의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017-07-07	접수번호	20170150855
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	(주)삼양바이오팜		
제 품 명	아자리드주150밀리그램(아자시티딘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아자시티딘		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1바이알(300mg) 중 아자시티딘 150밀리그램		
신청사항	효능효과	1. 골수형성이상증후군 (Myelodyplastic syndrome, MDS) 불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB) 2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20~30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성 백혈병(AML) 3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료	
	용법용량	1. 골수형성이상증후군(MDS), 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 및 골수 아세포 20~30%인 급성골수성백혈병 경우 1) 첫 번째 치료주기 치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2) 이후 치료 주기 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 치료 효과가 2치료주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m2까지 증량할 수 있다. 최소한 4~6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요	

하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

2. 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 급성골수성백혈병(AML)

1) 첫 번째 치료주기

치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다.

2) 이후 치료 주기

치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 최소한 6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

3. 실험실적 검사

치료 개시 전과 각 치료주기 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌(creatinine) 및 혈청 중탄산염(bicarbonate)을 확인해야 한다. 전혈구검사(complete blood count)는 치료 개시 전과 반응 및 독성을 모니터링 해야 하는 경우에 실시하되, 최소한 각 치료주기 전에는 반드시 실시해야 한다.

4. 혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절

혈액학적 독성은 혈소판 수가 50.0 x 109/L이하 및/또는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1 x 109/L이하인 경우 해당 치료주기에서 관찰된 최하수치로서 정의된다.

회복이란 혈액학적 독성이 관찰된 세포주의 수가 최하수치와 치료전 수치의 차이의 절반에 최하수치를 더한 값 이상으로 증가하는 것으로 정의된다(즉, 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]).

1) MDS, CMML 및 골수 아세포 20~30%의 AML인 경우

· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x109/L, ANC≥1.5x109/L 그리고 혈소판 ≥75.0x109/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 최하수치를 바탕으로 투여량은 다음 표와 같이 조정된다.

(표1)

최하수치		다음주기에서 용량 %
ANC($x10^9$/L)	Platelets($x10^9$/L)	
＜0.5	＜25.0	50%
0.5-1.5	25.0-50.0	67%
＞1.5	＞50.0	100%

· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x109/L, ANC<1.5x109/L 이거나 혈소판 <75x109/L인 환자들은 다음 치료주기를 시작할 때, 분화(differentiation)의 명확한 개선(성숙한 과립구의 백분율과 ANC 가 치료 주기의 시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 투여량이 계속되어져야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하상태의 골수 생검 세포질 검사 결과를 바탕으로 투여량을 다음 표와 같이 조절하여야 한다.
(표2)

WBC 또는 혈소판 최저수치 치료전에서의 수치 감소%	최하수치시점에서 골수생검 세포충실도 (%)		
	30-60	15-30	<15
	다음 주기의 용량 %		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점 오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28일 후에 다음 치료가 시작되어야 한다. 만약 28일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7일마다 재측정되어야 한다. 만약 42일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 투여량의 50%로 환자를 치료하여야 한다.

2) 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 AML인 경우
· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있지 않은 환자(즉, 백혈구(White Blood Cell, WBC)가 3.0 x 109/L이상이고 ANC가 1.5 x 109/L이상이며, 혈소판이 75.0 x 109/L이상)
이 약 투여 후 혈액학적 독성이 관찰되는 경우, 다음 치료주기는 혈소판 및 ANC가 회복될 때까지 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.

최하수치		14일 이내에 회복되지 않는 기
ANC (x 10^9/L)	혈소판 (x 10^9/L)	의 용량 %
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %
> 1.0	> 50.0	100 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치])

· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있는 환자 (즉, WBC가 3.0 x 109/L미만 또는 ANC가 1.5 x 109/L미만 또는 혈소판이 75.0 x 109/L미만)
이 약 투여 후, 투여 전과 비교하여 WBC, ANC 또는 혈소판이 50 % 이하로 감소하는 경우, 또는 50%를 초과하여 감소되었지만 세포주 분화가 개선된 경우에는 다음 치료주기를 연기하지 않아야 하고 용량도 조절하지 않는다.
WBC, ANC 또는 혈소판이 투여 전과 비교하여 50 %를 초과하여 감소하고 세포주 분화의 개선이 없는 경우, 혈소판과 ANC가 회복될 때까지 이 약의

		다음 치료주기를 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 골수 세포충실도(cellularity)를 확인해야 한다. 골수 세포충실도가 50 %를 초과하는 경우, 용량 조절은 실시하지 않는다. 골수 세포충실도가 50 % 이하인 경우, 투여를 연기해야 하고 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. <table><tr><td>골수 세포충실도</td><td colspan="2">14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량</td></tr><tr><td></td><td>21일 이내에 회복*</td><td>21일을 초과한 후에</td></tr><tr><td>15-50 %</td><td>100 %</td><td>50 %</td></tr><tr><td>< 15 %</td><td>100 %</td><td>33 %</td></tr></table>*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 - 최하수치]) 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다. 5. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조절: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 한다. 유사하게, 만약 BUN이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 투여량을 50% 줄여야 한다. 6. 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의 깊게 관찰하여야 한다. ※ 투여방법 ① 피하주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 6mL를 가하여 탁한 현탁액을 조제한다(25mg/mL). 4mL 이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 한다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 2.54센티미터 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해졌으면 절대 주사하면 안 된다. (13. 적용상의 주의 참고). ② 정맥주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 15mL를 가하여 투명한 희석용액을 조제(15mg/mL)한 후, 필요한 양을 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 주입백 50-100mL에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주사한다. 희석용액을 조제하고 1시간 이내에 투여를 마쳐야 한다. (13. 적용상의 주의 참고).
최종 허가 사항	허가일자	2018-05-31
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황				
허가부서		의약품심사조정과	**허가담당자**	조성화, 도원임, 오정원
심사부서		종양약품과	**심사담당자**	(안유) 전설희, 김소희, 박창원 (기시) 하성진, 김소희, 박창원
GMP* 평가부서		대전청의료제품실사과	**GMP 담당자**	

* 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. 골수형성이상증후군 (Myelodyplastic syndrome, MDS) 불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB) 2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20～30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성 백혈병(AML) 3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 골수형성이상증후군(MDS), 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 및 골수 아세포 20～30%인 급성골수성백혈병 경우 1) 첫 번째 치료주기 치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m^2/day 로 7 일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2) 이후 치료 주기 치료주기는 매 4 주 간격으로 반복되어야 한다. 치료 효과가 2 치료주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m^2 까지 증량할 수 있다. 최소한 4～6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는

것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

2. 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65 세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 급성골수성백혈병(AML)

1) 첫 번째 치료주기

치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day 로 7 일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본제제 투여 전 처치 받아야 한다.

2) 이후 치료 주기

치료주기는 매 4 주 간격으로 반복되어야 한다. 최소한 6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

3. 실험실적 검사

치료 개시 전과 각 치료주기 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌(creatinine) 및 혈청 중탄산염(bicarbonate)을 확인해야 한다. 전혈구검사(complete blood count)는 치료 개시 전과 반응 및 독성을 모니터링 해야 하는 경우에 실시하되, 최소한 각 치료주기 전에는 반드시 실시해야 한다.

4. 혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절

혈액학적 독성은 혈소판 수가 50.0 x 10^9/L 이하 및/또는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1 x 10^9/L 이하인 경우 해당 치료주기에서 관찰된 최하수치로서 정의된다. 회복이란 혈액학적 독성이 관찰된 세포주의 수가 최하수치와 치료전 수치의 차이의 절반에 최하수치를 더한 값 이상으로 증가하는 것으로 정의된다(즉, 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]).

1) MDS, CMML 및 골수 아세포 20~30%의 AML 인 경우

• 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x10^9/L,ANC≥1.5x10^9/L 그리고 혈소판 ≥75.0x10^9/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 최하수치를 바탕으로 투여량은 다음 표와 같이 조정된다.

(표 1)

최하수치		다음주기에서 용량 %
ANC(x10^9/L)	Platelets(x10^9/L)	
< 0.5	< 25.0	50%
0.5-1.5	25.0-50.0	67%
>1.5	>50.0	100%

• 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x10^9/L,ANC<1.5x10^9/L 이거나 혈소판 <75x10^9/L 인 환자들은 다음 치료주기를 시작할 때, 분화(differentiation)의 명확한 개선(성숙한 과립구의 백분율과 ANC 가 치료 주기의

시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 투여량이 계속되어져야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하상태의 골수 생검세포질 검사 결과를 바탕으로 투여량을 다음 표와 같이 조절하여야 한다.

(표 2)

WBC 또는 혈소판 최저수치 치료전에서의 수치 감소%	최하수치시점에서 골수생검 세포충실도 (%)		
	30-60	15-30	<15
	다음 주기의 용량 %		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC 와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점 오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28 일 후에 다음 치료가 시작되어야 한다. 만약 28 일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7 일마다 재측정되어야 한다. 만약 42 일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 투여량의 50%로 환자를 치료하여야 한다.

2) 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65 세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 AML 인 경우

• 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있지 않은 환자(즉, 백혈구(White Blood Cell, WBC)가 3.0 x 10^9/L 이상이고 ANC 가 1.5 x 10^9/L 이상이며, 혈소판이 75.0 x 10^9/L 이상)

이 약 투여 후 혈액학적 독성이 관찰되는 경우, 다음 치료주기는 혈소판 및 ANC 가 회복될 때까지 연기해야 한다. 14 일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14 일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28 일로 맞춰야 한다.

최하수치		14 일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %
ANC (x 10^9/L)	혈소판 (x 10^9/L)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %
> 1.0	> 50.0	100 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 - 최하수치])

• 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있는 환자 (즉, WBC 가 3.0 x 109/L 미만 또는 ANC 가 1.5 x 10^9/L 미만 또는 혈소판이 75.0 x 10^9/L 미만)

이 약 투여 후, 투여 전과 비교하여 WBC, ANC 또는 혈소판이 50 % 이하로 감소하는 경우, 또는 50%를 초과하여 감소되었지만 세포주 분화가 개선된 경우에는 다음 치료주기를 연기하지 않아야 하고 용량도 조절하지 않는다.

WBC, ANC 또는 혈소판이 투여 전과 비교하여 50 %를 초과하여 감소하고 세포주 분화의 개선이 없는 경우, 혈소판과 ANC 가 회복될 때까지 이 약의 다음 치료주기를 연기해야 한다. 14 일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14 일 이내에 회복되지 않는 경우, 골수 세포충실도(cellularity)를 확인해야 한다. 골수 세포충실도가 50 %를 초과하는 경우, 용량 조절은 실시하지 않는다. 골수 세포충실도가 50 % 이하인 경우, 투여를 연기해야 하고 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다.

골수 세포충실도	14 일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %	
	21 일 이내에 회복*	21 일을 초과한 후에 회복*
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 - 최하수치])

용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28 일로 맞춰야 한다.

5. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조절: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L 이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 한다. 유사하게, 만약 BUN 이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 투여량을 50% 줄여야 한다.

6. 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의 깊게 관찰하여야 한다.

※ 투여방법
① 피하주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 6mL 를 가하여 탁한 현탁액을 조제한다(25mg/mL). 4mL 이상의 용량은 2 개의 실린지에 동일하게 나누고, 2 개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 한다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 2.54 센티미터 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해졌으면 절대 주사하면 안 된다. (13. 적용상의 주의 참고).

② 정맥주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 15mL 를 가하여 투명한 희석용액을 조제(15mg/mL)한 후, 필요한 양을 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 주입백 50-100mL 에 넣어 10-40 분에 걸쳐 정맥주사한다. 희석용액을 조제하고 1 시간 이내에 투여를 마쳐야 한다. (13. 적용상의 주의 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
 1) 임신하지 말 것 - 최기형성을 유발할 수 있다.
 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 초래할 수 있다. 이 약을 투여 받은 임부에서의 적절한 비교임상 연구는 수행된 바 없다. 만약, 임신 기간 중 이 약을 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다.
 2) 가임기 여성 및 남성은 이 약 치료를 받는 동안 임신이 되지 않도록 조언 받아야 한다. (7. 임부에 대한 투여 및 15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능장애 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 아자시티딘과 이약의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자
 2) 진행성 악성 간 종양환자
 3) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애인 경우

2) 간장애인 경우

3) 이 약의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시할 것

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응 : 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부분에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈. 정맥주사 시에는 점상출혈, 경직, 쇠약, 저칼륨혈증이 포함된다.

2) 임상 시술이 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상)

투여중지 : 백혈구 감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증

투여 지연 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 발열, 폐렴, 발열성 호중구감소증

투여량 감소 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증

3) 이외에 보고된 이상반응: 혈청 크레아티닌 상승, 신뇨세관산증, 저칼륨증, 간성 혼수, 신부전, 괴사 근막염

4) 이상반응에 대한 구체적 사항

(1) 안전성 프로파일 요약

① MDS, CMML 및 AML(골수 아세포 20-30%) 성인 환자군

이 약의 투여와 관련 가능성이 있는(possibly or probably) 이상반응은 환자의 97 %에서 발생하였다.

