

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.09.14.	접수번호	20150158016
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(유)한국비엠에스제약		
제품명	스프라이셀정80밀리그램(다사티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	다사티닙[DMF등록번호:수335-3-ND]		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1정(331.2mg) 중 다사티닙 80밀리그램		
신청 사항	효능효과	<p>1) 새로이 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인환자의 치료. 이 약의 효과는 세포학적 반응률과 주요분자학적 반응률에 근거한다.</p> <p>2) 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 성인환자의 치료.</p> <p>3) 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL) 성인환자의 치료.</p>	
	용법용량	<p>이 약의 만성기 만성골수성백혈병에 대한 권고초회용량은 1일 1회 100mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약의 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)에 대한 권고 초회용량은 1일 1회 140mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약은 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고, 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 아침이나 저녁에 복용할 수 있다.</p> <p>임상연구에서 이 약의 처치는 환자에게서 질환이 진행되거나 불내성이 생길 때까지 지속되었다. 세포유전학적 또는 분자적 반응(완전한 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR), 주요 분자반응(MMR) 및 MR4.5 포함)이 얻어진 후 처치 중단에 대하여 장기간 질병 결과에 대한 효과는 조사된 바 없다.</p>	

	<p>1. 용량변경</p> <p>1) 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여: 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여는 다사티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다. (텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 페노바비탈) 세인트존스워트(St. John's Wort)는 다사티닙의 예기치 않게 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다. 만약 환자가 강력한 CYP3A4 유도제를 함께 투여 받아야 한다면 약동학적 연구를 근거로 이 약의 용량 증가가 고려되어야 한다. 이 약의 용량을 증가시켜야 할 경우, 환자는 독성에 관해 면밀히 관찰되어야 한다.</p> <p>2) 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여: 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 보리코나졸)는 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 자몽주스 또한 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피하여야 한다.</p> <p>가능하다면 효소저해 가능성이 없거나 최소화된 대체병용약제의 선정이 권고된다. 만일 이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 함께 투여되어야 한다면 용량감소를 고려해야만 한다. 약동학 연구에 근거하여, 이 약 1일 100mg을 투여받는 환자에게는 20mg까지 용량 감소가 고려되어야 한다. 이 약 1일 140mg을 투여받는 환자에게는 1일 40mg까지 용량감소가 고려되어야 한다. 이와 같은 용량감소는 이 약의 혈중농도 시간곡선하면적 (AUC)을 CYP3A4 저해제와 병용하지 않았을 때 관찰된 범위까지 조절할 것으로 예상된다. 그러나, 강력한 CYP3A4 저해제를 투여받는 환자들에게서 용량 조절과 관련된 임상연구는 없다.</p> <p>만약 용량감소 후에 이 약이 내약성이 없다면(not tolerated), 강력한 CYP3A4 저해제가 중단되거나, 저해제 치료가 끝날 때까지 이 약이 중단되어야 한다. 강력한 저해제가 중단될 때, 이 약의 용량을 증가시키기 전에 약 1주간의 약효세척기간이 허용되어야 한다.</p> <p>2. 용량증가</p> <p>성인 만성골수성 백혈병(CML)환자와 필라델피아 염색체양성 급성림프구성백혈병 (Ph+ ALL) 환자에 대한 임상연구에서, 권고초회용량에서 혈액학적 및 세포유전학적 반응을 얻지 못한 환자들의 경우140mg 1일 1회 (만성기 만성골수성백혈병 환자), 또는 180mg 1일 1회 (진행된 만성골수성 백혈병 환자 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환</p>
--	--

자)까지 증량하는 것이 허용되었다.

3. 이상반응으로 인한 용량조절

1) 골수억제

임상연구에서 골수억제는 투여 일시 중지(dose interruption), 용량 감소, 또는 연구요법의 중단으로 관리하였다. 조혈모세포 성장인자는 골수억제내성 환자에서 사용되었다. 용량조절은 아래 표와 같이 권고한다.

질환의 단계	혈액학적 상태	용량조절 법
만성기 만성골수성 백혈병(chronic phase CML): 1회 100mg 1일 1회 용량으로 투여 시작	0.5 x 10 ⁹ /L 미만의 절대 호중구 수 또는 50 x 10 ⁹ /L 미만의 혈소판 수	절대 호중구 수 1.0 x 10 ⁹ /L 이상 및 혈소판 수 50 x 10 ⁹ /L 이상이 될 때까지 이 약 투약을 중단 만약 7 일 이하의 기간내에 회복이 되면 시작용량으로 이 약 처치를 재개 혈소판 수가 25 x 10 ⁹ /L 미만 또는 7일 넘게 절대 호중구 수가 0.5 x 10 ⁹ /L 미만인 경우가 재발되면, 1단계를 반복하고, 2회째 반복시에는 80mg 1일 1회의 감소 용량으로 재개한다. 3회째 반복되는 경우 새로이 진단받은 환자들은 50mg 1일 1회로 추가 감소하고, 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 환자들은 이 약을 중단한다
가 속 기 (accelerated phase), 모구성 발증기 (blast phase) 만성골수성 백혈병 및 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성 백혈병: 1회 140mg 1일 1회 용량으로 투여 시작	0.5 x 10 ⁹ /L 미만의 절대 호중구 수 또는 10 x 10 ⁹ /L 미만의 혈소판 수	혈구감소증이 백혈병과 연관되어 있는지 확인한다(골수흡입 또는 생검) 만일 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없는 경우, 이 약의 투여를 절대호중구수 1.0 x 10 ⁹ /L 이상 및 혈소판 수 20 x 10 ⁹ /L 이상이 될 때까지 중지하고, 시작용량으로 투여를 재개한다 혈구감소증이 재발한 경우, 1단계를 반복하고 2회째 반복시에는 1회 100 mg 1일 1회, 3회째 반복시에는 1회 80mg 1일 1회의 감소용량으로 이 약 처치를 재개한다 혈구감소증이 백혈병과 관련 있으면 180mg 1일 1회 투여로 증량한다.

표1. 호중구 감소증과 혈소판 감소증에 대한 용량조절

2) 비혈액학적 이상반응

이 약 투여로 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생된 경우, 이 반응이

		사라지거나 개선될 때까지는 처치를 보류하여야한다. 이후 적절한 상황이 되면 반응의 증세 및 재발에 따라 감소된 용량으로 처치를 재개할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.10.27.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-FDA: 2006.6.28 허가(last update: 2015.08.12) - 20, 50, 70, 80, 100, 140mg -EMA: 2006.11.20 허가(last update: 2015.8.6) - 20, 50, 70, 80, 100, 140mg		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 박소라, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 김근호, 우선욱, 김명호

* 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

- 1) 새로이 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료. 이 약의 효과는 세포학적 반응률과 주요분자학적 반응률에 근거한다.
- 2) 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인환자의 치료.
- 3) 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL) 성인환자의 치료.

○ 용법·용량

이 약의 만성기 만성골수성백혈병에 대한 권고초회용량은 1일 1회 100mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약의 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)에 대한 권고 초회용량은 1일 1회 140mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약은 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고, 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 아침이나 저녁에 복용할 수 있다. 임상연구에서 이 약의 처치는 환자에게서 질환이 진행되거나 불내성이 생길 때까지 지속되었다. 세포유전학적 또는 분자적 반응(완전한 세포 유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR), 주요 분자반응(MMR) 및 MR4.5 포함)이 얻어진 후 처치 중단에 대하여 장기간 질병 결과에 대한 효과는 조사된 바 없다.

