

안전성·유효성 심사결과 검토서

(■최초, 변경)

2012 년 12 월 23 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(안유단독)

① 회사명	일양약품(주)	② 문서번호	20110082463 20110082453(11.07.14.)
③ 제품명	슈펙트캡슐100밀리그램 (라도티닙염산염) 슈펙트캡슐200밀리그램 (라도티닙염산염)	④ 구분	제조, 전문(421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	슈펙트캡슐100밀리그램(라도티닙염산염) 이 약 1캡슐(내용물로서 225.3mg) 중 주성분 라도티닙염산염 106.8밀리그램(라도티닙으로서 100mg) 슈펙트캡슐200밀리그램(라도티닙염산염) 이 약 1캡슐(내용물로서 450.6mg) 주성분 라도티닙염산염 213.6밀리그램(라도티닙으로서 200mg)		
⑥ 성상	[100mg] 연노란색 가루가 든 상하부 담청색의 경질캡슐제 [200mg] 연노란색 가루가 든 상하부 황녹색의 경질캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>용법용량 - 보완후</p> <p>이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 400mg</p> <p>이 약은 약 12시간의 간격을 두고 복용한다. 복용 시에는 투약 2시간 전·후로 물 이외의 음식 섭취를 하지 않으며, 캡슐을 씹지 말고 물과 함께 그대로 삼켜야 한다. 이 약 복용 시 자몽주스, 스타푸룻, 석류 및 세빌오렌지를 피해야 하며 이러한 과실주스 및 과실 함유 식품도 피해야 한다.</p> <p><이상반응으로 인한 용량조절> 호중구 감소증과 혈소판 감소증: <표 1> 호중구 감소와 혈소판 감소에 대한 용량조절</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>ANC $1 \times 10^9/L$ 이하 및/또는 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이하</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC $1 \times 10^9/L$ 이상 및/또는 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상으로 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 이러한 이상반응이 재발 시 점 고려해야 한다. 3. 혈구수가 낮은 상태로 2주 이상 지속되어 6주 안에 회복되면, 으로 용량 감량하여 치료를 재개한다. 이러한 이상반응이 재발 시 를 고려해야 한다. 4. 혈구수가 낮은 상태로 6주 이상 지속될 경우, 투여 중단을 고려
<p>* ANC = Absolute Neutrophil Count</p> <p>QT 간격 연장: <표 2> QT간격 연장에 대한 용량조절</p>		
	<p>QTcF 480msec 이상</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, QTcF 수치가 480msec 이하로 회복 반복측정하여 모니터한다. 2. 2주 안에 QTcF가 480msec 이하로 회복되는 경우, 1일 2회, 감량하여 치료를 재개한다. 3. 재투약 후 QTcF가 480msec 이상으로 측정된 경우, ECG를 안에 QTcF가 480msec 이하로 회복되면 1일 2회, 1회 200mg으로 재개한다. 4. 용량 감량 후에도 수치 이상이 반복되는 경우, 투여 중단을 고
<p>혈청 크레아티닌 상승: 혈청 크레아티닌 수치가 정상범위상한치의 1.5 이상인 환자들은 임상시험에서 제외되었기 때문에 신기능 장애 환자에 대한 임상시험은 실시되지 않았다.</p> <p>혈청 빌리루빈 상승: 빌리루빈 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 회복 시 1일 2회, 1회 300mg으로 감량하여 치료를 재개한다. 재발 시에는 점진적으로 용량을 감량하고 지속될 경우 투여 중단을 고려한다.</p> <p>기타 비혈액학적 이상반응 이 약 투여로 3-4등급의 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단하며, 이런 독성이 사라지거나 개선된 후에 1일 2회, 1회 300mg으로 투여를 다시 시작할 수 있다.</p> <p>임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량(1일 2회, 1회 400mg)으로 재증량을 고려할 수 있다.</p>		
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 36개월</p>	
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>신약</p>	
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>라도티닙 : inhibitor of the Bcr-Abl kinase</p>	
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>▷ 국내 유사제품 1. 타시그나캡슐(염산닐로티닙, 200mg), 한국노바티스(주) 2007.10.26 (회귀허가), 2010.12.20 회귀해제 최근변경허가 2011.04.25 2. 글리백필름코팅정100mg(이매티닙매실산염), 한국노바티스(주) 2006.12.01 3. 스프라이셀정70,50mg (다사티닙), (유)한국비엠에스제약</p>	

	2007.01.25 (회귀허가), 2010.08.20 회귀해제
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.06.30) * 제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>◎ 슈펙트캡슐100, 200밀리그램(라도티닙염산염) 신약허가를 위한 안유 심사</p> <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<시정사항>

- 1. 사용기간을 “제조일로부터 18개월”로 시정하였습니다.
- 2. “이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료”에 대한 치료적확증임상시험자료를 제출되어야 함을 알려드립니다.
- 3. 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료.

이 약의 유효성은 세포유전학적 반응율을 근거로 하고 있다.

□ 용법·용량

이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 400mg

이 약은 약 12시간의 간격을 두고 복용한다. 복용 시에는 투약 2시간 전·후로 물 이외의 음식 섭취를 하지 않으며, 캡슐을 씹지 말고 물과 함께 그대로 삼켜야 한다.