핵심 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001)에서 관찰된 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구감소증(8.0 %) 및 빈혈(2.3 %)이었고, 이는 보조 연구(CALGB 9221 및 CALGB 8921)에서도 보고되었다. 이들 3 개의 연구에서 관찰된 다른 중대한 이상반응은 호중구감소성 패혈증(0.8%) 및 폐렴(2.5%)과 같은 감염(일부 치명적인 경과), 혈소판감소증(3.5%), 과민반응(0.25%) 및 출혈 이상반응(예, 뇌 출혈[0.5%], 위장관 출혈[0.8%] 및 두개내 출혈[0.5%])이었다.

아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된 이상반응은 혈소판감소증, 호중구감소증 및 백혈구감소증(보통 Grade 3-4)을 포함한 혈액학적 반응(71.4 %), 구역, 구토(보통 Grade 1-2)를 포함한 위장관 이상반응(60.6%) 또는 주사 부위 반응(77.1 %; 보통 Grade 1-2)이었다.

② 골수 아세포가 30%를 초과하는 65 세 이상의 성인 AML 환자

AZA-AML-001 의 아자시티딘 투여군 내에서 관찰된 가장 흔한 증대한 이상반응(≥ 10%)은 열성 호중구감소증(25.0%), 폐렴(20.3%), 발열(10.6%)이었다. 아자시티딘 투여군에서 덜 빈번하게 보고된 기타 중대한 이상반응은 폐혈증(5.1%), 빈혈(4.2%), 호중구감소성 패혈증(3.0%), 요로감염(3.0%), 혈소판감소증(2.5%), 호중구감소증(2.1%), 봉와직염(2.1%), 어지러움(2.1%) 및 호흡곤란(2.1%)이었다.

아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된(≥ 30%) 이상반응은 변비(41.9%), 구역(39.8%) 및 설사(36.9%)를 포함하는 위장관 이상반응(보통 Grade 1-2), 발열을 포함하는 전신 이상 및 투여 부위 상태(37.7%; 보통 Grade 1-2) 그리고 열성 호중구감소증(32.2%) 및 호중구감소증(30.1%)을 포함하는 혈액학적 이상반응(보통 Grade 3-4)이었다.

(2) 이상반응 목록 표

아래 표 1 은 MDS 및 AML 의 주요 임상시험 및 시판후 조사에서 아자시티딘 투여와 관련된 이상반응을 포함한다.

빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드묾(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드묾(< 1/10,000); 알려지지 않음(자료에서 추정할 수 없음). 각 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시하였다. 아래 표에 주요 임상시험에서 이상반응을 빈도 내림차순으로 제시하였다.

표 1: 아자시티딘을 투여한 MDS 또는 AML 환자에서 보고된 이상약물반응(ADR)(임상시험 및 시판후 조사)

* = 드물게 치명적인 증례가 보고되었다.

신체기관계(SOC)	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드묾	알려지지 않음
감염	폐렴*(세균, 박테리아, 진균 포함), 비인두염	패혈증* (세균, 박테리아, 진균 포함), 호중구감소성 패혈증*, 기도 감염(상부 및 기관지염 포함), 요로감염, 봉와직염, 게실염, 구강 진균 감염, 부비강염, 인후염, 비염, 단순포진, 피부 감염			괴사 근막염
혈액 및 림프계 이상	발열성 호중구감소증*, 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈	범혈구감소증*, 골수부전			
면역계 이상			과민반응		
대사 및 영양 이상	거식증, 식욕 감퇴, 저칼륨혈증	탈수		종양 용해 증후군	
정신 이상	불면증	착란, 불안			
신경계 이상	어지러움, 두통	두개내 출혈*, 실신, 졸림, 무기력			
눈 이상		눈 출혈, 결막 출혈			

혈관 이상		저혈압*, 고혈압, 기립성 저혈압, 혈종			
호흡, 흉부 및 종격동 이상	호흡곤란, 비출혈	흉막 삼출, 운동성 호흡곤란, 인후두 통증		간질성 폐 질환	
위장관 이상	설사, 구토, 변비, 구역, 복통(상복부 불편 포함)	위장관 출혈* (구강 출혈 포함), 치질 출혈, 구내염, 치은 출혈, 소화불량			
간담도계 이상			간 부전*, 진행성 간성 혼수		
피부 및 피하조직 이상	점상 출혈, 소양감(전신화 포함), 발진, 반상 출혈	자반, 탈모, 두드러기, 홍반, 황반성 발진	급성 열성 호중구성 피부병, 괴저 농피증		
근골격계 및 결합조직 이상	관절통, 근골격계 통증(등, 뼈 및 사지 통증 포함)	근육 경련, 근육통			
신장 및 요로 이상		신부전*, 혈뇨, 혈청 크레아티닌 상승	신세뇨관 산증		
전신 이상 및 투여 부위 상태	발열*, 피로, 무력, 흉통, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 반응(불특정)	멍, 혈종, 경화, 발진, 소양감, 염증, 변색, 결절 및 출혈(주사 부위), 권태, 오한, 카테터 부위 출혈		주사 부위 괴사(주사 부위)	
검사	체중 감소				

(3) 선택된 이상반응

① 혈액학적 이상반응

아자시티딘 투여와 관련하여 가장 흔하게 보고된(≥ 10%) 혈액학적 이상반응은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 백혈구감소증이고, 보통 Grade 3 또는 4 였다. 이들 이상반응의 발생 위험은 최초 2 주기 동안 더 높고, 이후 혈액학적 기능이 회복된 환자에게 낮은 빈도로 발생한다. 대부분의 혈액학적 이상반응은 전혈구수를 통상적으로 모니터링 하고 다음 주기에서 아자시티딘 투여를 연기하며, 필요에 따라 호중구감소증은 예방적 항생제 및/또는 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법을 통해 관리하고 빈혈이나 혈소판감소증은 수혈을 통해 관리하였다.

② 감염

골수억제로 호중구감소증이 발생하고 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 호중구감소성 패혈증을 포함한 패혈증 및 폐렴 등 중대한 이상반응이 아자시티딘 투여 환자에서 보고되었고, 일부는 치명적인 경과를 나타냈다. 호중구감소증의 경우 항감염제와 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법으로 감염을 관리할 수 있다.

③ 출혈

출혈이 아자시티딘 투여 환자에서 발생할 수 있다. 위장관 출혈 및 두개내 출혈과 같은 중대한 이상반응이 보고되었다. 환자, 특히 기존에 혈소판감소증이 있던 환자 또는 투여에 의해 혈소판감소증이 발생한 환자는 출혈의 징후 및 증상이 나타나는지 모니터링 해야 한다.

④ 과민증

아자시티딘 투여 환자에서 중대한 과민반응이 보고되었다. 아나필락시양 반응의 경우, 아자시티딘 투여를 즉시 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다.

⑤ 피부 및 피하조직 이상반응

대다수의 피부 및 피하 이상반응은 주사 부위에서 나타났다. 핵심 임상시험에서 이들 이상반응으로 인해 아자시티딘 투여를 중단하거나 아자시티딘의 용량을 감량한 경우는 없었다. 대다수의 이상반응은 최초 2 주기에 발생하였고 이후 주기에서 감소하는 경향이 있었다. 주사 부위 발진/염증/소양감, 발진, 홍반 및 피부 병변과 같은 피하 이상반응은 항히스타민제, 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 같은 병용 의약품을 투여해야 할 수 있다. 이와 같은 피부 반응은 간혹 주사부위에서 발생하는 연조직 감염과 구별되어야 한다. 드물게 봉와직염 및 괴사 근막염을 포함한 연조직 감염이 사망을 초래하는 것이 시판 후 조사에서 보고되었다. 감염에 대한 관리는 '② 감염'항을 참고한다.

⑥ 위장관 이상반응

아자시티딘 투여와 관련되어 가장 흔히 보고된 위장관 이상반응은 변비, 설사, 구역 및 구토였다. 이들 이상반응은 구역 및 구토는 항구토제, 설사는 지사제, 변비는 완하제로 대증요법을 사용하였다.

⑦ 신장 이상반응

아자시티딘 투여 환자에서 혈청 크레아티닌의 상승 및 혈뇨부터 신세뇨관성 산증, 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 보고되었다.

⑧ 간 이상반응

전이성 질환에 의한 광범위한 종양 부담이 있는 환자가 아자시티딘 투여 중 간부전, 진행성 간성 혼수 및 사망을 경험한 것으로 보고되었다.

⑨ 심장 사건

심혈관계 또는 폐 질환 병력이 있는 환자의 등록이 허용된 임상시험에서 얻은 데이터에 따르면 아자시티딘을 투여한 새로 진단된 AML 환자에서 통계적으로 유의한 심장 사건의 증가가 관찰되었다.

5) 이 약의 피하 또는 정맥투여 임상 연구에서, 5% 미만 발생한 중대한 이상반응 (표 1 에 기술되지 않은 것)은 다음과 같다.

(1) 혈액과 임파계 : 무과립구증, 골수기능 억제, 범혈구감소증, 비장비대

(2) 심혈관계 : 심방세동, 심장부전, 울혈성 심부전, 심호흡정지, 울혈성심근병증

(3) 위장관계 : 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위농양

(4) 전신질환과 투여부위 상태 : 카테터부위 출혈, 전신적 건강 악화, 전신염증반응 증후군

(5) 간담즙계 : 담낭염

(6) 면역계 : 아나필락틱 쇽, 과민증

(7) 감염 : 농양 사지, 세균 감염, 연조직염, 효모균증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 호중구감소성 패혈증, 인두 연쇄구균 감염, 클레브시엘라 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 톡소플라스마증
(8) 대사 작용과 영양 장애 : 탈수증
(9) 근육골격과 결합조직 장애 : 뼈 통증의 악화, 근육의 약화, 목의 통증
(10) 양성/악성/불특정 신생물 : 피부백혈병
(11) 신경계 : 뇌출혈, 경련, 두개골 내출혈
(12) 안과계 : 안구출혈
(13) 신장 및 비뇨기계 : 허리통증, 신부전
(14) 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 : 객혈, 폐침윤, 폐렴, 호흡기질환
(15) 피부와 피하 조직장애 : 괴저성농피증, 소양성발진, 피부경화
(16) 외과적 및 의료시술 : 담낭 절제
(17) 혈관 질환 : 기립성저혈압

6) 시판 후 경험

외국에서 이 약의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응들이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다: 간질성 폐질환, 종양용해증후군, 주사부위괴사, 스위트증후군(급성 열성 호중구성 피부증), 괴저농피증.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 511 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 87.67%(448/511 명, 총 2,750 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 34.44%(176/511 명, 313 건)	중대한 약물이상반응 14.29%(73/511 명, 112 건)
흔하게 ≥1% 이고 <10%	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증, 호중구감소증	발열성호중구감소증, 호중구감소증
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia), 진균성폐렴, 패혈성 쇼크	폐렴(pneumonia)
	전신장애 및 투여부위상태	발열	발열
흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	혈변, 대장염, 공장궤양, 구강출혈, 구토, 기계적장폐색증, 복통, 상복부통, 상부위장관출혈, 설사, 소장궤양출혈, 십이지장염, 오심, 잇몸출혈, 작은창자큰창자염, 직장궤양, 직장통, 창자꼬임, 토혈, 하복부통, 허혈성대장염	혈변, 공장궤양, 소장궤양출혈, 십이지장염, 작은창자큰창자염, 하복부통
	전신장애 및 투여부위상태	무기력, 급사, 말초부종, 사망, 오한, 피로	무기력, 사망, 피로
	감염 및 침습	연조직염, 패혈증, 편도염, 요로감염, 인플루엔자, 게실염, 상기도감염, 항문농양,	패혈증, 기관지폐성아스페르길루스증, 게실염, 세균성폐렴,

		B 형간염, 감염성대장염, 급성신우신염, 기관지폐성아스페르길루스증, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 대상포진, 리케차증, 세균성폐렴, 아스페르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴, 연조직감염, 위막성대장염, 인두염, 진균성패혈증, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 폐렴(pneumonitis), 피부감염	위막성대장염, 패혈성쇼크, 항문농양
	피부 및 피하조직 장애	소양증, 급성발열성호중구성피부병, 약물발진, 자색반, 점상출혈, 지방층염	소양증, 약물발진
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 간질성폐질환, 기침, 기흉, 부비동낭종, 폐부종, 폐색전증, 폐포출혈, 흉막삼출, 흡인성폐렴	호흡곤란
	혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈
	근골격계 및 결합조직 장애	등통증, 골괴사, 근육통, 근육출혈, 사지통증, 횡문근융해	사지통증
	신경계 장애	두개강내출혈, 두통, 실신, 현기증, 뇌경색, 뇌출혈, 목동맥협착, 발작	-
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 대사산증	대사산증
	조사	CRP 증가, 혈소판수감소, 혈중크레아티닌증가, 호중구수감소	호중구수감소
	신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 혈뇨	질소혈증, 혈뇨
	혈관 장애	저혈압, 정맥염, 출혈성경색	저혈압
	손상, 중독 및 치료중 합병증	경막밑출혈, 경막밑혈종, 교통사고, 대퇴골골절, 시술후출혈, 안구타박상, 열성비용혈성수혈반응, 척추압박골절	-
	시각 장애	백내장, 시력감소	-
	심장 장애	심장부전, 심장정지	-
	간담도 장애	담관염	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종, 골수이형성증후군	-