1. 용량변경

- 1) 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여: 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여는 다사티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다.(덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 페노바비탈) 세인트존스워트(St. John's Wort)는 다사티닙의 예기치 않게 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다. 만약 환자가 강력한 CYP3A4 유도제를 함께 투여 받아야 한다면 약동학적 연구를 근거로 이 약의 용량 증가가 고려되어야 한다. 이 약의 용량을 증가시켜야 할 경우, 환자는 독성에 관해 면밀히 관찰되어야 한다.
- 2) 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여: 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 보리코나졸)는 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 자몽주스 또

한 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피하여야 한다.

가능하다면 효소저해 가능성이 없거나 최소화된 대체병용약제의 선정이 권고된다. 만일 이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 함께 투여되어야 한다면 용량감소를 고려해야만 한다. 약동학 연구에 근거하여, 이 약 1일 100mg을 투여받는 환자에게는 20mg까지 용량 감소가 고려되어야 한다. 이 약 1일 140mg을 투여받는 환자에게는 1일 40mg까지 용량감소가 고려되어야 한다. 이와 같은 용량감소는 이 약의 혈중농도 시간곡선하면적 (AUC)을 CYP3A4 저해제와 병용하지 않았을 때 관찰된 범위까지 조절할 것으로 예상된다. 그러나, 강력한 CYP3A4 저해제를 투여받는 환자들에게서 용량 조절과 관련된 임상연구는 없다.

만약 용량감소 후에 이 약이 내약성이 없다면(not tolerated), 강력한 CYP3A4 저해제가 중단되거나, 저해제 치료가 끝날 때까지 이 약이 중단되어야 한다. 강력한 저해제가 중단될 때, 이 약의 용량을 증가시키기 전에 약 1주간의 약효세척기간이 허용되어야 한다.

2. 용량증가

성인 만성골수성 백혈병(CML)환자와 필라델피아 염색체양성 급성림프구성백혈병 (Ph+ ALL) 환자에 대한 임상연구에서, 권고초회용량에서 혈액학적 및 세포유전학적 반응을 얻지 못한 환자들의 경우 140mg 1일 1회 (만성기 만성골수성백혈병 환자), 또는 180mg 1일 1회 (진행된 만성골수성 백혈병 환자 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자)까지 증량하는 것이 허용되었다.

3. 이상반응으로 인한 용량조절

1) 골수억제

임상연구에서 골수억제는 투여 일시 중지(dose interruption), 용량 감소, 또는 연구요법의 중단으로 관리하였다. 조혈모세포 성장인자는 골수억제내성 환자에서 사용되었다. 용량조절은 아래 표와같이 권고한다.

표1. 호중구 감소증과 혈소판 감소증에 대한 용량조절

질환의 단계	혈액학적 상태	용량조절 법
만성기 만성골수성 백혈병(chronic phase CML) 1회 100mg 1일 1회 용량으로 투여시작	0.5 x 10 ⁹ /L미만의 절대 호중구 수 또는 50 x 10 ⁹ /L 미만의 혈소판 수	<ul style="list-style-type: none"> ● 절대 호중구 수 1.0 x 10⁹/L 이상 및 혈소판 수 50 x 10⁹/L 이상이 될 때까지 이 약 투약을 중단 ● 만약 7 일 이하의 기간내에 회복이 되면 시작용량으로 이 약 처치를 재개 ● 혈소판 수가 25 x 10⁹/L 미만 또는 7일 넘게 절대 호중구 수가 0.5 x 10⁹/L 미만인 경우가 재발되면, 1단계를 반복하고, 2회째 반복시에는 80mg 1일 1회의 감소 용량으로 재개한다. 3회째 반복되는 경우 새로이 진단받은 환자들은 50mg 1일 1회로 추가 감소하고, 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 환자들은 이 약을 중단한다

<p>가속기(accelerated phase), 모구성 발증기 (blast phase) 만 성골수성 백혈병 및 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성 백혈병: 1회 140mg 1일 1회 용량으로 투여시작</p>	<p>0.5 x 10⁹/L 미만의 절대 호중구 수 또는 10 x 10⁹/L 미만의 혈소판 수</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 혈구감소증이 백혈병과 연관되어 있는지 확인한다(골수흡입 또는 생검) ● 만일 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없는 경우, 이 약의 투여를 절대호중구수 1.0 x 10⁹/L 이상 및 혈소판 수 20 x 10⁹/L 이상이 될 때까지 중지하고, 시작용량으로 투여를 재개한다 ● 혈구감소증이 재발한 경우, 1단계를 반복하고 2회째 반복시에는 1회 100 mg 1일 1회, 3회째 반복시에는 1회 80mg 1일 1회의 감소용량으로 이 약 처치를 재개한다 ● 혈구감소증이 백혈병과 관련 있으면 180mg 1일 1회 투여로 증량한다.
---	---	--

2) 비혈액학적 이상반응

이 약 투여로 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생된 경우, 이 반응이 사라지거나 개선될 때까지는 처치를 보류하여야한다. 이후 적절한 상황이 되면 반응의 증세 및 재발에 따라 감소된 용량으로 처치를 재개할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 임신부에게 투여되었을 때, 태아에게 상해를 일으킬 수도 있다. 비임상 연구에서, 다사티닙의 치료용량을 투여 받은 사람에서 관찰된 것보다 낮은 혈장농도에서 근골격 기형을 포함한 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 임신한 여성에서 이 약으로 수행한 적절하고 통제된 연구는 없다. 이 약으로 치료를 받고 있는 동안 임신가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성과 임신을 피해야 함을 알려야 한다(‘7. 임부, 수유부 또는 가임여성’ 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약을 투여 받고 있는 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방 받아야 한다면 주의를 기울여야 한다(‘5. 일반적 주의 2) 출혈’ 항 참조).
- 2) 이 약은 QTc 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자에게 주의하여 투여되어야 한다. 여

기에는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항 부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다(‘5. 일반적 주의 4) QT 간격 연장’ 항 참조).

- 3) 간장해: 간기능 손상 환자들과 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들에서 다사티닙의 약동학을 비교시, 용량표준화된 약동학 파라미터들이 간기능 손상 환자에서 감소되었다. 간기능 손상환자에서 용량조절은 필요치 않았으나, 다사티닙의 대사는 주로 간에서 이루어지므로, 간기능 손상 환자에게 이 약 투여 시 주의가 요구된다(‘5. 일반적 주의 6) 간장해’ 항 참조).
- 4) 폐동맥 고혈압: 이 약은 치료 시작 후(1년 이상의 치료를 포함하여) 언제라도 발생할 수 있는 폐동맥 고혈압의 진행 위험을 증가시키기도 한다. 증상은 무호흡증, 피로, 저산소증, 체액저류를 포함한다. 폐동맥 고혈압은 이 약의 복용 중단에 따라 가역적으로 회복될 수 있다. 기저 심폐 질환의 징후와 증상이 있는 환자는 이 약으로 치료 전과 치료 중에 평가하도록 한다. 만약 폐동맥 고혈압이 확진되면, 이 약은 영구 중단되어야 한다.