<이상반응으로 인한 용량조절>

호중구 감소증과 혈소판 감소증:

<표 1> 호중구 감소와 혈소판 감소에 대한 용량조절

<p>ANC $1 \times 10^9/L$ 이하 및/또는 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이하</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC $1 \times 10^9/L$ 이상 및/또는 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상으로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 이러한 이상반응이 재발 시 점진적으로 용량 감소(<u>1일 2회, 1회 300mg → 1일 2회, 1회 200mg → 반복 시 치료중단</u>)를 고려해야 한다. 3. 혈구수가 낮은 상태로 2주 이상 지속되어 6주 안에 회복되면, 1일 2회, 1회 300mg으로 용량 감량하여 치료를 재개한다. 이러한 이상반응이 재발 시 점진적으로 용량 감소(<u>1일 2회, 1회 200mg → 반복 시 치료중단</u>)를 고려해야 한다. 4. 혈구수가 낮은 상태로 6주 이상 지속될 경우, 투여 중단을 고려해야 한다.
---	---

* ANC = Absolute Neutrophil Count

QT 간격 연장:

<표 2> QT간격 연장에 대한 용량조절

QTcF 480msec 이상	1. 이 약의 투여를 중단하고, QTcF 수치가 480msec 이하로 회복될 때까지 ECG를 반복측정하여 모니터한다. 2. 2주 안에 QTcF가 480msec 이하로 회복되는 경우, 1일 2회, 1회 300mg으로 용량 감량하여 치료를 재개한다. 3. 재투약 후 QTcF가 480msec 이상으로 측정된 경우, ECG를 반복 측정하고, 2주 안에 QTcF가 480msec 이하로 회복되면 1일 2회, 1회 200mg으로 용량 감량하여 치료 재개한다. 4. 용량 감량 후에도 수치 이상이 반복되는 경우, 투여 중단을 고려해야 한다.
-----------------	---

혈청 빌리루빈 상승 및 간 트랜스아미나제 상승:

빌리루빈 수치 및 간 트랜스아미나제가 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 회복 시 1일 2회, 1회 300mg으로 감량하여 치료를 재개한다. 재발 시에는 점진적으로 용량을 감량(1일 2회, 1회 200mg)하고 지속될 경우 투여 중단을 고려한다.

기타 비혈액학적 이상반응

이 약 투여로 3-4등급의 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단하며, 이런 독성이 사라지거나 개선된 후에 1일 2회, 1회 300mg으로 투여를 다시 시작할 수 있다.

임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량(1일 2회, 1회 400mg)으로 재증량을 고려할 수 있다.

<신장에 환자>

혈청 크레아티닌 수치가 정상범위상한치의 1.5 이상인 환자들은 임상시험에서 제외되었기 때문에 신기능 장애 환자에 대한 임상시험은 실시되지 않았다. 따라서, 신장에 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

<간장애 환자>

간기능 장애 환자에 대한 임상시험이 실시되지 않았다. 따라서, 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것.

1) *In vitro* 자료에서 이 약은 심실재분극 간격(QT interval)을 연장시킬 가능성이 있음이 제안되었다. 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성의 만성골수성 백혈병 환자 22명을 대상으로 한 1상 임상시험에서 QTcF 증가(30msec 이상)를 보인 환자는 3명으로 보고되었으며, 이 중 2명의 환자가 60 msec 이상 증가하였고 480 msec 이상의 QTcF 값을 보였다. 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성의 만성기 만성골수성백혈병(Ph+CML) 환자에 이 약 400mg을 1일 2회 투여한 2상 임상시험 결과에서는 Baseline으로부터 QTcF 값이 30 msec 이상 증가한 환자가 50명 중 3명에서 나타났으나, 60 msec 이상 증가된 레는 없었다. QTcF 값이 450 msec 이상인 환자는 50명 중 4명에서 나타났으나, 480 msec 이상인 환자는 없었으며, 임상적으로 의미 있는 QT 간격 연장이나 Torsade de Pointes 등 심혈관계 이상약물반응은 관찰할 수 없었다.

이 약을 음식, 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 QT 간격을 연장시킬 가능성이 있다고 알려진 의약품과 함께 부적절하게 투여할 경우, QT 간격이 유의하게 연장될 수 있다. 따라서 이 약과 음식의 병용 투여는 반드시 피해야 하며, 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 QT 간격을 연장시킬 가능성이 있는 의약품과의 병용 투여는 피해야 한다.

이 약은 QTc 연장의 유의한 위험이 있는 환자 {선천적 long QT syndrome, 조절되지 않거나 또는 유의한 심장 질환 (최근의 심근경색, 울혈성 심부전, 불안정성 협심증 또는 임상적으로 유의한 서맥 포함)이 있는 환자}에게는 주의하여 사용되어야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 ECG 기저치를 측정할 것이 권장되며, 임상적 징후가 있을 때 ECG 수치를 측정하여야 한다.

2) 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성골수성백혈병 환자를 대상으로 한 임상시험 중 800mg/day를 투여 받은 1명이 심혈관계 질환(cardiovascular disorder)으로 인한 사망례가 보고되었으나, 환자가 심혈관계 질환의 과거력이 있었기 때문에 이 약과 심장기능 이상과의 직접적인 인과관계는 명확하게 규명되지 않았다.

3) 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제 및 항부정맥 약물과 같이 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과의 병용 투여를 피해야 한다. 이와 같은 약물을 투여해야 하는 경우, 가능하다면 이 약의 투여를 중단하는 것이 권장된다. 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 가능하지 않다면, 개개인마다 QT 간격의 연장을 세심하게 모니터링해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 투여는 이 약에 대한 노출을 임상적으로 유의한 정도까지 감소시킬 수 있다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자는 CYP3A4 유도력이 더 낮은 대체약물을 선택해야 한다.

4) 간독성

임상시험에서 고빌리루빈혈증(52.0%)이 가장 빈번하게 나타났으며, 3도 이상의 발현율도 36.0%로 관찰되었다. SGPT(ALT) 상승의 경우 30.0%, 3도 이상의 SGPT(ALT)상승은 8.0%로 관찰되었다. SGOT(AST) 상승은 24.0%, 3도 이상의 SGOT(AST)상승은 2.0%의 발현율을 보였다.

5) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (200mg 캡슐제에 한함)

3. 이상반응

1) 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성의 만성기 만성골수성백혈병

이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 환자 중 이 약 400mg 1일 2회로 치료한 기간의 중앙값은 267.5 일이었다.

이상약물반응 중 가장 발현율이 높았던 것은 고빌리루빈혈증으로 52.0% (26명/50명)의 환자에게서 관찰되었으며, 3도 이상의 고빌리루빈혈증의 발현율도 36.0% (18명/50명)로 관찰되었다.

두 번째로 높은 발현율의 이상약물반응은 SGPT(ALT) 상승으로 30.0% (15명/50명)였으며, 3도 이상의 발현율도 8.0% (4명/50명)로 관찰되었다. 세 번째 높은 발현율의 이상약물반응은 혈소판감소증으로 28.0% (14명/50명)였으며 3도 이상의 발현율은 28.0% (14명/50명)로 관찰되었다.

이 외 10% 이상의 발현율을 보였던 이상약물반응은 SGOT(AST) 상승 24.0% (12명/50명), 피부발진 22.0% (11명/50명), 두통 16.0% (8명/50명), 고혈당증 14.0% (7명/50명), 피로감 12.0% (6명/50명), 근육통 12.0% (6명/50명), 가려움 10.0% (5명/50명)와 식욕저하 10.0% (5명/50명)가 관찰되었다.

기타 5% 이상의 발현율을 보였던 이상약물반응은 혈중 알칼리포스파타제 상승, 사지통증, 호중구감소증, 구역, 구토, 상복부통증, 변비, 통증과 관절통이 있었다.

혈액학적 이상약물반응 중 가장 빈번하게 나타난 혈소판감소증은 전체 CML-CP 50명 중 14명(28.0%)에게서 나타났으며 이들은 모두 3도 이상을 경험하였다. 이 외 혈액학적 이상약물반응은 호중구 감소증 6.0% (3명/50명), 빈혈 4.0% (2명/50명), 열성호중구감소증 2.0% (1명/50명), 범혈구감소증 2% (1명/50명)가 관찰되었다.

실험실적 검사의 이상약물반응은 고빌리루빈혈증 52.0% (26명/50명), 알라닌아미노전이효소(ALT(SGPT)) 상승 30.0% (15명/50명), 아스파테이트아미노전이효소(AST(SGOT)) 상승 24.0% (12명/50명), 혈중 알칼리포스파타제 상승 8.0% (4명/50명), 혈중 아밀라제 상승 4.0% (2명/50명), 감마-글루타밀전이효소 상승 4.0% (2명/50명)와 혈중 리파아제 상승 4.0% (2명/50명)로 관찰되었다. 대부분의 환자는 시험약 일시 중단 후 호전되어 치료를 계속할 수 있었다.

기타 임상적으로 의미 있는 QT 간격 연장이나 Torsade de Pointes 등 심혈관계

이상약물반응은 관찰할 수 없었다.

약물과의 인과관계와 상관없이 이상반응 때문에 투여를 중단한 환자는 20.0%였다.

2) 가장 빈번히 보고된 이상반응

<표-1>은 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 5% 이상에서 보고된 비-혈액학적 이상반응(실험실적 이상 제외)을 기술한 것이다.

<표-1> 가장 빈번히 보고된 비-혈액학적 이상반응 (≥5%)

이상반응	모든 등급	3/4등급
	환자의 % (N=50)	
위장관 장애		
변비	12	
구역	8	
구토	6	
상복부통증	6	
설사	6	
전신장애 및 투여부위		
발열	18	2
흉부 불쾌감	8	
피로	12	2
통증	8	
무력	6	
홍통	6	
감염 및 침습		
상기도감염	6	2
코인두염	6	
대사 및 영양 장애		
고혈당증	18	14
식욕감소	10	
저마그네슘혈증	6	
근골격계 및 결합조직 장애		
근육통	20	
관절통	8	
요통	8	2
사지끝통증	10	
신경계 장애		
두통	22	

호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	10	
피부 및 피하조직 장애		
발진	24	
가려움	14	
색소침착장애	6	

3) 임상시험에서 얻은 추가적인 결과

아래의 이상반응은 임상시험에서 이 약의 권장용량을 투여 받은 환자 중 5% 미만의 빈도로 보고된 것이다(빈도 : 흔하게 ($\geq 1\%$ 이고 $< 10\%$), 흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$ 이고 $< 1\%$), 단독 사례는 “빈도 알려지지 않음”으로 기술). 임상검사치에 대해서는 <표 -1>에 기재되지 않은 “매우 흔한 사례” ($\geq 10\%$)를 아래에 포함시켰다.

감염 및 침습

흔하게: 패혈증

빈도 알려지지 않음: 항문고름, 방광염, 모낭염, 헬리코박터 위염, 허피스바이러스감염증, 고환염, 중이염, 요도감염

양성, 악성 및 미확인 신생물

빈도 알려지지 않음: 유두종

혈액 및 림프계 장애

빈도 알려지지 않음: 열성호중구감소증, 범혈구감소증

대사 및 영양 장애

빈도 알려지지 않음: 당뇨, 저칼슘혈증, 저인산혈증

신경계 장애

빈도 알려지지 않음: 현기증, 경련

눈 장애

흔하게: 안통

빈도 알려지지 않음: 결막출혈, 눈건조, 건조각막결막염, 시력장애

귀 및 미로 장애

빈도 알려지지 않음: 이명

심장 장애

빈도 알려지지 않음: 부정맥

혈관 장애

빈도 알려지지 않음: 홍조, 고혈압

호흡기, 흉부 및 종격 장애

흔하게: 호흡곤란

빈도 알려지지 않음: 발성장애, 객혈, 구인두통, 젖은 기침, 폐부종

위장관 장애

흔하게: 복통, 상복부불쾌감

빈도 알려지지 않음: 복부팽만, 하복부통증, 치열, 십이지장궤양, 소화불량, 장염, 고창, 위염, 위축성 위염, 치은출혈, 잇몸통증, 치은염, 치질, 혈변, 위산과다, 직장통증, 직장궤양, 역류성 식도염