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 이상사례 49.12%(251/511 명, 508 건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.33%(63/511 명, 97 건)
흔하게 ≥1% 이고 <10%	조사	ALT 증가, AST 증가, CRP 증가, 혈청페리틴증가, 혈중빌리루빈증가	ALT 증가, AST 증가
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia)*, 대상포진, 패혈성쇼크*	폐렴(pneumonia)

	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 경구섭취감소	-
	귀 및 미로 장애	귀울림	-
	전신장애 및 투여부위 상태	흉부불편감	-
	혈관 장애	정맥염	-
흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	직장통, 치통, 입궤양, 위식도역류질환, 구강건조, 대장염, 설염, 잇몸부기, 치아불편감, 항문열창, 공장궤양, 기계적장폐색증, 변실금, 소장궤양출혈, 십이지장염, 아프타궤양, 역류, 열공탈장, 위염, 위장장애, 입술궤양, 잇몸궤양, 작은창자큰창자염, 점액변, 직장궤양, 직장항문불편감, 창자꼬임, 충치, 치주질환, 치질출혈, 태설, 토혈*, 허혈성대장염, 혀건조, 혀변색, 혀출혈, 혀통증	설염, 입궤양, 직장통, 공장궤양, 소장궤양출혈, 십이지장염, 위식도역류질환, 위염, 잇몸궤양, 작은창자큰창자염
	전신장애 및 투여부위 상태	얼굴부종, 열감, 전신부종, 급사, 독감유사증후, 사망*	열감, 사망, 전신부종
	감염 및 침습	편도염, 구강칸디다증, 위막성대장염, 인플루엔자, 치은염, 맥립종, 진균성폐렴*, 치아농양, 아스페르길루스감염, 치주염, 패혈증, B 형간염, 감염성공막염, 감염성대장염, 급성신우신염, 급성중이염, 기관지폐성아스페르길루스증, 뉴모시스티스지로베시폐렴*, 리케차증, 만성중이염, 바이러스성위장염, 방광염, 세기관지염, 아스페르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴*, 잠복매독, 진균성패혈증*, 진드기피부염, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 피부감염, 후두덮개염, 후두염	대상포진, 기관지폐성 아스페르길루스증, 위막성대장염, 치아농양, 패혈성쇼크, 패혈증, 후두염
	피부 및 피하조직 장애	자색반, 수포, 접촉성피부염, 지루성피부염, 얼굴부기, 건조습진, 노인자색반, 여드름, 지방층염, 혈수포	여드름, 자색반, 지루성피부염
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	발성장애, 폐부종, 재채기, 기흉, 딸꾹질, 만성폐쇄성폐질환, 부비동낭종, 빈호흡, 인두출혈, 코폴립, 폐렴(pneumonitis)*,폐색전증, 폐포출혈	발성장애, 인두출혈
	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증*, 혈소판증가증	발열성호중구감소증, 혈소판증가증
	근골격계 및 결합 조직 장애	골관절염, 옆구리통증, 건염, 악관절증, 골괴사, 결정성관절병증, 골다공증, 관절경직, 관절부기, 근골격경직, 윤활낭염,	관절경직, 관절부기, 옆구리통증

		척추협착, 회전근개증후군, 횡문근융해	
	신경계 장애	감각저하, 지각이상, 말초신경병증, 감각이상, 두개강내출혈*, 떨림, 말더듬증, 과다수면, 뇌경색, 뇌출혈*, 뇌혈관협착, 목동맥협착, 발작, 신경뿌리병증, 신경통, 안면마비, 좌골신경통, 치매	떨림, 말초신경병증, 안면마비, 신경통
	대사 및 영양 장애	저인산혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저혈당증, 고혈당증, 당뇨, 철분과다, 통풍, 헤모시데린증, 내당능부전, 다음증, 대사산증, 산증, 저나트륨혈증, 저알부민혈증	경구섭취감소, 대사산증, 산증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 철분과다
	조사	ALP 증가, 소변량감소, 체중증가, 아밀라아제증가, 지질분해효소증가, 헬리코박터균검사양성, 혈당증가, 혈중삼투질농도감소, 혈중요소증가, 흉부 X-ray 검사이상	혈중빌리루빈증가, ALP 증가, CRP 증가, 소변량감소, 흉부 X-ray 검사이상
	정신 장애	물질유발정신장애, 섬망, 정신상태변화,	물질유발정신장애
	신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 빈뇨증, 요실금, 요저류, 과다긴장방광, 단백뇨, 무뇨, 신장결석증, 야뇨, 핍뇨, 헤모시데린뇨	질소혈증, 요실금, 과다긴장방광
	혈관 장애	베체트병, 얼굴홍조, 출혈성경색, 혈관염, 혈전정맥염, 표면혈전정맥염, 홍조	정맥염
	손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 피부찰과상, 경막밑혈종 교통사고, 대퇴골골절, 모발손상, 시술후타박상, 안구타박상, 압박골절, 항문상처	척추압박골절
	시각 장애	안구건조, 백내장, 시야흐림, 노안, 눈꺼풀기능장애, 망막장애, 시력감소, 안구자극	안구건조
	심장 장애	두근거림, 서맥, 심장부전*, 심장비대, 심장정지*, 심장확장성기능장애	
	귀 및 미로 장애	개방성귀인두관, 귀불편감	귀울림
	간담도 장애	간기능이상, 간독성, 간질환, 고빌리루빈혈증, 담관염, 담석증, 독성간염	독성간염
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증, 외음질통증, 유두통증, 자궁내막신생물, 질출혈	자궁내막신생물, 질출혈
	내분비 장애	부신기능부전, 이차성부신피질기능부전, 저알도스테론증	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭	간세포암종, 담관암	-

	종 및 용종 포함)		

* 예상되는 이상사례의 종류이나 사망초래건으로 예상하지 못한 이상사례로 구분됨 (토혈 1 건, 사망 1 건, 폐렴(Pneumonia) 13 건, 진균성 폐렴 3 건, 패혈성쇼크 6 건, 패혈증 2 건, 뉴모시스티스지로베시폐렴 1 건, 연쇄상구균성 폐렴 1 건, 진균성 패혈증 1 건, 폐렴(Pneumonitis) 1 건, 발열성 호중구감소증 2 건, 두개강내출혈 2 건, 뇌출혈 1 건, 심장부전 1 건, 심장정지 1 건)

5. 일반적 주의

1) 이 약 치료는 빈혈, 호중구 감소증과 혈소판감소증과 관련이 있다. 전혈구수는 반응과 독성에 대한 모니터를 위해서 반드시 측정되어야 하나, 각 투여주기에 앞서서 진행되어야 한다. 첫번째 치료주기에 추천된 용량의 투여 후, 그 이후의 치료주기에서의 투여량은 용법 용량항에 기재되어 있는 최저수치와 혈액학적 반응에 따라 감량하거나 지연시켜야 한다.
2) 간화학수치와 혈청 크레아티닌은 치료 시작 전에 반드시 검사하여야 한다.
3) 간 및 신장애를 수반한 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성에 대한 연구는 없다.
4) 아자시티딘은 기존의 중증 간 장애 환자에게는 간독성 유발 가능성이 있으므로 간 질환이 있는 환자에게는 미리 경고하여야 한다. 전이 질환으로 인한 광범위한 종양을 가지고 있는 환자에게 있어서, 특히 기본 알부민이 30g/L 이하인 환자들에게 있어서는, 아자시티딘 치료 도중에 진행성 간성혼수나 사망이 드물게 보고되었다. 아자시티딘은 진행성 악성 간 종양을 가지고 있는 환자에게는 금지된다.
5) 비-골수 이형성 증후군 상태에서 아자시티딘 정맥주사와 다른 화학 요법제를 병행한 환자들에서 혈청 크레아티닌의 상승부터 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 드물게 보고되었다. 덧붙여, 아자시티딘, etoposide 와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 5 명의 환자에게서, 알칼리뇨, 저칼륨증(혈청 칼륨이 3mEq/L 이하)과 함께 혈청 중탄산염이 20 mEq/L 이하로 떨어지는 증상으로 정의되는 신세관산증이 발생하였다. 만약 알 수 없는 혈청 중탄산염 의 20mEq/L 이하나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생된다면 용법 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 한다.
   환자는 다뇨증 및 무뇨증이 있는 경우 즉시 의료진에게 보고하도록 해야 한다.
6) 신장애 환자들은 아자시티딘과 그것의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어져야 한다.
7) 중증의 울혈성 심부전, 임상적으로 불안정한 심장 질환 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자는 허가용 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001 및 AZA-AML-001)에서 제외되었으므로 이들 환자에서 아자시티딘의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 심혈관계 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상시험의 최근 자료에서 아자시티딘 투여 시 심장 사건의 발생률을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 이들 환자에게 아자시티딘 처방 시 주의해야 한다.
   투여 전과 투여 중의 심폐 평가가 고려되어야 한다.
8) 치명적인 사례를 포함하여, 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자에 대한 이 약의 투여를 중단하고 신속히 적절한 치료를 시작하여야 한다.
9) 치료 전 종양 부하(tumour burden)가 높았던 환자의 경우 종양용해증후군의 위험이 있으므로 이와 같은 환자는 면밀하게 관찰하여 적절한 예방조치가 필요하다.

10) 필터를 사용하여 현탁액을 주사시, 특히 무균필터와 같이 직경이 작은 필터를 사용하는 경우, 경우에 따라 투여되는 주성분의 양이 현저히 감소되어 환자 치료에 요구되는 처방 용량을 투여 받지 못 할 수 있다. 따라서 동 현탁주사액에 필터, 필터포함 어뎁터, 필터 포함 스파이크 또는 필터 포함 폐쇄장치를 사용하지 않아야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 다른 약물간의 상호 작용에 대한 임상 연구는 수행되지 않았다.
2) 아자시티딘을 사람 간 분획에서 배양한 시험관내 연구에서, 아자시티딘은 간에서 대사된다는 것을 알 수 있었다. 마이크로좀 효소 저해제나 유도제에 의해 아자시티딘 대사 영향과 관련된 연구는 수행된 바 없다.
3) 아자시티딘의 시토크롬 P450(CYP) 효소 억제 가능성에 대해서도 알려진 바 없다.
4) 사람 간세포 배양 시험관 내 연구에서, 농도 1.0 μM 에서 100 μM 사이에 있는 아자시티딘은 CYP 1A2, 2C19 나 3A4/5 를 유도하지 않았다.

7. 임부에 대한 투여

1) 이 약은 임산부에게 투여시 최기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있다.
2) 마우스에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10 일째 되는 날에 6mg/m2 단회 복강내 주사(mg/m2 을 기준으로 약 사람의 1 일 추천용량의 8%임) 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 비율이 44%였다. 임신 한 후 15 일 이내에 아자시티딘 투여량 3-12mg/m2(mg/m2 을 기준으로 약 사람의 1 일 추천용량의 4-16%임)로 뇌의 발달 장애가 나타났다. 랫드에서, 아자시티딘은 임신 4-8 일째에 복강내 투여로 6mg/m2(mg/m2 을 기준으로 약 사람의 1 일 추천용량의 8%임)을 투여할 때 명백한 배아 독성이 나타났으나, 착상 시기(임신 1-3 일)에는 태아에 아무런 이상반응이 없었다. 임신 9, 10, 11, 12 일째에 아자시티딘 1 일 3-12 mg/m2 단회 복강내 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였다. 이 연구에서 아자시티딘을 임신 9 일과 10 일째에, 3-12mg/m2 를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였다. 임신 9 일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동종배 생존율이 9%까지 줄어들었다. 치명적인 기형은 다음과 같다 : 중추신경계기형(뇌탈출/뇌헤르니아), 사지기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 핍지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽파열, 부종 및 늑골 기형)

8. 수유부에 대한 투여

1) 아자시티딘이나 그 대사체가 모유에서 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없다.
2) 동물 실험결과 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응에 대해 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

1) 아자시티딘으로 실시한 임상시험 1, 2, 3 의 총 환자 중 62%가 65 세 이상이었고, 21%가 75 세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 사이에서의 효능 차이는 발견된 바 없다. 또한 65 세 이상 환자와 젊은 환자들을 비교하였을 때, 이상반응의 빈도에서도 차이점이 발견되지 않았다.

임상시험 4 에 참여한 179 명의 환자 중 68%가 65 세 이상이었으며, 21%가 75 세 이상이었다. 65 세 이상 피험자의 생존 데이터는 전체 생존 데이터와 일관성을 보였다. 대부분의 이상반응은 65 세 미만과 65 세 이상 간에 그 빈도가 비슷하였다.

2) 아자시티딘과 대사체는 신장으로 배설되므로, 이 약에 관한 독성 반응의 위험은 신기능에 장애가 있는 환자들에게 크게 나타난다. 고령일수록 신기능이 저하될 가능성이 크기 때문에 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있다.

11. 운전이나 기계 작동에 대한 영향

치료하는 동안에 어지러움증과 이상반응을 경험하였다면, 운전하거나 기계를 작동 하지 말 것

12. 과량투여시의 처치

1) 이 약 과량투여에 있어 특정 해독제는 알려진 바 없다.

2) 임상시험 시행 도중 이 약의 과량투여가 1 례 보고 되었다. 환자는 초기 투여량으로 권장되어진 것보다 거의 4 배가 되는 약 290mg/m2 의 약을 단회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역, 구토를 경험하였다. 이 반응은 후유증 없이 해결되었고 적정 투여는 그 다음날로부터 다시 시작되었다.