4. 이상반응

다음의 이상반응은 사용상의 주의사항의 다른 항목에 더욱 자세하게 기술되어 있다.

- 골수억제[용법용량, 5. 일반적 주의]
- 출혈관련반응[5. 일반적 주의]
- 체액저류[5. 일반적 주의]
- QT 연장[5. 일반적 주의]
- 울혈성 심부전증, 좌심실 기능장애, 심근경색증[5. 일반적 주의]
- 폐동맥 고혈압[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것]

1) 임상연구에서의 이상반응

임상연구는 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로 약물의 임상연구에서 관찰된 이상반응 발생율은 다른 약물의 임상연구에서의 발생율과 직접적으로 비교될 수 없고 임상연구가 아닌 실제 사용례에서의 발생율을 반영하지 않을 수 있다.

아래 기술된 자료는 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자 324명과 이매티닙에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 진행된 만성골수성백혈병(CML)이나 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ALL) 환자 2388명을 포함한 모든 용량에 대한 연구에서 이 약에 대한 노출을 반영하고 있다. 이 약을 투여 받은 2712명 환자의 치료기간 중앙값은 19.2개월(범위 0-93.2개월) 이었다.

새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병 환자 대상 임상 3상 연구에서, 치료기간의 중앙값은 이 약 (범위 0.03-72.7 개월) 및 이매티닙 (범위 0.3-74.6 개월) 모두 약 60개월이었다.

만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자 1618명에 대한 치료기간의 중앙값은 29 개월 (범위 0-92.9개월)이었다. 진행된 만성골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병이 있는 1094명이 환자에 대한, 치료기간의 중앙값은 6.2개월(범위 0-93.2개월)이었다. 만성기 만성골수성백혈병이 있는 이매티닙-저항성 환자의 대부분이 이 약의 치료에 순응하였다.

만성기 만성골수성백혈병 환자에 대한 최소 2년 추적관찰 연구에서, 이매티닙-저항성 환자 215명 중 10명에게서 이전에 이매티닙을 투여했을 때와 동일한 3등급 또는 4등급의 비혈액학적 독성이 나타났고, 10명 중 8명은 용량을 감소함으로써 관리되어 이 약의 치료를 계속할 수 있었다.

새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에 대한 약 5년의 중앙 추적 관찰한 임상3상 연구에서 10% 이상 보고된 이상반응을 표2에 기술하였다. 본 시험에서, 흉막삼출은 이 약을 투여 받은 73명의 환자(28%)에서 보고되었다. 1등급 또는 2등급의 흉막삼출 반응의 발현 중앙시점은 114주(범위 4-299주)였다. 흉막삼출 반응의 3% 미만은 3등급 또는 4등급이었다. 적절한 의학적 관리로, 58명(흉막삼출을 보인 환자의 80%)의 환자는 이 약을 지속 투여할 수 있었다.

표2. 임상3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자 중 10%이상에서 보고된 이상반응 (최소 5년 추적관찰)

이상반응	모든 등급		3/4 등급	
	다사티닙 (n=258)	이매티닙 (n=258)	다사티닙 (n=258)	이매티닙 (n=258)
	환자의 %			
체액저류	38	45	5	1
흉막삼출	28	1	3	0
표재성국소적부종	14	38	0	<1
폐동맥 고혈압	5	<1	1	0
전신부종	4	7	0	0
심낭삼출	4	1	1	0
울혈성심부전/ 심장기능 이상 ¹	2	1	1	<1
폐부종	1	0	0	0
설사	22	23	1	1
근육골격계 통증	14	17	0	<1
피부발진 ²	14	18	0	2
두통	14	11	0	0
복통	11	8	0	1
피로	11	12	<1	0
오심	10	25	0	0
근육통/관절통	14	18	0	<1

출혈 ³	8	8	1	1
위장관계 출혈	2	2	1	0
기타 출혈 ⁴	6	6	0	1
구토	5	12	0	0
근육경련	5	21	0	<1

¹급성심부전, 울혈성 심부전, 심근병, 확장기능부전, 방출분획 감소(ejection fraction decreased), 좌심실부전

²홍반, 다형홍반(erythema multiforme), 발진, 전신성 발진(rash generalized), 황반성발진(rash macular), 구진성발진(rash popular), 농포성발진(rash pustular), 피부박탈(skin exfoliation), 소수포성발진 rash vesicular)

³10% 미만으로 발생하나 관찰이 필요한 이상반응

⁴결막출혈(conjunctival hemorrhage), 귀출혈(ear hemorrhage), 반상출혈(ecchymosis), 비출혈(epistaxis), 눈출혈(eye hemorrhage), 잇몸출혈(gingival bleeding), 혈종, 혈뇨, 객혈,복강내혈종(intra-abdominal hematoma), 점상출혈(petechiae), 공막출혈(scleral hemorrhage), 자궁출혈(uterine hemorrhage), 질출혈(vaginal hemorrhage)

최소 1년 및 5년간 추적관찰된 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에 대하여 임상 3상에서의 선택된 이상반응의 누적 비율의 비교를 표3에 기술하였다.

표3 : 임상3상 시험에서 보고된 선택된 이상반응(새로이 진단받은 만성기 (n=258))

이상 반응	최소 1년 추적관찰		최소 5년 추적관찰	
	전체 등급	등급 3/4	전체 등급	등급 3/4
	환자의 %			
체액저류	19	1	38	5
홍막삼출	10	0	28	3
표적성국소적부종	9	0	14	0
얼굴 부종	6	0	10	0
폐동맥 고혈압	1	0	5	1
전신부종	2	0	4	0
심낭삼출	1	<1	4	1
울혈성심부전/ 심장기능 이상 ¹	2	<1	2	1
폐부종	<1	0	1	0
설사	17	<1	22	1
근육골격계 통증	11	0	14	0
피부발진 ²	11	0	14	0
두통	12	0	14	0
피로	8	<1	11	<1
오심	8	0	10	0
근육통/관절통	10	0	14	0
출혈 ³	5	<1	8	1
위장관계 출혈	1	<1	2	1

기타 출혈 ⁴	4	0	6	0
구토	5	0	5	0
근육경련 ⁵	4	0	5	0

¹ 급성 심부전, 울혈성 심부전, 심근병변, 확장기능장애, 방출분획감소(ejection fraction decreased), 좌심실기능부전 포함

² 흉반, 다형흉반, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 구진성 발진, 종포성 발진, 박탈성 피부, 소포성 발진을 포함

³ 10% 미만으로 발생하나 관찰이 필요한 이상반응

⁴ 결막출혈(conjunctival hemorrhage), 귀출혈(ear hemorrhage), 반상출혈(ecchymosis), 비출혈(epistaxis), 눈출혈(eye hemorrhage), 잇몸출혈(gingival bleeding), 혈종, 혈뇨, 객혈,복강내혈종(intra-abdominal hematoma), 점상출혈(petechiae), 공막출혈(scleral hemorrhage), 자궁출혈(uterine hemorrhage), 질출혈(vaginal hemorrhage)

⁵ 5년 기간의 분석에서 “근육염증” 은 “근육경련” 으로 재배치함.