간담도계 장애

빈도 알려지지 않음: 간장애, 간독성

피부 및 피하조직 장애

흔하게: 탈모

빈도 알려지지 않음: 여드름, 물집, 욕창, 피부건조, 홍반, 점상출혈, 홍반성 구진, 반점상구진

근골격계 및 결합조직 장애

흔하게: 근골격성 통증

빈도 알려지지 않음: 뼈의 통증, 목통증

신장 및 요도 장애

빈도 알려지지 않음: 배뇨장애, 뇨뇨, 신부전

생식기계 및 유방 장애

흔하게: 유두통

빈도 알려지지 않음: 전립선염, 고환종창

전신장애 및 투여부위

빈도 알려지지 않음: 중심정맥관 부위 통증, 질병의 진행, 오한, 압통

손상, 중독 및 시술 합병증
빈도 알려지지 않음: 관절 탈구

임상검사치

흔하게: 알라닌아미노전이효소(ALT(SGPT)) 증가, 아스파테이트아미노전이효소 (AST(SGOT)) 증가, 혈중 알칼리포스파타제 증가, 혈중 아밀라제 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 리파아제 증가

빈도 알려지지 않음: 활성화부분트롬보플라스틴시간 연장, 혈청내철분 증가, 뇨검사 이상, 소변색 이상, 체중 감소

4) 실험실적 이상

임상시험에서 일상 혈액학적 또는 생화학적 실험실 수치에 있어 임상적으로 관련이 있거나 중증인 이상은 아래 <표-2>에 나타나 있다.

<표-2> 3/4등급 혈액학적 또는 생화학적 실험실 수치 이상

	환자의 % (N=50)
혈액학적지표	
혈소판감소증	28.0
빈혈	4.0
호중구감소증	4.0
열성호중구감소증	2.0
범혈구감소증	2.0
생화학적지표	
고빌리루빈혈증	36.0
알라닌아미노전이효소(ALT(SGPT)) 증가	8.0
아스파테이트아미노전이효소(AST(SGOT)) 증가	2.0
리파아제상승	2.0

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 만성골수성백혈병 환자에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여한다.
- 2) 이 약의 투여는 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈(NCI CTC 3/4등급)과 종종 연관이 있다. 따라서 전혈구수는 투여 첫 2개월 동안은 2주마다, 이 후에는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다. 골수억제는 대체로 가역적이며 이 약을 일시적으로 중단하거나 또는 용량을 감량함으로써 조절될 수 있다.

3) 이 약의 운동 능력이나 운전 또는 기계 조작에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다. 이 약 투여 시 어지러움, 구역, 구토와 같은 이상반응이 발생할 수 있으므로 운전이나 기계 조작 시 주의가 요구된다.

5. 상호작용

1) 이 약은 CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4와 반응하는 것으로 알려져 있다. 이러한 cytochrome P450 동종효소와 반응하는 것으로 알려진 약물들은 이 약의 약동학적 프로필에 영향을 줄 수 있기 때문에 함께 사용하는 경우에는 각별한 주의를 기울여 부작용의 발생을 주의 깊게 추적해야 한다.

2) 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물: 사이토크롬 P450의 동종효소인 CYP3A4의 활성을 억제시키는 약물이 이 약의 대사를 감소시켜 혈장농도를 증가시킬 수 있다(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클래리스로마이신). CYP3A4가 이 약의 대사에 관여하는 주 효소임이 밝혀졌으며, CYP3A4의 억제제인 케토코나졸에 의해 대사가 80% 이상 저해됨이 밝혀졌다. 따라서 이 약은 CYP3A4 효소에 의하여 대사되는 약물이나 CYP3A4의 억제제에 의하여 대사억제를 받을 가능성이 있다.

3) 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물: CYP3A4의 활성을 유도하는 약물은 이 약의 대사를 증가시켜 혈장농도를 감소시킬 수 있다. CYP3A4의 활성을 유도하는 약물(예: 텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort로 알려져 있는 hypericum perforatum)과 병용하는 경우, 이 약에 대한 노출을 유의하게 감소시킬 수 있어 치료실패의 위험성을 증가시킬 가능성이 있다.

4) 이 약의 흡수 과정에는 P-glycoprotein이 관여하여 약물의 생체이용율에 영향을 미칠 것으로 예상되었다. 이 약은 100uM에서도 P-glycoprotein의 수송활성을 저해하지 않았으며, 체내에서 이 약의 투여에 의한 P-glycoprotein의 저해가능성은 낮을 것으로 예상된다.

5) 항부정맥 약물과 QT를 연장시킬 수 있는 다른 약물

이 약과 항부정맥 약물 (예: 아미오다론, 디소피라미드, 프프로카인아미드, 퀴니딘, 소타롤) 또는 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약물 (예: 클로로퀸, 할로판트린, 클래리스로마이신, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 베프리돌, 피모자이드)와의 병용을 피해야 한다.

6) 음식과의 상호작용

이 약과 음식을 함께 복용할 경우, 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있다. CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 자몽주스 등은 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부에서의 사용에 대한 자료가 없다. 비임상연구에서 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 태자사망이 랫드와 토끼에서 발견되었다. 배태자

독성들은 초기 및 후기 흡수배자수, 총 흡수배자수, 사망태자수, 착상 후 태자사망률, 태반 중량, 내부장기 및 골격 기형 및 변이, 골화지연 발현율의 증가를 포함한다. 따라서, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 임신동안 이 약의 투여가 필요한 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려줘야 한다. 남성과 임신가능성이 있는 여성도 이 약의 투여동안 효과적인 피임을 해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 분비가 되므로 수유 받는 영아에서는 이 약의 중대한 이상약물반응에 대한 잠재적 위험성이 있기 때문에 이 약 투여동안 수유해서는 안 된다.