3) 과량투여의 경우, 환자는 적절한 혈구수인지 모니터하고 필요하다면 보존적 치료를 받아야한다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약의 조제

① 다른 강력한 세포독성 약물처럼 이 약은 세포 독성이 있는 약물이고 이 현탁액을 취급하고 조제할 때는 주의하여야 한다.

② 만약 조제한 이 약이 피부에 닿으면 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 점막에 닿으면 물로 완전하게 씻어내야 한다.

③ 피하주사를 위한 조제 : 무균상태에서 6mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 희석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 한다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3 번 병을 거꾸로 하여 흔들어야 한다. 현탁액은 탁할 것이다. 현탁액은 25mg/mL 의 아자시티딘을 포함한다.

i) 즉시 투여를 위한 조제 : 6mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 25°C 이하 실온에서 1 시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1 시간 내에는 투여되어야 한다.

ii) 지연 투여를 위한 조제 : 조제한 현탁액은 실린지로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있다. 6mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 조제 후 반드시 즉각 냉장되어져야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8 시간까지,

이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22 시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 투여 전 30 분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만든다.

iii) 균일한 현탁액을 공급하기 위해서, 주입 전 실린지의 내용물은 30 초 동안 손바닥 사이에서 실린지를 천천히 돌리고 2-3 번 실린지를 뒤집어서 재현탁시켜야 한다.

④ 정맥주사를 위한 조제 : 무균상태에서 15mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 모든 고체가 용해될 때까지 바이알을 강하게 흔들어야 한다. 조제된 용액은 투명할 것이며, 10mg/mL 의 아자시티딘을 포함한다. 용액에 입자나 변색이 없는지 육안으로 확인해보아야 한다. 조제한 희석용액을 필요한 양만큼 뽑아 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 50-100mL 주입백(infusion bag)에 넣어 10-40 분에 걸쳐 정맥주입 한다. 조제한 희석용액을 25°C 이하 실온에 보관할 수 있으나, 조제하고 1 시간 내에 투여를 마쳐야 한다. 이 약은 5% 덱스트로오스 용액, 헤스판 및 중탄산염 함유 용액 중에서 불안정하므로, 이들 용액과 이 약의 혼합은 피하도록 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 실온에서 조제되지 않은 바이알로 보관할 것
2) 피하주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 1 시간 동안은 보관될 수 있다. 조제 후 1 시간 이내에 환자에게 투여하지 않을 경우에는 조제 직후 2~8℃에 보관하여야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8 시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22 시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다.
3) 정맥주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 보관될 수 있으나, 조제하고 1 시간 내에 투여를 마쳐야 한다.
4) 이 약은 1 회만 사용될 수 있으며 어떠한 보존제도 들어있지 않다. 각 바이알의 남은 내용물은 보관하거나 다시 투여하지 않으며, 처분되어야 한다. 항암제의 적절한 취급과 처리 과정이 적용되어야 한다.
5) 사용기한이 지나면 사용하지 말 것
6) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것

15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 생식장애

1) 아자시티딘의 돌연변이성과 염색체이상유발성의 가능성은 Salmonella typhimurium 균주 TA100 과 trpE8 의 몇몇 균주들, Escherichia coli 균주 WP14Pro, WP3103P, WP3104P, CC103 등의 in vitro 박테리아 시스템에서 시험되었다. 랫드 임파구 세포와 인간의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고 랫드 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석 등이 시행되었다. 아자시티딘은 박테리아와 포유동물 세포 시스템에서 돌연변이성을 나타냈다. 아자시티딘의 염색체이상 유발성 효과는 L5178Y 랫드 세포와 시리안 햄스터 배아 세포에서 소핵 유도를 나타낸다.
2) 아자시티딘으로 처치되지 않은 암컷 쥐와 교배하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 9.9mg/m2 로(mg/m2 을 기준으로 사람의 1 일 추천용량의 약 9%) 3 일간 매일 투여하면, 배아와 생후 성장 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였다. 11 주나 16 주 동안 15-30mg/m2(mg/m2 기준으로 사람의 1 일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3 번씩 처치한 수컷 랫드는 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 랫드와

배아 손실이 늘었으며 정자 수도 줄었다. 관련된 연구로, 16 주 동안 24mg/m2 로 치료한 수컷 랫드와 교배된 암컷 랫드를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘었다.

3) 아자시티딘의 발암성 가능성은 쥐와 랫트에서 평가 실험되었다. 아자시티딘은 52 주 동안 일주일에 3 회 복강내 주사로 2.2mg/kg(6.6mg/m2,mg/m2 을 기준으로 사람의 1 일 추천용량의 약 8%)으로 암컷 쥐에게 투여하면 조혈계 종양을 유발하였다. 50 주 동안 일주일에 한 번씩 2.0mg/kg(6.0mg/m2,mg/m2 을 기준으로 사람의 1 일 추천용량의 약 8%)씩 아자시티딘 복강 내 주입으로 처치한 마우스에서, 림프세망계, 폐, 유선 그리고 피부에서 종양의 발생이 증가하였다. 랫트에서 실시한 발암성시험에서 15-60mg/m2(mg/m2 을 기준으로 사람에서 1 일 추천 용량의 20-80%) 매주 2 회 투여할 때 대조군과 비교하여 고환 종양발생이 증가하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 아자시티딘

* 주성분 제조처: Shilpa Medicare Limited

- 소재지: Plot Nos. 33, 33A, 40 to 47, Raichur Industrial Growth Centre, Wadloor Road, Chicksugur Cross, Chicksugur Raichur - 584 134, Karnataka, India
- DMF 등록번호: 수 163-15-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 나목에 의한 재심사대상의약품임

   - 재심사기간 : 2018.04.16 ~ 2023.05.15 (6년잔여)

   - 재심사신청기간 : 2023.05.16 ~ 2023.08.15 (3개월)

2. 신약 등의 재심사기준(식품의약품안전처 고시 2017-95호(2017.11.21.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'17.07.07.				
보완요청 일자	'17.08.18.				
보완접수 일자	'18.02.28.				
최종처리 일자	'18.05.30.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정 제27조제1항

[별표 1] Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

구분 \ 제출자료	자료번호																						
	1	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)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주4
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- [별표 1] Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제) 주4에 따라 독성, 약리, 임상시험자료 면제에 해당하나 오리지널과 동등성을 입증한 자사 동일함량제제가 없으므로 동등성 입증이 요구됨

주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 **분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제**할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 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. (예 : 100㎎정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200㎎정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

• 허가사항 중, 국내 시판후조사 결과를 추가할 필요가 있음(의약품안전평가과-381호(2017.04.26.), 허가사항 변경지시 재심사 반영)

[약어 및 정의]

- 해당 사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

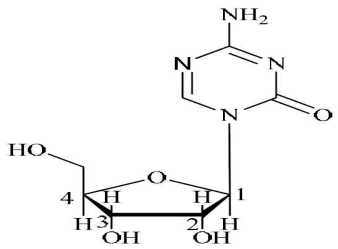
분류	유사제품	허가신청제품
제품명	비다자주100밀리그램(아자시티딘)	아자리드주150밀리그램(아자시티딘)
회사명	세엘진(유)	㈜삼양바이오팜
허가일	2016-01-27	N/A
분류번호	421(항악성종약제)	421(항악성종약제)
제형	동결건조주사제	동결건조주사제
저장방법	밀봉용기, 실온보관	밀봉용기, 실온보관
사용기한	제조일로부터 48개월	N/A
조성	1바이알 중, 주성분 : 아자시타딘 100 밀리그램 동결화제 : D-만니톨 100 밀리그램	1바이알(300mg) 중, 주성분 : 아자시타딘 150 밀리그램 부형제 : D-만니톨 150 밀리그램
효능효과	1. 골수형성이상증후군 (Myelodyplastic syndrome, MDS) 불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB) 2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20~30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성 백혈병(AML) 3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료	

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아자시티딘
- 일반명: 4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one
- 분자식: $C_8H_{12}N_4O_5$: 244.20
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분

□ 특수시험 □ 기타시험 □ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- D-만니톨(EP) : 부형제

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 ■ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 ■ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	투명한 유리용기/고무마개, 알루미늄캡	적합
가속시험	40℃/75% RH	투명한 유리용기/고무마개, 알루미늄캡	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
  - 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
  - 제출자료 : 9개월의 장기안정성시험자료 및 6개월 가속시험자료

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 9개월간 장기보존시험에서 변화・변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 18개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- **해당 사항 없음**

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 이화학적동등성시험 개요

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">회사명</td><td colspan="3">제품명</td><td>Lot No.</td><td>Lot 크기</td><td>제조일
(사용기간)</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td colspan="2">세엘진</td><td colspan="3">비다자 주100mg
(아자시티딘)</td><td>6D875</td><td>-</td><td></td></tr>
<tr><td>시험약</td><td colspan="2">㈜삼양바이오팜</td><td colspan="3">아자시틴주 150mg
(아자시티딘)</td><td>AZ51742</td><td>1000 Vial</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">원료약품 및
그 분량</td><td colspan="5">대조약 : 이 약 1 바이알 중</td><td colspan="4">시험약 : 이 약 1 바이알 중</td></tr>
<tr><td>배합목적</td><td colspan="2">원료명</td><td>규격</td><td>분량</td><td>배합목적</td><td colspan="2">원료명</td><td>규격</td><td>분량</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td colspan="2">아자시티딘</td><td>별규</td><td>100mg</td><td>주성분</td><td colspan="2">아자시티딘</td><td>별규</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td>부형제</td><td colspan="2">만니톨</td><td>EP</td><td>100mg</td><td>부형제</td><td colspan="2">D-만니톨</td><td>EP</td><td>150mg</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td colspan="4"></td><td colspan="2">시험책임자</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">기준 및
시험방법</td><td colspan="3">규격</td><td colspan="6">시험항목</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분(시험약)
아자시티딘</td><td>별규</td><td colspan="6">성상, 확인(IR, LC), 비선광도, pH, 비선광도, 유연물질, 중금속, 용해상태, 잔류용매, 수분, 강열잔분, 미생물한도, 엔도톡신, 정량법</td></tr>
<tr><td rowspan="2">완제</td><td>대조약</td><td>자사기준</td><td colspan="6">성상, 확인, 유연물질, 수분, 무균, 엔도톡신, 제제균일성, 함량, 불용성이물, 불용성미립자.</td></tr>
<tr><td>시험약</td><td>자사기준</td><td colspan="6">성상, 확인, 유연물질, 잔류용매, 수분, 불용성이물, 불용성미립자, 엔도톡신, 무균, 제제균일성, 함량.</td></tr>
<tr><td colspan="9">시험결과</td></tr>
<tr><td>시험 횟수</td><td colspan="2">대조약</td><td colspan="2">1로트 1회</td><td colspan="2">시험약</td><td colspan="2">1로트 1회</td></tr>
<tr><td>시험항목</td><td colspan="2">기준</td><td colspan="3">대조약(6D875)</td><td colspan="2">시험약(AZ51742)</td><td>판정</td></tr>
<tr><td>성상</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
<tr><td>확인시험</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
<tr><td>유연물질</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
<tr><td>잔류용매</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
<tr><td>수 분</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
<tr><td>불용성이물시험</td><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td>적합</td></tr>
</table>

(KP)				
불용성미립자 (KP)				적합
엔도톡신(KP)				적합
무균시험(KP)				적합
제제균일성				적합
함량시험				적합
시험기간				
검토의견	제출한 기준 및 시험방법에는 적합함			

<검토의견>

- 보완제출한 기준 및 시험방법에 따라 이화학적동등성시험을 제출하였으며 동등함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 아래 표로 대체

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 : 아래 표로 대체

항목	비다자주	신청사항	검토의견
효능 효과	1. 골수형성이상증후군 (Myelodyplastic syndrome, MDS) 불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB) 2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20~30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성 백혈병(AML) 3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료	1. 골수형성이상증후군 (Myelodyplastic syndrome, MDS) 불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB) 2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20~30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성 백혈병(AML) 3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML) 4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료	적합
용법 용량	1. 골수형성이상증후군(MDS), 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 및 골수 아세포 20~30%인 급성골수성백혈병 경우 1.) 첫 번째 치료주기	1. 골수형성이상증후군(MDS), 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 및 골수 아세포 20~30%인 급성골수성백혈병 경우 1) 첫 번째 치료주기	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2.) 이후 치료 주기 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 치료효과가 2치료주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m2까지 증량할 수 있다. 최소한 4~6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.	치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2) 이후 치료 주기 치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 치료효과가 2치료주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m2까지 증량할 수 있다. 최소한 4~6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.	
	2. 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 급성골수성백혈병(AML) 1.) 첫 번째 치료주기 치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2.) 이후 치료 주기	2. 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 급성골수성백혈병(AML) 1) 첫 번째 치료주기 치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다. 2) 이후 치료 주기	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 최소한 6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.	치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 최소한 6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.	
	3. 실험실적 검사 치료 개시 전과 각 치료주기 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌(creatinine) 및 혈청 중탄산염(bicarbonate)을 확인해야 한다. 전혈구검사(complete blood count)는 치료 개시 전과 반응 및 독성을 모니터링 해야 하는 경우에 실시하되, 최소한 각 치료주기 전에는 반드시 실시해야 한다.	3. 실험실적 검사 치료 개시 전과 각 치료주기 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌(creatinine) 및 혈청 중탄산염(bicarbonate)을 확인해야 한다. 전혈구검사(complete blood count)는 치료 개시 전과 반응 및 독성을 모니터링 해야 하는 경우에 실시하되, 최소한 각 치료주기 전에는 반드시 실시해야 한다.	적합
	4. 혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절 혈액학적 독성은 혈소판 수가 50.0 x 109/L이하 및/또는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1 x 109/L이하인 경우 해당 치료주기에서 관찰된 최하수치로서 정의된다. 회복이란 혈액학적 독성이 관찰된 세포주의 수가 최하수치와 치료전 수치의 차이의 절반에 최하수치를 더한 값 이상으로 증가하는 것으로 정의된다(즉, 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]). 1) MDS, CMML 및 골수 아세포 20~30%의 AML인 경우 · 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x109/L, ANC≥1.5x109/L 그리고	4. 혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절 혈액학적 독성은 혈소판 수가 50.0 x 109/L이하 및/또는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1 x 109/L이하인 경우 해당 치료주기에서 관찰된 최하수치로서 정의된다. 회복이란 혈액학적 독성이 관찰된 세포주의 수가 최하수치와 치료전 수치의 차이의 절반에 최하수치를 더한 값 이상으로 증가하는 것으로 정의된다(즉, 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]). 1) MDS, CMML 및 골수 아세포 20~30%의 AML인 경우 · 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x109/L, ANC≥1.5x109/L 그리고	적합