이매티닙에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에 대한 임상 3상 용량 최적화 연구에서, 치료의 전체 평균 기간은 약 30개월(범위<1-93개월)이었고, 100mg 1일 1회 용법군의 평균 기간은 37개월(범위 1-91개월) 이었다. 권고초회용량으로 100mg 1일 1회 투여군에서 보고된 선택된 이상 반응에 대한 누적률을 표4에 기술하였다.

표 4. 임상3상 용량 최적화 시험에서 보고된 선택된 이상반응(이매티닙에 저항성 또는 불내성 만성기 만성골수성백혈병(CML))¹

이상반응	최소 2년 추적기간		최소 5년 추적기간		최소 7년 추적기간	
	모든등급	3/4 등급	모든등급	3/4 등급	모든등급	3/4 등급
	환자의 %					
설사	27	2	28	2	28	2
체액 저류	34	4	42	6	48	7
표재성부종	18	0	21	0	22	0
흉막 삼출	18	2	24	4	28	5
전신부종	3	0	4	0	4	0
심낭삼출	2	1	2	1	3	1
폐동맥고혈압	0	0	0	0	2	1
출혈	11	1	11	1	12	1
위장관계출혈	2	1	2	1	2	1

¹ 권고초회용량으로 100mg 1일 1회 투여군(n=165)에서 보고된 임상3상 용량 최적화 시험결과

진행된 만성골수성백혈병(CML) 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자에 대한 임상3상 용량 최적화 시험에서, 가속기 만성골수성백혈병에 대한 치료기간의 중앙값은

14개월(범위 <1-36개월)이었고, 골수성모구성발증기 만성골수성백혈병은 3개월(범위 <1-32개월), 림프구성모구성발증기 만성골수성백혈병은 4개월(<1-22개월) 이었다. 초회권장용량으로 140mg 1일 1회 용량에서 보고된 선택된 이상반응을 표5에 기술하였다. 70mg 1일 2회 용법도 또한 연구되었다. 70mg 1일 2회 용법은 140mg 1일 1회 용법과 유효성 양상이 유사하였지만, 안전성 양상에서는 덜 선호되었다.

표 5. 임상3상 용량-최적화 연구에서 보고된 선택된 이상반응(진행된 만성골수성백혈병 및 필라델피아양성 급성림프구성백혈병)

이상반응	140mg 1일 1회 ¹ N=304	
	모든등급	3/4 등급
	환자의 %	
설사	28	3
체액저류	33	7
표재성부종	15	<1
흉막삼출	20	6
전신부종	2	0
울혈성심부전/ 심장기능이상	1	0
심낭삼출 ²	2	1
폐부종	1	1
출혈	23	8
위장관계출혈	8	6

¹권고초회용량으로 140mg 1일 1회를 투여군(n=304)에서 최종2년 추적관찰연구에서 보고된 임상3상 용량 최적화 시험결과

²심실성기능부전, 심부전, 울혈성 심부전, 심근병변, 울혈성 심근병변, 확장기능부전, 방출분획 감소(ejection fraction decreased), 그리고 심실부전

2) 임상연구에서 실험실검사 비정상

골수억제는 모든 환자 모집단에서 공통적으로 보고되었다. 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병에서 골수 억제는 이전 이매티닙 치료에 저항성 또는 불내성인 만성기 만성골수성 백혈병 환자보다 낮은 빈도로 보고되었다. 3등급 또는 4등급의 호중구감소증, 혈소판감소증, 그리고 빈혈의 발생빈도는 만성기 만성골수성 백혈병 환자에서보다 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 필라델피아 양성 급성 림프구성백혈병에서 더 높게 나타났다.

중증의 골수억제를 경험한 환자들은 투여의 일시 중단 또는 용량감소 후 점차 회복되었고, 임상 3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자 중 2%, 선행 이매티닙 요법에 저항성이나 불내성을 나타낸 5% 환자에서 처치의 영구중단이 있었다. 3등급

또는 4등급의 트랜스아미나제 또는 빌리루빈 상승과 3등급 또는 4등급의 저칼슘혈증, 저칼륨혈증 및 저인산혈증이 모든 단계의 만성골수성백혈병 환자에서 보고되었지만, 골수성 또는 림프구성 모구성 발증기 만성골수성 백혈병 환자 및 필라델피아 양성 급성 림프구성백혈병에서 그 빈도가 더 높게 보고되었다. 트랜스아미나제 또는 빌리루빈 상승은 대개 용량 감소 또는 투여 일시 중단으로 관리가 되었다. 일반적으로 감소된 칼슘 수치는 임상적 징후와 관련이 없었다. 3등급 또는 4등급의 저칼슘혈증이 발생한 환자들은 칼슘제제를 경구로 복용할 때 자주 회복되었다.

임상연구에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에서 보고된 실험실 검사치 이상은 표 6에 기술되었다. 생화학적 실험실검사 항목이상을 사유로 이 약의 치료를 중단한 사례는 없었다.

표 6: 임상3상 시험에서 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(CML) 환자에서 CTC 3등급/4등급의 임상검사치 비정상

	다사티닙(n=258)	이매티닙(n=258)
	환자의 (%)	
혈액학적 지표		
호중구감소증	29	24
혈소판감소증	22	14
빈혈	13	9
생화학적 지표		
저인산염혈증	7	31
저칼륨혈증	0	3
저칼슘혈증	4	3
SGPT(ALT)상승	<1	2
SGOT(AST) 상승	<1	1
빌리루빈 상승	1	0
크레아티닌 상승	1	<1

CTC 등급:

호중구감소증 (3등급: $0.5 \sim <1.0 \times 10^9/L$, 4등급: $0.5 \times 10^9/L$ 미만),

혈소판감소증 (3등급: $25 \sim <50 \times 10^9/L$, 4등급: $25 \times 10^9/L$ 미만),

빈혈 (3등급: $65 \sim <80g/L$ 의 헤모글로빈, 4등급: $65g/L$ 미만의 헤모글로빈)

크레아티닌 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 6배까지, 4등급: 정상상한선의 6배 초과)

빌리루빈 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 10배까지, 4등급: 정상상한선의 10배 초과)

SGPT 또는 SGOT 상승 (3등급: 정상상한선의 5배 초과에서 20배까지, 4등급: 정상상한선의 20배 초과)

저칼슘혈증 (3등급: 7.0 미만~6.0mg/dL, 4등급: 6.0mg/dL 미만)

저인산염혈증 (3등급: 2.0 미만~1.0mg/dL, 4등급: 1.0mg/dL 미만)

저칼륨혈증 (3등급: 3.0 미만~2.5 mmol/L 미만, 4등급 <2.5mmol/L 미만)

임상연구에서 선행 이매티닙 요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성골수성백혈병(CML) 환자들에서 2년 추적관찰에서 보고된 임상검사치 비정상은 표 7에 기술되어 있다.