7. 소아 및 청소년

소아 및 청소년 환자에 대한 임상시험이 실시되지 않았다. 따라서 18세 미만의 환자에게에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령 환자

이매티닙 또는 닐로티닙, 다사티닙에 저항성 또는 불내성을 보이는 환자를 대상으로 한 임상연구에서 50명 환자 중 8명(16.0%)이 60세 이상이었고, 1명(2.0%)은 70세 이상이었다. 고령환자군과 더 젊은 환자군 간의 약물의 효과 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여 시의 처치

현재까지 수행된 임상시험에서 과량투여에 대해 보고된 적이 없었다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 30°C이하 실온에서 보관한다.
- 2) 원래의 포장에 보관한다.
- 3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 기타

1) 이 약의 유효성은 세포유전학적 반응율을 근거로 하고 있다. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유익성을 나타낸 임상시험은 없다.

2) 이 약은 중추신경계나 호흡기계 기능에 영향을 미치지 않았다. 개에서 ECG 측정 또는 개에서 특별한 원격측정시험을 실시한 결과 영향이 관찰되지 않았다. In vitro에서 심장에 대한 안전성시험을 실시한 결과 혈압, 심박동수에는 영향을 미치지 않았으며, 15mg/kg 투여군에서 약물 투여 4시간 후 QT 간격의 연장(+ 15.8msec)이

관찰되었으나, 50mg/kg과 150mg/kg으로 증량 시 감소되었다. 그러나 이 영향이 이 약에 의한 영향인지는 정확하게 밝혀지지 않았다.

- 3) 개에서 4주까지 원숭이에서 39주까지 랫드에서 26주까지 반복투여독성시험을 실시한 결과 이 약의 독성이 나타났다. 4주까지 투여한 개에서는 식욕부진, 구토, 총콜레스테롤, ALT가 증가하였고, 췌장과 간의 조직병리학적 변화가 관찰되었다. 따라서 표적장기는 간과 췌장으로 판단된다. 일반적으로 임상화학에서의 변화는 4주간의 회복기 이후 완전한 가역성을 보였다. 26주까지 투여한 랫드에서는 대퇴골/관절/골수의 성장판 감소가 관찰되었다. 랫드, 개 및 원숭이에서는 콜레스테롤 수치의 가역적 증가가 주로 관찰되었다.
- 4) In vitro에서 박테리아, in vitro에서 포유류를 이용한 유전독성시험결과, 이 약은 돌연변이 가능성에 대해 어떠한 증거도 나타나지 않았고 생체 내 마우스 소핵시험에서도 유전독성을 보이지 않았다.
- 5) 이 약에 대한 발암성시험은 실시되지 않았다.
- 6) 이 약은 비임상연구에서 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 태자사망이 랫드와 토끼에서 발견되었다. 배태자 독성들은 초기 및 후기 흡수배자수, 총 흡수배자수, 사망태자수, 착상 후 태자사망률, 태반 중량, 내부장기 및 골격 기형 및 변이, 골화지연 발현율의 증가를 포함한다. 또한 출생 전, 후 발생 및 모체 기능 시험에서 절치붕출, 분화일령의 지연, 암수차세대동물의 체중 감소, 수컷 차세대 동물의 교미율 감소, 출생 시 사산자수의 증가, 생존자수의 감소 및 생후 4일째 생존율의 감소가 관찰되었다.
- 7) 이 약의 랫드에서의 수태능 및 초기배발생 비임상연구에서 생식 능력(교미율, 수태율, 임신율, 정자검사성적 및 혈중 테스토스테론 농도)에 대한 영향은 관찰되지 않았으나 착상전배자사망률, 태자사망수(흡수배자수+ 사망태자수), 총 흡수배자수(초기+말기), 초기흡수배자수, 말기흡수배자수 및 착상후배자사망률의 증가와 생존태자수의 감소가 관찰되었다. 끝.

<안전성·유효성 검토요약 보고서>

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.06.30)
제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고												
		2								3				4				5					6		7	8								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나		다	라			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	라	가	나	7	8		
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 슈펙트캡슐(라도티닙염산염)은 '이매티닙 내성 는 불내약성을 보이는 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성 백혈병 피험자의 치료제'로서 치료적탐색임상시험을 실시하여 유효성과 안전성을 확인함
- 허가조건부여 필요 : "이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료"에 대한 치료적확증임상시험자료를 제출 필요
- 사용기간 18개월로 시정함

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 필라델피아 염색체 양성 백혈병은 9번과 22번 염색체의 역전위에 의해 발생하는 융합 암 단백질인 Bcr-Abl 단백질의 증가된 타이로신 키나제 효소의 활성화에 의해 발생하는 혈액암
- 라도티닙은 닐로티닙의 구조를 일부 변경시켜 Bcr-Abl 단백질의 ATP 부위에 대한 결합력을 향상시킨 경구용 2세대 표적 항암제

1.2. 약리작용기전

- 주성분: 라도티닙염산염 (Bcr-Abl tyrosine kinase의 저해제)
- in-vitro 실험에서 Bcr-Abl의 효소 활성화와 pCrkL 의 인산화 억제를 특징으로 하는 표적 항암제

2. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 라도티닙염산염, Radotinib hydrochloride $C_{27}H_{21}F_3N_8O \cdot HCl$: 566.96
 - 이 약은 연 노란색의 결정성 가루이다.
 - 이 약은 디메틸설폭사이드에 녹고, 메탄올, 에탄올에 녹기 어렵고, 클로로포름, 디에틸에테르, 물에 거의 녹지 않음.
 - 이 약은 237~245 °C에서 분해된다.