<table>
<tr><th>항목</th><th>비다자주</th><th>신청사항</th><th>검토의견</th></tr>
<tr><td></td><td>
혈소판 ≥75.0x109/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 최하수치를 바탕으로 투여량은 다음 표와 같이 조정된다.
(표1)
<table>
<tr><td colspan="2">최하수치</td><td rowspan="2">다음주기에서 용량 %</td></tr>
<tr><td>ANC(x109/L)</td><td>Platelets(x109/L)</td></tr>
<tr><td>＜0.5</td><td>＜25.0</td><td>50%</td></tr>
<tr><td>0.5-1.5</td><td>25.0-50.0</td><td>67%</td></tr>
<tr><td>＞1.5</td><td>＞50.0</td><td>100%</td></tr>
</table>
· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x109/L, ANC<1.5x109/L 이거나 혈소판 <75x109/L인 환자들은 다음 치료주기를 시작할 때, 분화(differentiation)의 명확한 개선(성숙한 과립구의 백분율과 ANC 가 치료 주기의 시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 투여량이 계속되어져야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하 상태의 골수 생검세포질 검사 결과를 바탕으로 투여량을 다음 표와 같이 조절하여야 한다.
(표2)
<table>
<tr><td rowspan="2">WBC 또는 혈소판 최저수치
치료전에서의 수치 감소%</td><td colspan="3">최하수치시점에서 골수 생검 세포충실도 (%)</td></tr>
<tr><td>30-60</td><td>15-30</td><td><15</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">다음 주기의 용량 %</td></tr>
<tr><td>50-75</td><td>100</td><td>50</td><td>33</td></tr>
<tr><td>＞75</td><td>75</td><td>50</td><td>33</td></tr>
</table>
</td><td>
혈소판 ≥75.0x109/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 최하수치를 바탕으로 투여량은 다음 표와 같이 조정된다.
(표1)
<table>
<tr><td colspan="2">최하수치</td><td rowspan="2">다음주기에서 용량 %</td></tr>
<tr><td>ANC(x109/L)</td><td>Platelets(x109/L)</td></tr>
<tr><td>＜0.5</td><td>＜25.0</td><td>50%</td></tr>
<tr><td>0.5-1.5</td><td>25.0-50.0</td><td>67%</td></tr>
<tr><td>＞1.5</td><td>＞50.0</td><td>100%</td></tr>
</table>
· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x109/L, ANC<1.5x109/L 이거나 혈소판 <75x109/L인 환자들은 다음 치료주기를 시작할 때, 분화(differentiation)의 명확한 개선(성숙한 과립구의 백분율과 ANC 가 치료 주기의 시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 투여량이 계속되어져야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하 상태의 골수 생검세포질 검사 결과를 바탕으로 투여량을 다음 표와 같이 조절하여야 한다.
(표2)
<table>
<tr><td rowspan="2">WBC 또는 혈소판 최저수치
치료전에서의 수치 감소%</td><td colspan="3">최하수치시점에서 골수 생검 세포충실도 (%)</td></tr>
<tr><td>30-60</td><td>15-30</td><td><15</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">다음 주기의 용량 %</td></tr>
<tr><td>50-75</td><td>100</td><td>50</td><td>33</td></tr>
<tr><td>＞75</td><td>75</td><td>50</td><td>33</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>항목</th><th>비다자주</th><th>신청사항</th><th>검토의견</th></tr>
<tr><td></td><td>위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점 오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28일 후에 다음 치료가 시작되어야 한다. 만약 28일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7일마다 재측정되어야 한다. 만약 42일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 투여량의 50%로 환자를 치료하여야 한다.

2) 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 AML인 경우
· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있지 않은 환자(즉, 백혈구(White Blood Cell, WBC)가 3.0 x 109/L이상이고 ANC가 1.5 x 109/L 이상이며, 혈소판이 75.0 x 109/L이상)
비다자 투여 후 혈액학적 독성이 관찰되는 경우, 다음 치료주기는 혈소판 및 ANC가 회복될 때까지 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.

<table>
<tr><th colspan="2">최하수치</th><th rowspan="2">14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %</th></tr>
<tr><th>ANC (x</th><th>혈소판 (x</th></tr>
</table>
</td><td>위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점 오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28일 후에 다음 치료가 시작되어야 한다. 만약 28일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7일마다 재측정되어야 한다. 만약 42일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 투여량의 50%로 환자를 치료하여야 한다.

2) 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 AML인 경우
· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있지 않은 환자(즉, 백혈구(White Blood Cell, WBC)가 3.0 x 109/L이상이고 ANC가 1.5 x 109/L 이상이며, 혈소판이 75.0 x 109/L이상)
이 약 투여 후 혈액학적 독성이 관찰되는 경우, 다음 치료주기는 혈소판 및 ANC가 회복될 때까지 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.

<table>
<tr><th colspan="2">최하수치</th><th rowspan="2">14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %</th></tr>
<tr><th>ANC (x</th><th>혈소판 (x</th></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

항목	비다자주	신청사항	검토의견

109/L)	109/L)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %
> 1.0	> 50.0	100 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치])

· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있는 환자 (즉, WBC가 3.0 x 109/L미만 또는 ANC가 1.5 x 109/L미만 또는 혈소판이 75.0 x 109/L미만)

비다자 투여 후, 투여 전과 비교하여 WBC, ANC 또는 혈소판이 50 % 이하로 감소하는 경우, 또는 50%를 초과하여 감소되었지만 세포주 분화가 개선된 경우에는 다음 치료주기를 연기하지 않아야 하고 용량도 조절하지 않는다.

WBC, ANC 또는 혈소판이 투여 전과 비교하여 50 %를 초과하여 감소하고 세포주 분화의 개선이 없는 경우, 혈소판과 ANC가 회복될 때까지 비다자의 다음 치료주기를 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 골수 세포충실도(cellularity)를 확인해야 한다. 골수 세포충실도가 50 %를 초과하는 경우, 용량 조절은 실시하지 않는다. 골수 세포충실도가 50 % 이하인 경우, 투여를 연기해야 하고 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다.

골수 세포충실도	14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %	
	21일 이내에 회복*	21일을 초과한 후에 회복*

109/L)	109/L)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %
> 1.0	> 50.0	100 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치])

· 이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있는 환자 (즉, WBC가 3.0 x 109/L미만 또는 ANC가 1.5 x 109/L미만 또는 혈소판이 75.0 x 109/L미만)

이 약 투여 후, 투여 전과 비교하여 WBC, ANC 또는 혈소판이 50 % 이하로 감소하는 경우, 또는 50%를 초과하여 감소되었지만 세포주 분화가 개선된 경우에는 다음 치료주기를 연기하지 않아야 하고 용량도 조절하지 않는다.

WBC, ANC 또는 혈소판이 투여 전과 비교하여 50 %를 초과하여 감소하고 세포주 분화의 개선이 없는 경우, 혈소판과 ANC가 회복될 때까지 이 약의 다음 치료주기를 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 골수 세포충실도(cellularity)를 확인해야 한다. 골수 세포충실도가 50 %를 초과하는 경우, 용량 조절은 실시하지 않는다. 골수 세포충실도가 50 % 이하인 경우, 투여를 연기해야 하고 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다.

골수 세포충실도	14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %	
	21일 이내에 회복*	21일을 초과한 후에 회복*

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	<table><tr><td>15-50 %</td><td>100 %</td><td>50 %</td></tr><tr><td>< 15 %</td><td>100 %</td><td>33 %</td></tr></table> *회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]) 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.	<table><tr><td>15-50 %</td><td>100 %</td><td>50 %</td></tr><tr><td>< 15 %</td><td>100 %</td><td>33 %</td></tr></table> *회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]) 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.	
	5. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조절: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 한다. 유사하게, 만약 BUN이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 투여량을 50% 줄여야 한다. 6. 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의 깊게 관찰하여야 한다.	5. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조절: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 한다. 유사하게, 만약 BUN이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 투여량을 50% 줄여야 한다. 6. 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의 깊게 관찰하여야 한다.	적합
	※ 투여방법 ① 피하주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 4mL를 가하여 탁한 현탁액을 조제한다(25mg/mL). 4mL 이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 한다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 2.54센티미터 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해	※ 투여방법 ① 피하주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 6mL를 가하여 탁한 현탁액을 조제한다(25mg/mL). 4mL 이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 한다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 2.54센티미터 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	졌으면 절대 주사하면 안 된다. (13. 적용상의 주의 참고). ② 정맥주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 10mL를 가하여 투명한 희석용액을 조제(10mg/mL)한 후, 필요한 양을 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 주입백 50-100mL에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주사한다. 희석용액을 조제하고 1시간 이내에 투여를 마쳐야 한다. (13. 적용상의 주의 참고).	졌으면 절대 주사하면 안 된다. (13. 적용상의 주의 참고). ② 정맥주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 15mL를 가하여 투명한 희석용액을 조제(15mg/mL)한 후, 필요한 양을 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 주입백 50-100mL에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주사한다. 희석용액을 조제하고 1시간 이내에 투여를 마쳐야 한다. (13. 적용상의 주의 참고).	
사용상의 주의사항	1. 경고 1) 임신하지 말 것 - 최기형성을 유발할 수 있다. 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 초래할 수 있다. 이 약을 투여 받은 임부에서의 적절한 비교임상 연구는 수행된 바 없다. 만약, 임신 기간 중 이 약을 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다. 2) 가임기 여성 및 남성은 이 약 치료를 받는 동안 임신이 되지 않도록 조언 받아야 한다. (7. 임부에 대한 투여 및 15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애 참고).	1. 경고 1) 임신하지 말 것 - 최기형성을 유발할 수 있다. 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 초래할 수 있다. 이 약을 투여 받은 임부에서의 적절한 비교임상 연구는 수행된 바 없다. 만약, 임신 기간 중 이 약을 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다. 2) 가임기 여성 및 남성은 이 약 치료를 받는 동안 임신이 되지 않도록 조언 받아야 한다. (7. 임부에 대한 투여 및 15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애 참고).	적합
	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 아자시티딘과 이약의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자 2) 진행성 악성 간 종양환자 3) 수유부	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 아자시티딘과 이약의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자 2) 진행성 악성 간 종양환자 3) 수유부	적합
	3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 신장애인 경우 2) 간장애인 경우	3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 신장애인 경우 2) 간장애인 경우	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	3) 이 약의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시할 것	3) 이 약의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시할 것	
	4. 이상반응 1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응 : 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부분에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈. 정맥주사 시에는 점상출혈, 경직, 쇠약, 저칼륨혈증이 포함된다. 2) 임상 시술이 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상) 투여중지 : 백혈구 감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증 투여 지연 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 발열, 폐렴, 발열성 호중구감소증 투여량 감소 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증 3) 이외에 보고된 이상반응: 혈청 크레아티닌 상승, 신뇨세관산증, 저칼륨증, 간성 혼수, 신부전, 괴사 근막염 4) 이상반응에 대한 구체적 사항 (1) 안전성 프로파일 요약 ① MDS, CMML 및 AML(골수 아세포 20-30%) 성인 환자군 비다자의 투여와 관련 가능성이 있는(possibly or probably) 이상반응은 환자의 97 %에서 발생하였다. 핵심 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001)에서 관찰된 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구감소증(8.0 %) 및 빈혈(2.3 %)이었고, 이는 보조연구(CALGB 9221 및 CALGB 8921)에서도 보고되었다. 이들 3개의 연구에서 관찰된 다른 중대한 이상	4. 이상반응 1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응 : 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부분에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈. 정맥주사 시에는 점상출혈, 경직, 쇠약, 저칼륨혈증이 포함된다. 2) 임상 시술이 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상) 투여중지 : 백혈구 감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증 투여 지연 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 발열, 폐렴, 발열성 호중구감소증 투여량 감소 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증 3) 이외에 보고된 이상반응: 혈청 크레아티닌 상승, 신뇨세관산증, 저칼륨증, 간성 혼수, 신부전, 괴사 근막염 4) 이상반응에 대한 구체적 사항 (1) 안전성 프로파일 요약 ① MDS, CMML 및 AML(골수 아세포 20-30%) 성인 환자군 이 약의 투여와 관련 가능성이 있는(possibly or probably) 이상반응은 환자의 97 %에서 발생하였다. 핵심 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001)에서 관찰된 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구감소증(8.0 %) 및 빈혈(2.3 %)이었고, 이는 보조연구(CALGB 9221 및 CALGB 8921)에서도 보고되었다. 이들 3개의 연구에서 관찰된 다른 중대한 이상	- 국내 시판 후 조사결과를 포함하도록 시정함