표7: 선행 이매티닙요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성골수성백혈병 환자에 대한 연구에서 CTC 3등급/4등급의 임상검사치 비정상

	만성기 (n=165)	가속기 (n=157)	골수성 모구성발증기 (n=74)	림프구성 모구성발증기 (n=33)	필라델피아양성 급성림프구성 백혈병 (n=135)
	100 mg 1일1회	140 mg 1일 1회			
	환자의 %				
혈액학적 지표*					
호중구감소증	35	58	77	79	75
혈소판감소증	23	63	78	85	71
빈혈	13	47	74	52	42
생화학적 지표					
저인산염혈증	10	13	12	18	21
저칼륨혈증	2	7	11	15	16
저칼슘혈증	<1	4	9	12	9
SGPT(ALT) 상승	0	2	5	3	7
SGOT(AST) 상승	<1	0	4	3	4
빌리루빈 상승	<1	1	3	6	2
크레아티닌 상승	0	2	8	0	0

CTC 등급:

호중구감소증 (3등급: $0.5 \sim <1.0 \times 10^9/L$, 4등급: $0.5 \times 10^9/L$ 미만),

혈소판감소증 (3등급: $25 \sim <50 \times 10^9/L$, 4등급: $25 \times 10^9/L$ 미만),

빈혈 (3등급: $65 \sim <80g/L$ 의 헤모글로빈, 4등급: $65g/L$ 미만의 헤모글로빈)

크레아티닌 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 6배까지, 4등급: 정상상한선의 6배 초과)

빌리루빈 상승 (3등급: 정상상한선의 3배 초과에서 10배까지, 4등급: 정상상한선의 10배 초과)

SGPT 또는 SGOT 상승 (3등급: 정상상한선의 5배 초과에서 20배까지, 4등급: 정상상한선의 20배 초과)

저칼슘혈증 (3등급: 7.0 미만~6.0mg/dL, 4등급: 6.0mg/dL 미만)

저인산염혈증 (3등급: 2.0 미만~1.0mg/dL, 4등급: 1.0mg/dL 미만)

저칼륨혈증 (3등급: 3.0 미만~2.5 mmol/L 미만, 4등급 <2.5mmol/L 미만)

3) 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)

임상연구에서 총 135명의 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자가 이 약으로 치료받았다. 치료기간의 중앙값은 3개월(범위 0.03~31개월)이었다. Ph+ALL 환자의 안전성 프로파일은 림프구성 모구성발증기 만성골수성백혈병 환자의 안전성 프로파일과 유사하였다. 가장 빈번하게 보고되는 이상반응은 흉막삼출(24%), 표면부종(19%)을 포함한 체액저류와 설사(31%), 오심(24%), 구토(16%)를 포함하는 위장관계 이상 등이었다. 출혈(19%), 발열(17%), 발진(16%), 호흡곤란(16%) 또한 자주 보고되었다. 가장 빈번하게 보고되는 중증 이상반응은 흉막삼출(11%), 위장관계 출혈(7%), 발열성 호중구감소증(6%), 감염(5%), 발열(4%), 폐렴(3%),

설사(3%), 오심(2%), 구토(2%), 결장염(2%) 이었다.

4) 임상연구에서 보고된 이상반응 요약

다음의 이상반응이 이 약의 임상연구에서 보고되었다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$). 드물게 $\geq 10,000 \sim < 1/1,000$). 이들 반응은 임상적 연관성을 근거로 포함되었다.

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
위장관계 질환	설사, 오심, 구토, 복통	위장관 출혈, 점막염(점막염/구내염 포함), 소화불량, 복부팽만, 변비, 위염, 장염(호중구감소성 장염(neutropenic colitis 포함), 구강 연조직 질환	복수, 연하곤란, 항문열, 상부 위장관계 케양, 식도염, 췌장염(급성 췌장염 포함), 위식도역류	단백질손실 위장병(protein-losing gastroenteropathy), 장폐색증, 치루
전신질환 및 투여부위 상태	말초 부종, 피로, 발열, 얼굴 부종	무력증, 통증, 가슴통증, 전신부종, 추위	불쾌감, 다른 표재성 부종	보행 장애
피부 및 피하조직 질환	피부발진	소양증, 탈모증, 여드름, 피부건조, 다한증, 두드러기, 피부염(습진 포함)	색소침착, 피부궤양, 수포성 피부, 광과민성 반응, 손톱질환, 호중구성 피부질환, 지방층염, 홍반성 감각이상 증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), 머리카락 이상	백혈구 파쇄성맥관염, 피부 섬유증
호흡기, 흉부, 종격동 질환	흉막 삼출, 호흡곤란	폐부종, 폐침윤, 폐렴, 폐고혈압, 기침	폐동맥고혈압, 천식, 기관지경련	폐 색전증, 급성 호흡곤란증후군
신경계 질환	두통	신경병증(말초신경병증 포함), 어지럼증, 미각장애, 기면	CNS 출혈, 기억상실증, 진전, 실신	경련, 뇌혈관사고, 일과성 허혈발작(transient ischemic attack), 시신경염, 7번 신경 마비, 치매, 운동실조
혈액 및 림프계 질환	골수억제(빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증 포함)	열성 호중구 감소증	림프절 장애, 림프구 감소증	순적혈구 형성부전증
근골격근 및 결합조직 질환	근골격계 통증	관절통, 근육통, 근육약화, 근골격 경직, 근육경련	횡문근용해, 골괴사, 건염, 근육염증, 관절염	
임상검사		체중증가, 체중감소	혈중 크레아티닌 인산포스키나제 증가, 감마 글루타밀 전이 효소 증가	

감염 질환	감염 (박테리아, 바이러스, 곰팡이, 비 지정된 것 포함)	폐렴(박테리아, 바이러스, 곰팡이), 상기도 감염, 허피스헤르페스 바이러스감염, 소장결장염 감염, 패혈증(흔하지 않게 치명적인 결과 포함)		
대사 및 영양 질환		섭식장애, 고요산혈증	양 용해증후군, 탈수, 저알부민혈증, 고콜레스테롤혈증	당뇨병
심장질환		심낭 삼출, 부정맥(빈맥 포함), 율혈성 심부전/심장기능 장애, 심계항진	심전도 QT 연장, 협심증, 심장비대, 심막염, 심실성 부정맥(심실성빈맥 포함), 심근경색(치명적인 결과 포함), 심전도 T파 이상, 트로포닌 증가	폐심장증, 심근염, 급성 관상동맥증후군, 심장마비, 심전도 PR연장, 관상동맥질환, 흉막심막염
안질환		시각이상(시력장애, 시야흐림, 시력감소), 안건조	시각손실, 결막염, 광선기피증, 눈물흘림 증가	
혈관계 질환	출혈	홍조, 고혈압	저혈압, 혈전정맥염	심부 정맥 혈전증, 색전증, 망상피반(livedo reticularis)
정신질환		불면증, 우울증,	불안감, 정서불안정, 혼돈상태, 성욕감소	
생식계 및 수유 질환			여성형 유방, 월경이상	
외상(injury), 중독, 진행상 합병증		타박상		
귀 및 내이		이명,	난청, 현기증	
간담즙 질환			담즙정체, 담낭염, 간염	
신장 및 요로기계 질환			빈뇨, 단백뇨, 신부전(신장애 포함)	
임신, 산욕기 및 주산기 상태				유산
면역계 질환			과민반응(결절성홍반 포함)	
내분비 이상			갑상선 기능 저하증	갑상선 기능 항진증, 갑상선염