3. 3. 안정성에 관한 자료

3.1. 제품의 안정성

[100mg]

- 2배치 36개월, 1배치 24개월 장기보존시험자료 (25°C/60% RH)
- 6개월 가속시험자료 (40°C/75% RH)
- 가속시험자료 (온도, 광)

[200mg]

- 2배치 36개월, 1배치 24개월 장기보존시험자료 (25°C/60% RH)
- 6개월 가속시험자료 (40°C/75% RH)
- 가속시험자료 (온도, 광)

3.2. 검토의견

- 신청사항

[저장방법] 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[사용(유효)기간]

제조일로부터 36개월

- 가속시험시 유연물질 시험 미 실시 및 장기보존시험 기준 초과로 사용기간 “제조일로부터 18개월” 시정

4. 4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	GLP 준수	결과
단회투여		Rat/SD	경구	단회	○	사망 없음. LD50 2000 mg/kg 초과
		Rat/SD	복강	단회	○	사망 없음. LD50 2000 mg/kg 초과
반복투여		Rat/SD	경구	4주	○	무해용량 50 mg/day
		Rat/SD	경구	26주, 13주 회복시	○	암컷 50, 120 mg/kg/day에 서 총콜레스테롤 증가와 암컷 50, 120 mg/kg과 수컷120 mg/kg에서 트리글리세라이드 감소 - 무해용량은 확인하지 못함
		Dog/Beagle	경구	2주	X	모든 투여군에서 total cholesterol 증가
		"	"	4주	○	무해용량은 15 mg/kg
		원숭이	경구	4주	X	-
	"	"	39주, 4주 회복기	○	무해용량 (NOAEL)은 500 mg/kg/day 이상으로 사료	
유전독성	복귀돌연변이	살모넬라균 5 균주, 대사활성법			○	음성
	유전자 돌연변이(배양세포)	L5178Y 세포, 대사활성법			○	음성
	소핵(마우스)	Mice/ICR (in vivo)	경구, 1회/일로 2회		○	음성
생식·발생 독성	Seg I	랫드	po	경구, 수컷: 교배 4주전부터 교배기간 종료까지 암컷 : 교배 2주전~임신 6일	○	60, 240 mg/kg/day에서 착상전배자사망률, 태자사망수 (흡수배자수+ 사망태자 수), 총 흡수배자수 (초기+말기), 초기 흡수배자수, 후기 흡수배자수 및 착상후배자사망률의 증가와 생존태자수의 감소. 무해용량은 일반독성에서는 암.수모두 에서 15mg/kg/day, 생식능에서는 240 mg/kg/day 이상, 초기배 발생에서는 15 mg/kg/day. (초기배 발생시험)
				랫드	po	경구, 착상 6일~15일
	Seg II	토끼	경구	경구, 착상 6	○	제왕절개 시 100, 300 mg/kg/day에서 태자사망수 및 착상 후 태자사망률이 증가, 300 mg/kg/day에서

				일~18일		초기 흡수배자수 및 모든 태자가 흡수된 모동물수 증가, 산자수와 임신된 자궁의 무게 감소.
	Seg III		랫드	po	경구, 암컷: 착상 6일~이유기 21일	○ 60 mg/kg/day에서 출생 시 산자수의 증가, 생존자수의 감소 및 생후 4일째 생존율의 감소.

4.2. 검토의견

- GLP에 따라 수행하여 적절함
- 단회투여독성시험 1종 실시 : ‘의약품등의독성시험기준’ 중 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정 용량을 설정을 위하여 실시하는 예비시험을 단회투여독성시험으로 인정할 수 있다. 비글개에서의 2주 용량범위결정 반복투여시험 실시
- 발암성시험 : 동 규정 제7조제4호제다목 “~ 대체요법이 없거나 생명을 위협하는 질환에 사용하는 의약품의 경우 발암성시험자료를 시판 후에 제출할 수 있으며, 진행성 전신질환 치료를 목적으로 사용하는 항암제 등 적용환자군의 예측 생존기간이 3년 이하의 질환에 사용하는 의약품의 경우는 발암성 시험자료를 면제할 수 있다.”

5. 5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

<in vitro 시험>

- K562 세포에서는 IC50 값이 각각 이매티닙 처리 시 1000 nM 정도이며, 라도티닙염산염의 경우는 180 nM 정도로 더욱 강력하게 억제하는 효과를 보였다. 이매티닙 내성 K562R에서 IC50 값이 이매티닙은 1500 nM이었으나, 라도티닙염산염의 경우는 150 nM 정도로 이매티닙 감수성, 내성 세포주 모두에서 유사한 억제 효과를 보였다. KU812 세포주에서 IC50 값이 이매티닙의 경우 100 nM이나, 라도티닙염산염의 경우는 5 nM 정도로 20배 강력하게 억제하는 효과를 보였다. Meg01 세포주의 경우, K562 및 KU812 세포주와 유사한 세포 억제효과를 보여 라도티닙염산염이 이매티닙 감수성과 내성을 보이는 인간 만성골수성세포 모두에 효과적임을 증명하였다.
- CrkL 억제능을 측정한 in vitro 실험에서도 라도티닙염산염은 이매티닙 보다 강력하게 Bcr-Abl 단백질에 의해 유발된 백혈병 세포주의 CrkL 인산화를 억제하는 것으로 나타났다.