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	반응은 호중구감소성 패혈증(0.8%) 및 폐렴(2.5%)과 같은 감염(일부 치명적인 경과), 혈소판감소증(3.5%), 과민반응(0.25%) 및 출혈 이상반응(예, 뇌 출혈[0.5%], 위장관 출혈[0.8%] 및 두개내 출혈[0.5%])이었다. 아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된 이상반응은 혈소판감소증, 호중구감소증 및 백혈구감소증(보통 Grade 3-4)을 포함한 혈액학적 반응(71.4 %), 구역, 구토(보통 Grade 1-2)를 포함한 위장관 이상반응(60.6%) 또는 주사 부위 반응(77.1 %; 보통 Grade 1-2)이었다. ② 골수 아세포가 30%를 초과하는 65세 이상의 성인 AML 환자 AZA-AML-001의 아자시티딘 투여군 내에서 관찰된 가장 흔한 중대한 이상반응(≥ 10%)은 열성 호중구감소증(25.0%), 폐렴(20.3%), 발열(10.6%)이었다. 아자시티딘 투여군에서 덜 빈번하게 보고된 기타 중대한 이상반응은 폐혈증(5.1%), 빈혈(4.2%), 호중구감소성 패혈증(3.0%), 요로감염(3.0%), 혈소판감소증(2.5%), 호중구감소증(2.1%), 봉와직염(2.1%), 어지러움(2.1%) 및 호흡곤란(2.1%)이었다. 아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된(≥ 30%) 이상반응은 변비(41.9%), 구역(39.8%) 및 설사(36.9%)를 포함하는 위장관 이상반응(보통 Grade 1-2), 발열을 포함하는 전신 이상 및 투여 부위 상태(37.7%; 보통 Grade 1-2) 그리고 열성 호중구감소증(32.2%) 및 호중구감소증(30.1%)을 포함하는 혈액학적 이상반응(보통 Grade 3-4)이었다.	반응은 호중구감소성 패혈증(0.8%) 및 폐렴(2.5%)과 같은 감염(일부 치명적인 경과), 혈소판감소증(3.5%), 과민반응(0.25%) 및 출혈 이상반응(예, 뇌 출혈[0.5%], 위장관 출혈[0.8%] 및 두개내 출혈[0.5%])이었다. 아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된 이상반응은 혈소판감소증, 호중구감소증 및 백혈구감소증(보통 Grade 3-4)을 포함한 혈액학적 반응(71.4 %), 구역, 구토(보통 Grade 1-2)를 포함한 위장관 이상반응(60.6%) 또는 주사 부위 반응(77.1 %; 보통 Grade 1-2)이었다. ② 골수 아세포가 30%를 초과하는 65세 이상의 성인 AML 환자 AZA-AML-001의 아자시티딘 투여군 내에서 관찰된 가장 흔한 중대한 이상반응(≥ 10%)은 열성 호중구감소증(25.0%), 폐렴(20.3%), 발열(10.6%)이었다. 아자시티딘 투여군에서 덜 빈번하게 보고된 기타 중대한 이상반응은 폐혈증(5.1%), 빈혈(4.2%), 호중구감소성 패혈증(3.0%), 요로감염(3.0%), 혈소판감소증(2.5%), 호중구감소증(2.1%), 봉와직염(2.1%), 어지러움(2.1%) 및 호흡곤란(2.1%)이었다. 아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된(≥ 30%) 이상반응은 변비(41.9%), 구역(39.8%) 및 설사(36.9%)를 포함하는 위장관 이상반응(보통 Grade 1-2), 발열을 포함하는 전신 이상 및 투여 부위 상태(37.7%; 보통 Grade 1-2) 그리고 열성 호중구감소증(32.2%) 및 호중구감소증(30.1%)을 포함하는 혈액학적 이상반응(보통 Grade 3-4)이었다.	

<table>
<tr><th>항목</th><th>비다자주</th><th>신청사항</th><th>검토의견</th></tr>
<tr><td></td><td>(2) 이상반응 목록 표
아래 표 1은 MDS 및 AML의 주요 임상시험 및 시판후 조사에서 아자시티딘 투여와 관련된 이상반응을 포함한다.
빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드묾(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드묾(< 1/10,000); 알려지지 않음(자료에서 추정할 수 없음). 각 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시하였다. 아래 표에 주요 임상시험에서 이상반응을 빈도 내림차순으로 제시하였다.
표 1: 아자시티딘을 투여한 MDS 또는 AML 환자에서 보고된 이상약물반응(ADR)(임상시험 및 시판후 조사)
* = 드물게 치명적인 증례가 보고되었다.
<table><tr><th>신체기관계(SOC)</th><th>매우 흔함</th><th>흔함</th><th>흔하지 않음</th><th>드묾</th><th>알려지지 않음</th></tr><tr><td>감염</td><td>폐렴*(세균, 박테리아, 진균 포함), 비인두염</td><td>패혈증*(세균, 박테리아, 진균 포함), 호중구감소성 패혈증*, 기도 감염(상부</td><td></td><td></td><td>괴사근막염</td></tr></table></td><td>(2) 이상반응 목록 표
아래 표 1은 MDS 및 AML의 주요 임상시험 및 시판후 조사에서 아자시티딘 투여와 관련된 이상반응을 포함한다.
빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드묾(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드묾(< 1/10,000); 알려지지 않음(자료에서 추정할 수 없음). 각 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시하였다. 아래 표에 주요 임상시험에서 이상반응을 빈도 내림차순으로 제시하였다.
표 1: 아자시티딘을 투여한 MDS 또는 AML 환자에서 보고된 이상약물반응(ADR)(임상시험 및 시판후 조사)
* = 드물게 치명적인 증례가 보고되었다.
<table><tr><th>신체기관계(SOC)</th><th>매우 흔함</th><th>흔함</th><th>흔하지 않음</th><th>드묾</th><th>알려지지 않음</th></tr><tr><td>감염</td><td>폐렴*(세균, 박테리아, 진균 포함), 비인두염</td><td>패혈증*(세균, 박테리아, 진균 포함), 호중구감소성 패혈증*, 기도 감염(상부 및 기관</td><td></td><td></td><td>괴사근막염</td></tr></table></td><td></td></tr>
</table>

항목	비다자주						신청사항						검토의견
	기관지염 및 폐포요염), 감염, 직장게로봉와염, 염, 실염, 구강 진균감염, 염, 비강염, 인후염, 비염, 단순 포진, 피부 감염						기관지염 및 폐포요염), 감염, 직장게로봉와염, 염, 실염, 구강 진균감염, 염, 비강염, 인후염, 비염, 단순 포진, 피부 감염						
액프 혈및림계이상	구증수 혈소골 범감 *, 부전				열호구소 *, 중감증, 혈감증호구소백구소혈판소빈혈		구증수 혈소골 범감 *, 부전				열호구소 *, 중감증, 혈감증호구소백구소혈판소빈혈		
역이 면계상			민 과반응					민 과반응					
사영이 대및양상	탈수			양해후 종용증군	식, 욕퇴, 칼 거증식감저		탈수		양해후 종용증군		식, 욕퇴, 칼 거증식감저		

항목	비다자주					신청사항					검토의견
		류증 혈					증				
	정신 이상	불면 증	착란, 불안				불면 증	착란, 불안			
	신경 계이 상	어지 러움, 두통	두개내 출혈*, 실신, 졸림, 무기력				어지 러움, 두통	두개내 출혈*, 실신, 졸림, 무기력			
	눈이 상		눈 출결 혈, 막 출혈					눈 출결 혈, 막 출혈			
	혈관 이상		저 혈 압*, 고혈 압, 기저 립성 혈압, 종					저 혈 압*, 고혈 압, 기저 립성 혈압, 종			
	호흡, 부 호흡및 종동 격이 상	흡 호곤란, 출 비혈	흉막 삼운 출, 호 동성 흡곤 인후 란, 두 통증		간 질 폐 성 질환		흡 호곤란, 출 비혈	흉막 삼운 출, 호 동성 흡곤 인후 란, 두 통증		간 질 폐 성 질환	
	위장 관이 상	사, 토, 비, 역, 통 설구변구복 (상부 복불 편포 함)	위 장 관* 출 혈 (구 강 포 치 출 혈 출함), 질 출 구 혈, 내 염 치 은 혈, 출 소 화불량				사, 토, 비, 역, 통 설구변구복 (상부 복불 편포 함)	위 장 관* 출 혈 (구 강 포 치 출 혈 출함), 질 출 구 혈, 내 염 치 은 혈, 출 소 화불량			
	간 담 도 계 이 상			간 부*, 간 전 진 행					간 부*, 간 전 진 성 행 간		

항목	비다자주						신청사항						검토의견
	부 하직상 피및피조이	상혈, 양(전화 점출소감신포함), 발진, 반상 출혈	자반 , 모 , 드 러홍황발 탈두기, 반, 반성 진	성성중성부 저피 급열호구피병, 괴농증			부피조이 피및하직상	상혈, 양(전화 점출소감신포함), 발진, 반상 출혈	자반 , 모 , 드 러홍황발 탈두기, 반, 반성 진	성성중성부 저피 급열호구피병, 괴농증			
	골계 합직상 근격및결조이	절 , 골계증 통근격통 (등 , 뼈및지증 사통포함)	경근 육 련, 통 육				골계결조이 근격및합직상	절 , 골계증 통근격통 (등 , 뼈및지증 사통포함)	경근 육 련, 통 육				
	장 로상 신및요이		전 뇨, 크 티승 신 부 혈 *, 청 아 혈 상 레닌	세 관 신 뇨 증 산			장 요이 신및로상		전 뇨, 크 티승 신 부 혈 *, 청 아 혈 상 레닌	세 관 신 뇨 증 산			
	신상 여위태 전이및투부상	열 , 피 , 력 , 통 , 사위 반 , 사위 증 , 로무흉주부홍주부통 *,	멍 , 혈 경발소 , , 종 , 색 , 및주부권 화 , 감 , 진 , 양염변 절 혈 (결출사 위),	사 위사 주 사 부괴 (주 부위)			신상투부상 전이및여위태	열 , 피 , 력 , 통 , 사위 반 , 사위 증 , 사 발 *, 로무흉주부홍주부통	멍 , 혈 경발소 , , 종 , 색 , 및주부권 화 , 감 , 진 , 양염변 절 혈 (결출사 위),	사 위사 주 사 부괴 (주 부위)			

항목	비다자주	신청사항	검토의견

	주사부위반응(불특정)	태, 오한, 카테터 부위 출혈			
검사	체중감소				

(3) 선택된 이상반응

① 혈액학적 이상반응

아자시티딘 투여와 관련하여 가장 흔하게 보고된(≥ 10%) 혈액학적 이상반응은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 백혈구감소증이고, 보통 Grade 3 또는 4였다. 이들 이상반응의 발생 위험은 최초 2주기 동안 더 높고, 이후 혈액학적 기능이 회복된 환자에게 낮은 빈도로 발생한다. 대부분의 혈액학적 이상반응은 전혈구수를 통상적으로 모니터링 하고 다음 주기에서 아자시티딘 투여를 연기하며, 필요에 따라 호중구감소증은 예방적 항생제 및/또는 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법을 통해 관리하고 빈혈이나 혈소판감소증은 수혈을 통해 관리하였다.

② 감염

골수억제로 호중구감소증이 발생하고 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 호중구감소성 패혈증을 포함한 패혈증 및 폐렴 등 중대한 이상반응이 아자시티딘 투여 환자에서 보고되었고, 일부는 치명적인 경과를 나타냈다. 호중구감소증의 경우 항감염제와 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법으로 감염을 관리할 수 있다.

	부위반응(불특정)	한, 카테터 부위 출혈			
검사	체중감소				

(3) 선택된 이상반응

① 혈액학적 이상반응

아자시티딘 투여와 관련하여 가장 흔하게 보고된(≥ 10%) 혈액학적 이상반응은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 백혈구감소증이고, 보통 Grade 3 또는 4였다. 이들 이상반응의 발생 위험은 최초 2주기 동안 더 높고, 이후 혈액학적 기능이 회복된 환자에게 낮은 빈도로 발생한다. 대부분의 혈액학적 이상반응은 전혈구수를 통상적으로 모니터링 하고 다음 주기에서 아자시티딘 투여를 연기하며, 필요에 따라 호중구감소증은 예방적 항생제 및/또는 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법을 통해 관리하고 빈혈이나 혈소판감소증은 수혈을 통해 관리하였다.