5) 시판 후 조사결과

다음의 부가적인 이상반응은 이 약의 시판 승인 후 사용 중에 발견되었다. 이러한 반응들은 일정치 않은 크기의 군으로부터 자발적으로 보고되기 때문에, 발생 빈도의 예측이나 약물의 노출과 인과 관계를 정립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 심장 질환: 심방세동/심방조동(arterial flutter)^a

- 호흡계질환, 흉부계질환, 중격계질환: 간질성폐질환 (interstitial lung disease)

· 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존스 증후군^b

- a 일반적으로 노인환자 또는 중대한 기저질환 또는 공존하는 심장 또는 심혈관계 이상, 또는 다른 중대한 동반질환(예, 중증감염/패혈증, 전해질 이상)을 포함한 교란 요인을 가진 환자에게서 보고됨
- b 시판 후 설정에서, 스티븐스-존슨 증후군의 개별 사례가 보고됨. 이러한 피부점막 이상 반응이 직접적으로 이 약 또는 병용 약물과 관련이 있는지는 판별되지 못함

5. 일반적주의

- 1) 골수억제: 이 약 투여는 중증(NCI CTC 3등급 또는 4등급) 혈소판감소증, 호중구감소증, 그리고 빈혈을 유발할 수 있다. 이는 만성기 만성골수성백혈병 환자보다 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성 백혈병 환자에서 더 초기 및 빈번하게 발생한다. 만성기 만성골수성 백혈병 환자에 대하여, 전 혈구수검사(CBCs)는 첫 12주 동안은 2주마다 그 이후에는 3개월마다 또는 임상적으로 필요하다고 볼 때 실시한다. 진행된 만성골수성 백혈병 환자 또는 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성 백혈병 환자의 경우, CBCs는 첫 2개월 동안은 주 1회씩, 그리고 이후에는 1개월에 1회씩 또는 임상적으로 필요하다고 볼 때 실시한다. 골수억제는 대개 가역적이며 이 약의 일시적인 투여 중단 또는 용량감소에 의해 관리될 수 있다.
- 2) 출혈: 만성기 만성골수성 백혈병 환자에서, 중증의 출혈이 권장 용량으로 이 약을 투여 받은 환자(n=548) 중 5명(1%)에게서 발생하였다. 진행된 만성골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성 백혈병 환자의 경우, 불치를 포함한 중증의 중추신경계 출혈은 이 약을 권장된 용량으로 투여 받은 환자(n=304)의 1%에서 발생되었다. 치명적인 경우를 포함한 중증의 위장관계 출혈은 환자의 6%에서 발생하였고, 대개 일시적인 투여 중단 및 수혈을 요구하였다. 다른 중증의 출혈은 환자의 2%에서 발생하였다. 임상연구에서 대부분의 출혈반응은 중증의 혈소판감소증에 연관된 것이었다. 또한, 생체 외 및 생체 내 혈소판 분석에서 이 약물의 치료가 가역적으로 혈소판 활성화에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 만약 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방 받아야 한다면 주의한다.
- 3) 체액저류: 이 약은 체액저류와 연관되어 있다. 임상 3상 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병(n=258) 연구에서 5년간의 추적관찰 후, 심각한 체액저류가 이 약을 투여 받은 13명(5%)의 환자, 이매티닙을 투여 받은 2명(1%)의 환자에서 보고되었다. 만성기 만성골수성백혈병이 있는 전체 환자(n=548)에서, 중증의 체액 저류가 권장용량으로 이 약을 투여 받은 32명(6%)의 환자에서 발생하였다. 승인된 용량으로 이 약을 투여 받은 진행된 만성골수성백혈병 또는 필라델피아 양성 급성림프구성백혈병 환자(n=304)에서, 중증의 체액 저류가 25명(8%)의 환자에서 보고되었고, 이는 각각 환자의 7% 및 1%에서 보고된 중증의 흉막 및 심낭 삼출을 포함한다. 이러한 환자에서, 중증의 폐부종 및 중증 폐고혈압이 1%의 환자에서 각각 보고되었다. 운동 또는 휴식 시, 새롭게 발생한 또는 악화된

호흡곤란, 흉막성 흉통 또는 다른 기침과 같은 흉막삼출 또는 다른 체액저류를 시사하는 증상이 발생한 환자들은 즉각적으로 흉부 X선 검사 또는 적절한 추가 진단영상을 받아야만 한다. 중증의 흉막삼출은 흉막천자술 및 산소요법을 필요로 할 수도 있다. 체액저류는 전형적으로 이노제 또는 단기 스테로이드 요법을 포함한 보조요법치료에 의해 관리되었다.

- 4) 심장 이상반응 : 이 약은 이전에 심장 질환이 있는 환자를 포함하여 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병 519명 환자에 대한 무작위 시험에서 연구되었다. 이 약을 투여받은 환자에게서 율혈성 심부전증, 심장 기능장애, 심낭 삼출, 부정맥, 심계항진, QT 연장, 심근경색증(치명적인 것 포함)의 심장관련 이상반응이 보고되었다. 심장관련 이상반응은 위험인자 또는 이전에 심장질환의 병력이 있는 환자에게서 더 빈번하였다. 위험인자 또는 이전에 심장질환 병력이 있는 환자는 심장기능이상과 유사한 징후나 증상을 주의하여 관찰하여야 하고, 적절히 평가되어 치료되어야 한다.
- 5) 폐동맥 고혈압: 우측 심장 카테터에 의해 확인된 폐동맥 고혈압(PAH)이 이 약 치료와 관련하여 보고되었다. 이는 1년 이상의 치료를 포함하여, 치료 시작 이후 보고되었다. 증상은 무호흡증, 피로, 저산소증, 체액저류를 포함한다. 이 약을 치료받는 동안 폐동맥 고혈압이 보고된 환자의 경우, 보통 다른 약물을 병용하여 복용하거나 기본 약성종양 이외에 동반질환을 갖고 있었다. 모든 환자는 본 약의 치료를 시작하기 전에 기저 심폐질환의 증상 및 증후를 평가해야 한다. 이 약의 치료 후 호흡곤란 및 피로를 나타낸 환자는 흉막 삼출, 폐부종, 빈혈 또는 폐 침윤을 포함하여 추가적인 일반 원인 질환에 대하여 평가하여야 한다. 평가하는 동안, 비혈액학적 이상반응에 대한 가이드라인을 따라야한다. 중증의 이상반응일 경우, 이상반응이 해결되거나 개선될 때까지 투여를 중단해야 한다. 대안 진단이 없을 경우, 폐동맥 고혈압의 진단이 고려되어야 한다. 만약 폐동맥 고혈압이 확진되면, 이 약은 영구 중단되어야 한다. 표준 치료 지침에 따라 추가적인 조치가 이뤄져야 한다. 이 약의 복용을 중단한 후 폐동맥 고혈압이 있는 이 약 치료 환자에 있어서 혈류역학 및 임상적 지표의 개선이 관찰되었다.
- 6) QT 간격 연장: 실험실적 자료는 다사티닙이 심장심실의 재분극(QT 간격)을 연장시킬 잠재성을 가지고 있다는 것을 시사하고 있다. 새로이 진단받은 만성기 만성골수성백혈병에 대한 임상 3상 연구의 5년 추적관찰에서, 이 약(n=258)과 이매테닙(n=258) 치료군 각각 1명(<1%)에게서 QTc 간격연장을 이상반응으로 경험하였다. 기저치로부터 QTcF의 평균변화는 다사티닙 치료군은 3.8 msec, 이매테닙 치료군은 9.0 msec 였다. 각 군에서 1명(<1%)이 500msec를 초과하는 QTcF를 경험하였다. 제 2상 임상연구들에서, 이 약으로 치료된 865명 백혈병(leukemia) 환자들에서 Fridericia 방법(QTcF)을 이용하여 기저치로부터 QTc 간격 평균 변화값은 4-6 msec였다. 기저치로부터 모든 평균 변화값의 상위 95% 신뢰 구간은 7 msec 미만이었다. 임상 연구에서 선행 이매테닙 요법에 저항성 또는 불내성인 이 약을 투여받은 2182명의 시험대상자 중에서, 15명(1%)에게서 QT 간격 연장이 이상반응으로 보고되었다. 이러한 시험대상자 중 21명(1%)이 QTcF>500 msec을 경험하였다. 이 약은 QTc 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자에게 주의하여 투여한다. 여기에는