<in vivo 시험>

- SCID mice를 이용한 실험에서는, 세포주 주입을 위한 전신마취 당일 2마리가 사망하여 총 38마리에서 백혈병 종괴가 만들어 졌고, 라도티닙염산염, 닐로티닙 및 다사티닙은 30 mg/kg/day의 경구투여 용량에서 모두 비슷하게 종괴를 감소시키는 것을 관찰하여 라도티닙염산염이 질환동물모델을 이용한 in vivo 실험에서도 매우 효과적임을 알 수 있었다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

<중추신경계>

중추신경계에 미치는 영향을 확인하기 위하여 각 군당 4마리의 SD 랫드에 100, 300, 1000 mg/kg의 용량으로 경구투여한 후 시험하였다. 일반행동과 체온 및 운동협조능을 측정한 결과 일반행동이나 생리적인 변화와 운동협조능은 대조군에 비해 변화가 관찰되지 않았다. 300, 1,000 mg/kg 투여 30분 뒤에 대조군과 비교 시 체온의 유의성 있는 상승이 나타났으나 이는 생물학적인 유의성을 나타내는 수준은 아니다.

<호흡기계>

호흡률, 분당호흡량, 일회호흡량에 미치는 영향을 확인하기 위하여 각 군당 8마리의 랫드를 대상으로 100, 300, 1,000 mg/kg의 용량으로 경구 투여했다. 1,000 mg/kg 투여 30분 후 분당 호흡량에 유의성 있는 변화를 일으켰으나, 이를 제외하고는 투여 후 4시간까지 시험농도에서 호흡수, 분당 호흡량, 일회호흡량에 통계적으로 유의성 있는 영향을 미치지 않았다.

<순환기계>

심장에 미치는 영향을 확인하기 위하여 비글견에 15, 50, 150 mg/kg의 용량으로 경구투여 하였다. 모든 투여용량에서 심장박동, 혈압 (수축기, 이완기, 평균동맥혈압)과 ECG lead II intervals (PR, QRS, QS)에 시험물질과 연관된 변화는 없었다. 15 mg/kg에서 투여 4시간 후 QTcR interval의 연장이 유의성 있게 관찰되었으나, 이는 50, 150 mg/kg에서 감소되었다. 그러므로, 결론적으로 라도티닙염산염은 ECG rhythm이나 waveform morphology에 어떤 영향도 미치지 않았다.

HEK293 세포로부터 기록된 hERG 꼬리전류에 대한 효과를 확인하기 위하여 시험하였다. 투여한 농도는 10 nM, 100 nM, 350 nM, 1 μ M, 4.4 μ M였고 농도의존적으로 안정적으로 핵산이 삽입된 HEK293에서 기록된 hERG 꼬리전류를 억제하였고 측정된 IC50값은 1.22 μ M였다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

<흡수>

[14 C]-라도티닙염산염 100 mg/kg의 용량으로 수컷 랫드에 경구투여 하였을 때, 흡수는 상대적으로 느렸고, 최대혈장농도와 방사능 농도는 각각 투여 후 8시간, 4시간째에 나타났다. 절대적 생체이용율은 5%였다.

라도티닙염산염의 투여 제형 및 식이조건에 따른 흡수율을 수컷 비글견에서 확인하였다. 라도티닙염산염 100 mg/head를 투여했을 때 캡슐 투여군의 상대적 생체이용율이 높게 나타났으며, 식이조건 비교에서 고지방식이 투여군의 상대적 생체이용율이 공복 투여군보다 매우 높게 나타났으며 개체간 편차도 적었다. 이러한 결과는 수난용성인 라도티닙의 용출을 촉진하여 흡수율을 증가시킨 것으로 해석된다.

<분포>

라도티닙은 in vitro 상에서 rat의 혈장단백질과 높게 결합했다. 단백질결합율은 0.1~20 μ g/mL의 범위에서 98~99%였다. Ex vivo 상에서는 라도티닙과의 결합이 in vitro보다 낮았다. 알비노 랫드에서 100 mg/kg의 용량으로 경구 투여 했을 때 투여 후 4시간 또는 7시간째 조직과 장기에서 최고조직농도를 나타냈다. 체내 분포율을 보면 흡수와 배설과 관계된 소장벽, 간, 신장, 복부지방, 하더리안선 그리고 아드레날선에서 높았으며, 척수, 뇌, 생식기관에서는 낮았다. 즉, 라도티닙염산염이 혈액-뇌 장벽과 혈액-고환 장벽의 통과는 낮았다.

<대사>

[14 C]-라도티닙염산염을 SD 랫드에 경구투여한 후 뇨, 담즙, 혈장, 변으로부터 on-line radioactivity와 UV detection을 이용하여 방사능 물질을 분리해냈다. 분리된 대사물은 M1~M16으로 명명했으며, 혈장에서 3개의 minor한 대사체가 존재하였고, major한 하나의 대사체인 M14는 크로마토그래피상 라도티닙과 일치하였으며, sample radioactivity중 78~81%를 차지하였다. Co-chromatography는 대사되지 않은 라도티닙 또한 변에서 major한 성분이라는 것을 증명하였으며, 투여 후 0-72시간 동안의 변에서 55%를 차지하였다. 6개의 대사체는 변의 radioactivity에서 각각 1-13%를 나타냈다. 대사되지 않은 라도티닙은 뇨에서는 보이지 않았으며, 대사되지 않은 약보다는 보다 극성인 3개의 major한 대사체와 7개의 minor한 대사체가 뇨에서 나타났다. 담즙은 4개의 major한 대사체와 2개의 minor한 대사체를 포함했으며, minor한 대사체중 하나인 M14는 라도티닙과 일치했다. 담즙에서는 phase II glucuronide나 sulphate 결합이 있는 것으로 여겨진다.