② 감염

골수억제로 호중구감소증이 발생하고 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 호중구감소성 패혈증을 포함한 패혈증 및 폐렴 등 중대한 이상반응이 아자시티딘 투여 환자에서 보고되었고, 일부는 치명적인 경과를 나타냈다. 호중구감소증의 경우 항감염제와 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법으로 감염을 관리할 수 있다.

③ 출혈

출혈이 아자시티딘 투여 환자에서 발생할 수 있다. 위장관 출혈 및 두개내 출혈과 같은 중대한 이상반

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	③ 출혈 출혈이 아자시티딘 투여 환자에서 발생할 수 있다. 위장관 출혈 및 두개내 출혈과 같은 중대한 이상반응이 보고되었다. 환자, 특히 기존에 혈소판감소증이 있던 환자 또는 투여에 의해 혈소판감소증이 발생한 환자는 출혈의 징후 및 증상이 나타나는지 모니터링 해야 한다. ④ 과민증 아자시티딘 투여 환자에서 중대한 과민반응이 보고되었다. 아나필락시양 반응의 경우, 아자시티딘 투여를 즉시 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다. ⑤ 피부 및 피하조직 이상반응 대다수의 피부 및 피하 이상반응은 주사 부위에서 나타났다. 핵심 임상시험에서 이들 이상반응으로 인해 아자시티딘 투여를 중단하거나 아자시티딘의 용량을 감량한 경우는 없었다. 대다수의 이상반응은 최초 2주기에 발생하였고 이후 주기에서 감소하는 경향이 있었다. 주사 부위 발진/염증/소양감, 발진, 홍반 및 피부 병변과 같은 피하 이상반응은 항히스타민제, 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 같은 병용 의약품을 투여해야 할 수 있다. 이와 같은 피부 반응은 간혹 주사부위에서 발생하는 연조직 감염과 구별되어야 한다. 드물게 봉와직염 및 괴사 근막염을 포함한 연조직 감염이 사망을 초래하는 것이 시판 후 조사에서 보고되었다. 감염에 대한 관리는 '② 감염'항을 참고한다. ⑥ 위장관 이상반응 아자시티딘 투여와 관련되어 가장 흔히 보고된 위장	응이 보고되었다. 환자, 특히 기존에 혈소판감소증이 있던 환자 또는 투여에 의해 혈소판감소증이 발생한 환자는 출혈의 징후 및 증상이 나타나는지 모니터링 해야 한다. ④ 과민증 아자시티딘 투여 환자에서 중대한 과민반응이 보고되었다. 아나필락시양 반응의 경우, 아자시티딘 투여를 즉시 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다. ⑤ 피부 및 피하조직 이상반응 대다수의 피부 및 피하 이상반응은 주사 부위에서 나타났다. 핵심 임상시험에서 이들 이상반응으로 인해 아자시티딘 투여를 중단하거나 아자시티딘의 용량을 감량한 경우는 없었다. 대다수의 이상반응은 최초 2주기에 발생하였고 이후 주기에서 감소하는 경향이 있었다. 주사 부위 발진/염증/소양감, 발진, 홍반 및 피부 병변과 같은 피하 이상반응은 항히스타민제, 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 같은 병용 의약품을 투여해야 할 수 있다. 이와 같은 피부 반응은 간혹 주사부위에서 발생하는 연조직 감염과 구별되어야 한다. 드물게 봉와직염 및 괴사 근막염을 포함한 연조직 감염이 사망을 초래하는 것이 시판 후 조사에서 보고되었다. 감염에 대한 관리는 '② 감염'항을 참고한다. ⑥ 위장관 이상반응 아자시티딘 투여와 관련되어 가장 흔히 보고된 위장관 이상반응은 변비, 설사, 구역 및 구토였다. 이들 이상반응은 구역 및 구토는 항구토제, 설사는 지사제, 변비는 완하제로 대증요법을 사용하였다.	

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	관 이상반응은 변비, 설사, 구역 및 구토였다. 이들 이상반응은 구역 및 구토는 항구토제, 설사는 지사제, 변비는 완하제로 대증요법을 사용하였다. ⑦ 신장 이상반응 아자시티딘 투여 환자에서 혈청 크레아티닌의 상승 및 혈뇨부터 신세뇨관성 산증, 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 보고되었다. ⑧ 간 이상반응 전이성 질환에 의한 광범위한 종양 부담이 있는 환자가 아자시티딘 투여 중 간부전, 진행성 간성 혼수 및 사망을 경험한 것으로 보고되었다. ⑨ 심장 사건 심혈관계 또는 폐 질환 병력이 있는 환자의 등록이 허용된 임상시험에서 얻은 데이터에 따르면 아자시티딘을 투여한 새로 진단된 AML 환자에서 통계적으로 유의한 심장 사건의 증가가 관찰되었다. 5) 이 약의 피하 또는 정맥투여 임상 연구에서, 5% 미만 발생한 중대한 이상반응 (표 1 에 기술되지 않은 것)은 다음과 같다. (1) 혈액과 임파계 : 무과립구증, 골수기능 억제, 범혈구감소증, 비장비대 (2) 심혈관계 : 심방세동, 심장부전, 울혈성 심부전, 심호흡정지, 울혈성심근병증 (3) 위장관계 : 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위 농양 (4) 전신질환과 투여부위 상태 : 카테터부위 출혈, 전신적 건강 악화, 전신염증반응 증후군	⑦ 신장 이상반응 아자시티딘 투여 환자에서 혈청 크레아티닌의 상승 및 혈뇨부터 신세뇨관성 산증, 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 보고되었다. ⑧ 간 이상반응 전이성 질환에 의한 광범위한 종양 부담이 있는 환자가 아자시티딘 투여 중 간부전, 진행성 간성 혼수 및 사망을 경험한 것으로 보고되었다. ⑨ 심장 사건 심혈관계 또는 폐 질환 병력이 있는 환자의 등록이 허용된 임상시험에서 얻은 데이터에 따르면 아자시티딘을 투여한 새로 진단된 AML 환자에서 통계적으로 유의한 심장 사건의 증가가 관찰되었다. 5) 이 약의 피하 또는 정맥투여 임상 연구에서, 5% 미만 발생한 중대한 이상반응 (표 1 에 기술되지 않은 것)은 다음과 같다. (1) 혈액과 임파계 : 무과립구증, 골수기능 억제, 범혈구감소증, 비장비대 (2) 심혈관계 : 심방세동, 심장부전, 울혈성 심부전, 심호흡정지, 울혈성심근병증 (3) 위장관계 : 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위 농양 (4) 전신질환과 투여부위 상태 : 카테터부위 출혈, 전신적 건강 악화, 전신염증반응 증후군 (5) 간담즙계 : 담낭염 (6) 면역계 : 아나필락틱 쇽, 과민증 (7) 감염 : 농양 사지, 세균 감염, 연조직염, 효모균	

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	(5) 간담즙계 : 담낭염 (6) 면역계 : 아나필락틱 쇽, 과민증 (7) 감염 : 농양 사지, 세균 감염, 연조직염, 효모균증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 호중구감소성 패혈증, 인두 연쇄구균 감염, 클레브시엘라 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 톡소플라스마증 (8) 대사 작용과 영양 장애 : 탈수증 (9) 근육골격과 결합조직 장애 : 뼈 통증의 악화, 근육의 약화, 목의 통증 (10) 양성/악성/불특정 신생물 : 피부백혈병 (11) 신경계 : 뇌출혈, 경련, 두개골 내출혈 (12) 안과계 : 안구출혈 (13) 신장 및 비뇨기계 : 허리통증, 신부전 (14) 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 : 객혈, 폐침윤, 폐렴, 호흡기질환 (15) 피부와 피하 조직장애 : 괴저성농피증, 소양성 발진, 피부경화 (16) 외과적 및 의료시술 : 담낭 절제 (17) 혈관 질환 : 기립성저혈압 6) 시판 후 경험 외국에서 이 약의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응들이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다: 간질성 폐질환, 종양용해증후군, 주사부위 괴사, 스위트증후군(급성 열성 호중구성 피부증), 괴	증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 호중구감소성 패혈증, 인두 연쇄구균 감염, 클레브시엘라 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 톡소플라스마증 (8) 대사 작용과 영양 장애 : 탈수증 (9) 근육골격과 결합조직 장애 : 뼈 통증의 악화, 근육의 약화, 목의 통증 (10) 양성/악성/불특정 신생물 : 피부백혈병 (11) 신경계 : 뇌출혈, 경련, 두개골 내출혈 (12) 안과계 : 안구출혈 (13) 신장 및 비뇨기계 : 허리통증, 신부전 (14) 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 : 객혈, 폐침윤, 폐렴, 호흡기질환 (15) 피부와 피하 조직장애 : 괴저성농피증, 소양성 발진, 피부경화 (16) 외과적 및 의료시술 : 담낭 절제 (17) 혈관 질환 : 기립성저혈압 6) 시판 후 경험 외국에서 이 약의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응들이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다: 간질성 폐질환, 종양용해증후군, 주사부위 괴사, 스위트증후군(급성 열성 호중구성 피부증), 괴저농피증.	

항목	비다자주	신청사항	검토의견

저농피증.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 511명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 87.67%(448/511명, 총 2,750건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 34.44%(176/511명, 313건)	중대한 약물이상반응 14.29%(73/511명, 112건)
흔하게 ≥ 1% 이고 < 10%	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증, 호중구감소증	발열성호중구감소증, 호중구감소증
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia), 진균성폐렴, 패혈성 쇼크	폐렴(pneumonia)
	전신장애 및 투여부위상태	발열	발열
흔하지 않게	위장관계 장애	혈변, 대장염, 공장궤양, 구강출혈, 구토, 기계적장폐색증, 복통, 상복부통,	혈변, 공장궤양, 소장궤양 출혈, 십이지장염, 작은창자큰창자염, 하복부

항목	비다자주				신청사항	검토의견
	≥ 0.1 % 이고 < 1 %		상부위장관출혈, 설사, 소장궤양출혈, 십이지장염, 오심, 잇몸출혈, 작은창자큰창자염, 직장궤양, 직장통, 창자꼬임, 토혈, 하복부통, 허혈성대장염	통		
		전신장애 및 투여부위상태	무기력, 급사, 말초부종, 사망, 오한, 피로	무기력, 사망, 피로		
		감염 및 침습	연조직염, 패혈증, 편도염, 요로감염, 인플루엔자, 게실염, 상기도감염, 항문농양, B형간염, 감염성대장염, 급성신우신염, 기관지폐성아스페르길루스증, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 대상포진, 리케차증, 세균성폐렴, 아스페	패혈증, 기관지폐성아스페르길루스증, 게실염, 세균성폐렴, 위막성대장염, 패혈성쇼크, 항문농양		

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴, 연조직감염, 위막성대장염, 인두염, 진균성패혈증, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 폐렴(pneumonitis), 피부감염		
		피부 및 피하조직 장애	소양증, 급성발열성호중구성피부병, 약물발진, 자색반, 점상출혈, 지방층염	소양증, 약물발진	
		호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 간질성폐질환, 기침, 기흉, 부비동낭종, 폐부종, 폐색전증, 폐포출혈, 흉막삼출, 흡인성폐렴	호흡곤란	
		혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈	
		근골격계 및 결합	등통증, 골괴사, 근육통, 근육출	사지통증	

항목	비다자주			신청사항	검토의견
	조직 장애	혈, 사지통증, 횡문근융해			
	신경계 장애	두개강내출혈, 두통, 실신, 현기증, 뇌경색, 뇌출혈, 목동맥 협착, 발작	-		
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 대사산증	대사산증		
	조사	CRP증가, 혈소판수감소, 혈중 크레아티닌증가, 호중구수감소	호중구수감소		
	신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 혈뇨	질소혈증, 혈뇨		
	혈관 장애	저혈압, 정맥염, 출혈성경색	저혈압		
	손상, 중독 및 치료중 합병증	경막밑출혈, 경막밑혈종, 교통사고, 대퇴골골절, 시술후출혈, 안구타박상, 열성비용혈성수혈반응, 척추압박골절	-		
	시각 장	백내장, 시력감	-		

항목	비다자주	신청사항	검토의견

	애	소	
	심장 장애	심장부전, 심장 정지	-
	간 담 도 장애	담관염	-
	신 생 물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종, 골수이형성증후군	-

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 이상사례 49.12%(251/511명, 508건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.33%(63/511명, 97건)
흔하게 ≥ 1% 이고 < 10%	조사	ALT증가, AST증가, CRP증가, 혈청페리틴증가, 혈중빌리루빈증가	ALT증가, AST증가
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia)*, 대상포진, 패혈성쇼크*	폐렴(pneumonia)
	대 사	고칼륨혈증, 경	-

항목	비다자주			신청사항	검토의견
		및 영양 장애	구섭취감소		
		귀 및 미로 장애	귀울림	-	
		전신장애 및 투여부위 상태	흉부불편감	-	
		혈관 장애	정맥염	-	
	흔하지 않게 ≥0.% 이고 <%	위장관계 장애	직장통, 치통, 입궤양, 위식도 역류질환, 구강 건조, 대장염, 설염, 잇몸부기, 치아불편감, 항문열창, 공장궤양, 기계적장폐색증, 변실금, 소장궤양출혈, 십이지장염, 아프타궤양, 역류, 열공탈장, 위염, 위장장애, 입술궤양, 잇몸궤양, 작은창자큰창자	설염, 입궤양, 직장통, 공장궤양, 소장궤양출혈, 십이지장염, 위식도 역류질환, 위염, 잇몸궤양, 작은창자큰창자염		

