle may be applied based upon the amount of toxicity experienced by the patient.

Combination use: Adults: Gemcitabine in combination with cisplatin is recommended using cisplatin  $70 \text{ mg/m}^2$  on Day 1 as an intravenous infusion, followed by gemcitabine  $1250 \text{ mg/m}^2$  administered on Days 1 and 8 of each 21 day cycle, given as a 30-minute intravenous infusion. This three week cycle is then repeated. Dosage reduction with each cycle or within a cycle may be applied based upon the amount of toxicity experienced by the patient.

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

변경대비표

10.

11. 9. 기타

해당사항없음