<배설>

경구투여하거나 정맥투여한 방사성동위원소는 주로 분변을 통하여 배설되었고 (각각 91%, 94%), 이것은 SD rat에서 담즙배설과 장관분비가 라도티닙의 제거에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료.

• 신청 용법·용량 :

이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 400mg - 이하 생략-

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

1 건의 제 I 상, 1 건의 임상시험자료 제출

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목																
<p>§ pharmacology, Efficacy : 표적항암제(이매티닙 또는 이매티닙 및 다사티닙, 닐로티닙)에 적절한 반응을 보이지 않거나 불내약성을 가진 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 피험자를 대상으로 한 표적항암제 라도티닙염산염의 다기관 1/2상 임상시험 [1상보고서]</p>																						
1상	IY5511A1201	2008년 7월3일 ~ 2009년 6월31일	이매티닙 내성, 부적절한 반응 또는 불내약성을 보이거나 이매티닙에 내성, 부적절한 반응 또는 불내약성을 보이면서 최소 1가지 이상의 2세대 표적항암제에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기 또는 급성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 피험자 22명	<p>목표 피험자수 :15~24명 -피험자수 22명</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>시험군</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IY5511HCl 100 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>IY5511HCl 200 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>IY5511HCl 400 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>IY5511HCl 600 mg</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>IY5511HCl 800 mg</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>IY5511HCl 1000 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>합계</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table>	시험군	N	IY5511HCl 100 mg	3	IY5511HCl 200 mg	3	IY5511HCl 400 mg	3	IY5511HCl 600 mg	4	IY5511HCl 800 mg	6	IY5511HCl 1000 mg	3	합계	22		MDT(최대내성용량), PK, 내약성 등
시험군	N																					
IY5511HCl 100 mg	3																					
IY5511HCl 200 mg	3																					
IY5511HCl 400 mg	3																					
IY5511HCl 600 mg	4																					
IY5511HCl 800 mg	6																					
IY5511HCl 1000 mg	3																					
합계	22																					
<p>§ Efficacy 표적항암제(이매티닙 또는 이매티닙 및 다사티닙, 닐로티닙)에 적절한 반응을 보이지 않거나 불내약성을 가진 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 피험자를 대상으로 한 표적항암제 라도티닙염산염의 다기관 1/2상 임상시험 [2상보고서] 만성기 (CML-CP) 피험자를 대상으로 실시된 군에 대하여 임상시험결과보고서 제출</p>																						
2상	IY5511A1201	비비교, 공개, 단일군 2009년 7월	이매티닙 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성 백혈병 피험자	<p>목표피험자수 : 만성기 69~77명 - 분석 피험자수 : 50명 (국내피험자 34명, 국외피험자 16명) - 400mg 1일 2회 투여</p>		- 1차 평가변수 : 로 최소 1회 이상의 주요세포유전학적 반응을 비율을 구하여 신뢰구간의 하한치가 10% 이																

		23일 ~ 진행 중			상임을 확인 - 2차 평가변수 : 반응까지의 시간 반응 기간 비진행생존 기간 전체 생존율 - 안전성 평가 (Safety)
--	--	---------------------	--	--	--

6.1.2. 검토의견

- 만성골수성백혈병(CML-CP) 피험자 50명을 대상으로 실시한 임상 2상의 중간분석에서 주요 세포유전학적 반응률이 50.0% (25명/50명)이었으며 95% 신뢰구간은 36.1~63.9%였다.
 - 임상시험에서는 사전에 정의한 유효한 피험자 수가 예상보다 매우 높게 관찰되었기 때문에 임상시험 중간 시점에서 1차 유효성 평가 변수에 대한 가설 검정을 실시하였음
- 안전성 자료 업데이트(71명의 최근자료 제출) QTcF 측정 결과 제출 : 현재까지 480msec 이상인 환자는 없었음

6.2. 가교자료

- 국내 피험자를 기본으로 한 다국가 임상시험을 실시하였으므로 별도의 가교자료를 작성하지 않음

7. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 해당사항 없음

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

제품명	글리벡필름코팅정 100밀리그램 (이매티닙메실산염)	타시그나캡슐 200밀리그램, 150밀리그램 (닐로티닙염산염일수화물)
회사	한국노바티스(주)	한국노바티스(주)
효능효과	<p>1. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia; CML) - 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병 성인 및 소아 환자에서의 이 약의 효과는 만성골수성백혈병 성인 환자에서의 경우 전반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존율 (progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.</p> <p>2. 위장관 기질종양(Gastrointestinal Stromal Tumors; GIST) - 성인환자에서 Kit(CD 117) 양성 절제 불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관 기질종양 - 성인환자에서 Kit(CD 117) 양성 위장관 기질종양 절제 수술 후 보조요법 위장관 기질종양 보조요법의 유효성은 무재발 생존율(recurrence-free survival)에 근거하였다.</p> <p>3. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료 방법이 없는 다음의 질환 : 성인환자에서 혈소판유도 성장인자수용체 (PDGFR) 유전자 재배열이 확인된 골수이형성증후군/골수증식질환, 성인환자에서 FIP1L1-PDGFRα 재배열이 확인된 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병, 성인환자에서 절제 불가능한, 재발성 또는 전이성 용기성 피부섬유육종 성인에서 용기성피부섬유육종의 유효성은 종양 반응률에 기초하였으며, 골수이형성증후군/골수증식질환의 유효성은 혈액학적 그리고 세포유전학적 반응률, 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병은 혈액학적 반응률에 기초하였다. 상기 질환의 환자에서 이 약의 경험은 매우 제한적이다.</p>	<p>1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 성인 환자의 치료. 이 약의 유효성은 주요분자학적, 세포유전학적 반응율을 근거로 하고 있다.</p> <p>2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료. 이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응율을 근거로 하고 있다. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유의성을 나타낸 임상 시험은 없다.</p>