저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정 한다. 통제되지 않는 또는 유의한 심혈관계 질환을 가진 환자는 이 약의 임상연구에 포함되지 않았다.

7) 중증의 피부반응

스티븐스-존슨 증후군 및 다형홍반을 포함한 중증의 피부점막 피부반응의 개별 사례가 이 약의 사용 중에 보고되었다. 치료기간 중 중증의 피부 점막 반응이 있었던 환자에서 다른 원인이 확인되지 않은 경우, 이 약의 투여를 영구히 중단해야 한다.

8) 신장해: 신기능 손상환자에 대한 이 약의 임상연구는 현재까지 없다. 다사티닙과 대사체들의 4% 이하가 신장으로 배출된다.

9) 간장해: 다사티닙의 약동학에 대한 간기능 손상의 영향이 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들과 중등증 간기능손상(Child-Pugh class B)을 가진 환자들 및 중증 간기능 손상(Child-Pugh class C)을 가진 환자들에서 평가되었다. 정상 간기능을 가진 건강한 지원자들과 비교시, 용량표준화된 약동학 파라미터들은 간기능 손상 환자에서 감소되었다. 간기능 손상환자에서 용량조절은 필요치 않았으나, 다사티닙의 대사는 주로 간에서 이루어지므로, 간기능 손상 환자에게 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

10) 환자에게 이 약 1일 용량 100mg에 유당(Lactose monohydrate) 135mg이, 140mg에는 유당 189mg이 포함되어 있음을 알려야 한다.

6. 상호작용

1) 다사티닙 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물

① CYP3A4 저해제: 다사티닙은 CYP3A4의 기질이다. 고형암 환자 18명을 대상으로한 시험에서 이 약 20mg(1일 1회)과 케토코나졸 200mg(1일 2회)이 함께 투여된 경우, 다사티닙의 Cmax와 AUC가 각각 4배, 5배 증가되었다. 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용 투여는 다사티닙에 대한 노출을 증가시킬 수 있어 피하여야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 만일 강력한 CYP3A4 저해제의 전신적 투여에 의한 사용을 피할 수 없다면, 독성에 대한 면밀한 모니터링과 이 약의 용량감소를 고려해야만 한다(‘용법용량’ 항 참조).

2) 다사티닙 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물

① CYP3A4 유도제: 8일 동안 연속적으로 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀 600mg이 저녁에 투여되고 이 약이 오전에 단회투여되었을 때, 다사티닙의 Cmax와 AUC가 각각 81%, 82% 감소하였다. 효소유도 잠재성이 더 낮은 대체약물이 고려되어야 한다. 이 약이 CYP3A4 유도제와 함께 투여되었다면, 이 약의 용량증가를 고려해야 한다(‘용법용량’ 항 참조).

② 제산제: 비임상 자료들은 다사티닙의 용해도가 pH 의존적이라는 것을 보여주고 있다. 24명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 시험에서 30mL aluminum hydroxide/magnesium hydroxide를 이 약 50mg 단회투여 2시간 전에 투여한 경우, 다사티닙의 AUC는 의미있는 변

화가 없었다. 하지만 다사티닙의 Cmax는 26% 증가 하였다. 30mL aluminum hydroxide/magnesium hydroxide를 이 약 50mg과 병용투여 하였을 때는 다사티닙 AUC 55% 감소, 다사티닙 Cmax 58% 감소가 관찰되었다. 제산제와 이 약의 동시투여는 피하여야 한다. 만일 제산제 요법이 필요하다면, 제산제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 2시간 후에 투여되어야 한다.

③ 히스타민2 수용체(H₂) 길항제와 수소이온펌프(프로톤펌프) 저해제: H₂ 길항제 또는 수소이온펌프 저해제(예. 파모티딘이나 오메프라졸)에 의한 장기간 위산분비 억제는 다사티닙 노출을 감소시킬 가능성이 있다. 24명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 시험에서 파모티딘 투여 10시간 후 이 약 50mg의 단회투여는 다사티닙의 AUC와 Cmax를 각각 61%, 63%까지 감소시켰다. 14명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 임상시험에서, 항정상태(steady state)에서 오메프라졸 40mg 을 투여 후 22시간 후 이 약 100mg을 단회 투여는 다사티닙의 AUC와 Cmax를 각각 43%, 42% 감소시켰다. 이 약과 H₂차단제 또는 수소이온펌프 저해제의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약을 투여받고 있는 환자에서 H₂ 차단제 또는 수소이온펌프 저해제 대신 제산제를 사용하는 것이 고려되어야 한다. (이 약 복용 후 최소 2시간 이전 이나 이후에 투약)

3) 다사티닙에 의해 혈장농도가 변동될 수 있는 약물들

① CYP3A4 기질: 54명의 건강한 시험대상자를 대상으로 수행한 단회투여 시험에서, CYP3A4 기질인 심바스타틴을 이 약 100mg 단회투여와 병용투여 하였을 때, 심바스타틴의 Cmax와 AUC는 각각 37%와 20% 증가하였다.

다사티닙은 CYP3A4의 시간의존적인 저해제이다. 따라서, 알펜타닐, 아스테미졸, 테르페나딘, 시사프라이드, 사이클로스포린, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스 또는 맥각 알칼로이드류(에르고타민, 디히드로에르고타민)과 같은 좁은 치료학적 지수를 가진 CYP3A4 기질들은 이 약 투여 중인 환자에게 신중하게 투여되어야 한다.

7. 임부, 수유부 또는 가임여성

1) 임부: 임신 중 이 약을 복용한 여성으로부터 자연 유산, 태아 및 유아 이상의 시판 후 보고가 있었다. 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 치명적인 위해를 야기할 수 있다. 임신한 여성에서 이 약으로 수행한 적절하고 통제된 연구는 없다. 이 약으로 치료를 받고 있는 동안 임신가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성과 임신을 피해야 함을 알려야 한다. 만일 이 약이 임신 중에 사용되거나 환자가 임신이 되었다면, 환자는 태아에 대한 잠재적인 위해에 대해 인지해야 한다.

이 약을 복용하는 남성 환자에서의 정자에 대한 영향은 알려져 있지 않으므로 이 약을 복용하는 임신 가능성이 있는 남성 또는 여성 환자는 적절한 피임법을 사용하여야 한다.

비임상 연구에서 다사티닙의 치료용량을 투여 받은 사람에서 관찰된 것보다 낮은 혈장 농도에서 배태자에 대한 독성들이 랫드와 토끼에서 관찰되었다. 태자 사망이 랫드에서 발견되었다. 랫드와 토끼 모두에서 시험된 다사티닙의 최저 용량(랫드: 2.5 mg/kg/일 [15

mg/m²/일], 토끼: 0.5 mg/kg/일 [6 mg/m²/일])이 배태자 독성을 야기하였다. 이 용량은 랫드에서는 105 ng · hr/mL (70mg 1일 2회 투여시 여성에서의 인체 AUC 값의 0.3배), 토끼에서는 44 ng · hr/mL (인체 AUC 값의 0.1 배)의 모체 AUC 를 유도하였다. 배태자 독성들은 여러 기관(견갑골, 상완골, 대퇴골, 요골, 늑골, 쇄골)에서 근골격 기형과 골형성 감소(흉골 흉추, 요추, 천추, 앞발 마디뼈, 골반, 설골), 부종, 소간증(microhepatia)을 포함한다.

- 2) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 분비가 되고 수유받은 영아에서의 이 약으로부터 중대한 이상약물반응에 대한 잠재성 때문에, 수유부에서 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약을 중단할 것인지 결정되어야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상연구 2712명 중에서, 617명(23%)은 65세 이상이었고 123명(5%)은 75세 이상이었다. 고령자와 고령자가 아닌 환자군 간의 약물의 효과 차이는 관찰되지 않았다. 안전성 프로파일은 두 군에서 유사하였지만, 고령자에서 피로, 흉막 삼출, 호흡곤란, 기침, 하부 위장관 출혈, 식욕장애가 매우 흔하게 보고되었으며, 복부 팽만, 현기증, 심낭 삼출, 울혈성 심부전, 체중감소가 흔하게 보고되었으므로 면밀히 관찰되어야 한다.

10. 과량 투여 시의 처치

임상연구들에서 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. 1주 동안 1일 280mg의 최고 과량 처치가 두 명의 환자에서 보고되었고, 두 명 모두에게서 심각한 골수억제와 출혈이 발생하였다. 이 약은 심각한 골수억제와 연관이 있으므로 권고용량 이상을 복용한 환자들은 골수억제와 조치된 적절한 보조요법에 대하여 면밀히 관찰되어야 한다.

동물에서 단기간 과량투여는 심장독성과 연관되어 있다. 심장독성의 증거에는 설치류에게 단회 100mg/kg (600mg/m²) 투여 시 심실성 괴사, 판막/심실/심방 출혈 등이 포함되었다. 원숭이에게 단회 10mg/kg (120mg/m²) 투여 시 수축기 혈압과 확장기 혈압이 증가하는 경향이 있었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 15~30℃의 상온에서 보관하여야 한다.
- 2) 이 약은 항암제를 위한 적절한 취급과정을 고려하여야 한다. 이에 대한 여러 가이드라인이 발행되었다.
- 3) 이 약은 주성분을 포함하고 있는 중심 핵과 여기에 약사 또는 임상상 취급자의 노출을 방지하기 위한 필름코팅으로 둘러싸여 있는 부분으로 구성되어 있다. 그러나, 만일 정제

가 의도치 않게 부서지거나 깨지면, 약사 또는 임상상 취급자는 1회용 화학요법처치를 위한 장갑을 껴야 한다.

4) 임부는 부서지거나 깨진 정제에 노출을 피하여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 15~30℃보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 다사티닙

* 주성분 제조원 : Swords Laboratories

- 주소 : Watery Lane Swords, Co. Dublin Ireland

- DMF 등록번호 : 수335-3-ND

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

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호

[별표1] II.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량 (→ 함량증가 단일제)

- 제25조제2항제3호 가목 89년 신약과 동일한 의약품

제출자료 구분	자료번호																																			
	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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
제출범위	○	*	*	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	x	x	x	x	○	x	*	x	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

면제여부 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성 시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.

○ 제출자료 목록

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 가. 원료의약품에 관한 자료 3) 제조방법에 관한 자료 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 6) 시험성적에 관한 자료 나. 완제의약품에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료 2) 제조방법에 관한 자료 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 5) 시험성적에 관한 자료 | <ul style="list-style-type: none"> 3. 안정성에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 나. 완제의약품에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 6. 임상시험성적에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 가. 임상시험자료집 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 |
|--|--|

[심사자 종합의견]

- 신약 성분을 함유한 의약품으로 허가 용법용량 범위내에서의 용량조절에 따른 복약순응도 개선을 위한 80mg 정제 허가신청 건으로 의약품의 품목허가신고심사규정 별표1의 주4에 따라 비교용출시험으로서 의약품동등성 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스프라이셀정80밀리그램(다사티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)

1.2. 기원 및 개발경위

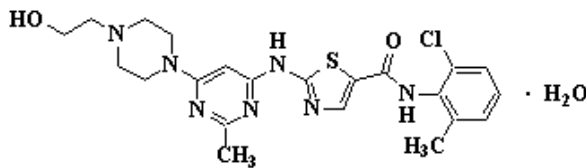
- SPRYCEL® (다사티닙, BMS-354825-03)은 여러 키나제의 강력한 억제제로, 만성기, 가속기 또는 골수성이나 림프구성 모구성백혈기의 만성골수성백혈병(CML) 및 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL) 성인 환자의 치료에 사용됩니다. SPRYCEL® 필름코팅정제, 20mg, 50mg, 70mg, 100mg의 품목허가는 한국에서 기 승인되어 있습니다. 금번 제출하고자 하는 것은, 유효성분의 함량이 증감된 80mg 필름코팅정제의 허가를 신청하는 것입니다.
- 80mg 함량의 정제는, 만성기 만성골수성백혈병 또는 가속기 또는 모구성발증기 만성골수성백혈병 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자에 대하여 각각 초회용량 100mg 1일 1회 또는 초회용량 140mg 1일 1회 용법에 있어서 이상반응으로 인하여 내약성이 좋지 않은 환자에 대하여 용량 감소의 목적으로 개발되었습니다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 다사티닙(Dasatinib)
- 화학명 : N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide hydrate
- 분자식 : C₂₂H₂₆ClN₇O₂S · H₂O (MW : 506.02)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 다사티닙 : 별규

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분		<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 15-30°C보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5°C	Alu/Alu 블리스터	적합
	25°C/60% RH		
	30°C/65% RH		
가속시험	40°C/75% RH		적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 36개월 간 장기보존시험에서 품질이 유지되므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않은 것으로 확인됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 주4 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- [별표1] II.자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제) 주4)에 따라, 비교용출시험자료로 임상시험자료를 같음하고자 함

6.5. 가교자료

- 해당없음