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			염, 점액변, 직장궤양, 직장항문불편감, 창자꼬임, 충치, 치주질환, 치질출혈, 태설, 토혈*, 허혈성대장염, 혀건조, 혀변색, 혀출혈, 혀통증		
		전신장애 및 투여부위 상태	얼굴부종, 열감, 전신부종, 급사, 독감유사증후, 사망*	열감, 사망, 전신부종	
		감염 및 침습	편도염, 구강칸디다증, 위막성대장염, 인플루엔자, 치은염, 맥립종, 진균성폐렴*, 치아농양, 아스페르길루스감염, 치주염, 패혈증, B형간염, 감염성공막염, 감염성대장염, 급성신우신염, 급성중이염, 기관지폐성아스페르길루스	대상포진, 기관지폐성 아스페르길루스증, 위막성대장염, 치아농양, 패혈성쇼크, 패혈증, 후두염	

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			증, 뉴모시스티스지로베시폐렴*, 리케차증, 만성중이염, 바이러스성위장염, 방광염, 세기관지염, 아스페르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴*, 잠복매독, 진균성패혈증*, 진드기피부염, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 피부감염, 후두덮개염, 후두염		
	피부 및 피하조직 장애	자색반, 수포, 접촉성피부염, 지루성피부염, 얼굴부기, 건조습진, 노인자색반, 여드름, 지방층염, 혈수포	여드름, 자색반, 지루성피부염		
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	발성장애, 폐부종, 재채기, 기흉, 딸꾹질, 만성폐쇄성폐질환,	발성장애, 인두출혈		

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			부비동낭종, 빈호흡, 인두출혈, 코폴립, 폐렴(pneumonitis)*, 폐색전증, 폐포출혈		
		혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증*, 혈소판증가증	발열성호중구감소증, 혈소판증가증	
		근골격계 및 결합조직 장애	골관절염, 옆구리통증, 건염, 악관절증, 골괴사, 결정성관절병증, 골다공증, 관절경직, 관절부기, 근골격경직, 윤활낭염, 척추협착, 회전근개증후군, 횡문근융해	관절경직, 관절부기, 옆구리통증	
		신경계 장애	감각저하, 지각이상, 말초신경병증, 감각이상, 두개강내출혈*, 떨림, 말더듬증, 과다수면, 뇌경색, 뇌출혈*, 뇌혈관협착, 목동	떨림, 말초신경병증, 안면마비, 신경통	

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			맥협착, 발작, 신경뿌리병증, 신경통, 안면마비, 좌골신경통, 치매		
		대사 및 영양 장애	저인산혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저혈당증, 고혈당증, 당뇨, 철분과다, 통풍, 헤모시데린증, 내당능부전, 다음증, 대사산증, 산증, 저나트륨혈증, 저알부민혈증	경구섭취감소, 대사산증, 산증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 철분과다	
		조사	ALP증가, 소변량감소, 체중증가, 아밀라아제증가, 지질분해효소증가, 헬리코박터균검사양성, 혈당증가, 혈중삼투질농도감소, 혈중요소증가, 흉부X-ray검사이상	혈중빌리루빈증가, ALP증가, CRP증가, 소변량감소, 흉부X-ray검사이상	

항목	비다자주			신청사항	검토의견
		정신 장애	물질유발정신장애, 섬망, 정신상태변화,	물질유발정신장애	
		신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 빈뇨증, 요실금, 요저류, 과다긴장방광, 단백뇨, 무뇨, 신장결석증, 야뇨, 핍뇨, 헤모시데린뇨	질소혈증, 요실금, 과다긴장방광	
		혈관 장애	베체트병, 얼굴홍조, 출혈성경색, 혈관염, 혈전정맥염, 표면혈전정맥염, 홍조	정맥염	
		손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 피부찰과상, 경막밑혈종 교통사고, 대퇴골골절, 모발손상, 시술후타박상, 안구타박상, 압박골절, 항문상처	척추압박골절	
		시각 장애	안구건조, 백내장, 시야흐림, 노안, 눈꺼풀기능장애, 망막장애, 시력감소,	안구건조	

항목	비다자주			신청사항	검토의견
			안구자극		
		심장 장애	두근거림, 서맥, 심장부전*, 심장비대, 심장정지*, 심장확장성기능장애		
		귀 및 미로 장애	개방성귀인두관, 귀불편감	귀울림	
		간 담 도 장애	간기능이상, 간독성, 간질환, 고빌리루빈혈증, 담관염, 담석증, 독성간염	독성간염	
		생 식 계 및 유방 장애	양성전립선비대증, 외음질통증, 유두통증, 자궁내막신생물, 질출혈	자궁내막신생물, 질출혈	
		내 분 비 장애	부신기능부전, 이차성부신피질기능부전, 저알도스테론증	-	
		신 생 물 양 성 , 악성 및 상 세 불 명(낭종 및 용종	간세포암종, 담관암	-	

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	포함) * 예상되는 이상사례의 종류이나 사망초래건으로 예상하지 못한 이상사례로 구분됨 (토혈 1건, 사망 1건, 폐렴(Pneumonia) 13건, 진균성 폐렴 3건, 패혈성쇼크 6건, 패혈증 2건, 뉴모시스티스지로베시폐렴 1건, 연쇄상구균성 폐렴 1건, 진균성 패혈증 1건, 폐렴(Pneumonitis) 1건, 발열성 호중구감소증 2건, 두개강내출혈 2건, 뇌출혈 1건, 심장부전 1건, 심장정지 1건)		
	5. 일반적 주의 1) 이 약 치료는 빈혈, 호중구 감소증과 혈소판감소증과 관련이 있다. 전혈구수는 반응과 독성에 대한 모니터를 위해서 반드시 측정되어야 하나, 각 투여주기에 앞서서 진행되어야 한다. 첫번째 치료주기에 추천된 용량의 투여 후, 그 이후의 치료주기에서의 투여량은 용법 용량항에 기재되어 있는 최저수치와 혈액학적 반응에 따라 감량하거나 지연시켜야 한다. 2) 간화학수치와 혈청 크레아티닌은 치료 시작 전에 반드시 검사하여야 한다. 3) 간 및 신장애를 수반한 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성에 대한 연구는 없다. 4) 아자시티딘은 기존의 중증 간 장애 환자에게는 간독성 유발 가능성이 있으므로 간 질환이 있는 환자에게는 미리 경고하여야 한다. 전이 질환으로 인한 광범위한 종양을 가지고 있는 환자에게 있어서, 특히 기본 알부민이 30g/L이하인 환자들에게 있어서는, 아자시티딘 치료 도중에 진행성 간성혼수나 사망이 드물게 보고되었다. 아자시티딘은 진행성 악성 간종양을 가지고 있는 환자에게는 금지된다. 5) 비-골수 이형성 증후군 상태에서 아자시티딘 정	5. 일반적 주의 1) 이 약 치료는 빈혈, 호중구 감소증과 혈소판감소증과 관련이 있다. 전혈구수는 반응과 독성에 대한 모니터를 위해서 반드시 측정되어야 하나, 각 투여주기에 앞서서 진행되어야 한다. 첫번째 치료주기에 추천된 용량의 투여 후, 그 이후의 치료주기에서의 투여량은 용법 용량항에 기재되어 있는 최저수치와 혈액학적 반응에 따라 감량하거나 지연시켜야 한다. 2) 간화학수치와 혈청 크레아티닌은 치료 시작 전에 반드시 검사하여야 한다. 3) 간 및 신장애를 수반한 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성에 대한 연구는 없다. 4) 아자시티딘은 기존의 중증 간 장애 환자에게는 간독성 유발 가능성이 있으므로 간 질환이 있는 환자에게는 미리 경고하여야 한다. 전이 질환으로 인한 광범위한 종양을 가지고 있는 환자에게 있어서, 특히 기본 알부민이 30g/L이하인 환자들에게 있어서는, 아자시티딘 치료 도중에 진행성 간성혼수나 사망이 드물게 보고되었다. 아자시티딘은 진행성 악성 간종양을 가지고 있는 환자에게는 금지된다. 5) 비-골수 이형성 증후군 상태에서 아자시티딘 정	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	맥주사와 다른 화학 요법제를 병행한 환자들에서 혈청 크레아티닌의 상승부터 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 드물게 보고되었다. 덧붙여, 아자시티딘, etoposide와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 5명의 환자에게서, 알칼리뇨, 저칼륨증(혈청 칼륨이 3mEq/L 이하)과 함께 혈청 중탄산염이 20 mEq/L이하로 떨어지는 증상으로 정의되는 신세관산증이 발생하였다. 만약 알 수 없는 혈청 중탄산염 의 20mEq/L 이하나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생된다면 용법 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 한다. 환자는 다뇨증 및 무뇨증이 있는 경우 즉시 의료진에게 보고하도록 해야 한다. 6) 신장애 환자들은 아자시티딘과 그것의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어져야 한다. 7) 중증의 울혈성 심부전, 임상적으로 불안정한 심장 질환 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자는 허가용 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001 및 AZA-AML-001)에서 제외되었으므로 이들 환자에서 아자시티딘의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 심혈관계 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상시험의 최근 자료에서 아자시티딘 투여 시 심장 사건의 발생률을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 이들 환자에게 아자시티딘 처방 시 주의해야 한다. 투여 전과 투여 중의 심폐 평가가 고려되어야 한다. 8) 치명적인 사례를 포함하여, 비다자를 투여한 환자	맥주사와 다른 화학 요법제를 병행한 환자들에서 혈청 크레아티닌의 상승부터 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 드물게 보고되었다. 덧붙여, 아자시티딘, etoposide와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 5명의 환자에게서, 알칼리뇨, 저칼륨증(혈청 칼륨이 3mEq/L 이하)과 함께 혈청 중탄산염이 20 mEq/L이하로 떨어지는 증상으로 정의되는 신세관산증이 발생하였다. 만약 알 수 없는 혈청 중탄산염 의 20mEq/L 이하나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생된다면 용법 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 한다. 환자는 다뇨증 및 무뇨증이 있는 경우 즉시 의료진에게 보고하도록 해야 한다. 6) 신장애 환자들은 아자시티딘과 그것의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어져야 한다. 7) 중증의 울혈성 심부전, 임상적으로 불안정한 심장 질환 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자는 허가용 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001 및 AZA-AML-001)에서 제외되었으므로 이들 환자에서 아자시티딘의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 심혈관계 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상시험의 최근 자료에서 아자시티딘 투여 시 심장 사건의 발생률을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 이들 환자에게 아자시티딘 처방 시 주의해야 한다. 투여 전과 투여 중의 심폐 평가가 고려되어야 한다. 8) 치명적인 사례를 포함하여, 이 약을 투여한 환자	

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	에서 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자에 대한 비다자 투여를 중단하고 신속히 적절한 치료를 시작하여야 한다. 9) 치료 전 종양 부하(tumour burden)가 높았던 환자의 경우 종양용해증후군의 위험이 있으므로 이와 같은 환자는 면밀하게 관찰하여 적절한 예방조치가 필요하다. 10) 필터를 사용하여 현탁액을 주사시, 특히 무균필터와 같이 직경이 작은 필터를 사용하는 경우, 경우에 따라 투여되는 주성분의 양이 현저히 감소되어 환자 치료에 요구되는 처방 용량을 투여 받지 못 할 수 있다. 따라서 동 현탁주사액에 필터, 필터포함 어뎁터, 필터 포함 스파이크 또는 필터 포함 폐쇄장치를 사용하지 않아야 한다.	에서 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자에 대한 이 약의 투여를 중단하고 신속히 적절한 치료를 시작하여야 한다. 9) 치료 전 종양 부하(tumour burden)가 높았던 환자의 경우 종양용해증후군의 위험이 있으므로 이와 같은 환자는 면밀하게 관찰하여 적절한 예방조치가 필요하다. 10) 필터를 사용하여 현탁액을 주사시, 특히 무균필터와 같이 직경이 작은 필터를 사용하는 경우, 경우에 따라 투여되는 주성분의 양이 현저히 감소되어 환자 치료에 요구되는 처방 용량을 투여 받지 못 할 수 있다. 따라서 동 현탁주사액에 필터, 필터포함 어뎁터, 필터 포함 스파이크 또는 필터 포함 폐쇄장치를 사용하지 않아야 한다.	
	6. 상호작용 1) 이 약과 다른 약물간의 상호 작용에 대한 임상연구는 수행되지 않았다. 2) 아자시티딘을 사람 간 분획에서 배양한 시험관내 연구에서, 아자시티딘은 간에서 대사된다는 것을 알 수 있었다. 마이크로좀 효소 저해제나 유도제에 의해 아자시티딘 대사 영향과 관련된 연구는 수행된 바 없다. 3) 아자시티딘의 시토크롬 P450(CYP) 효소 억제 가능성에 대해서도 알려진 바 없다. 4) 사람 간세포 배양 시험관 내 연구에서, 농도 1.0 μM에서 100 μM 사이에 있는 아자시티딘은 CYP 1A2, 2C19나 3A4/5를 유도하지 않았다.	6. 상호작용 1) 이 약과 다른 약물간의 상호 작용에 대한 임상연구는 수행되지 않았다. 2) 아자시티딘을 사람 간 분획에서 배양한 시험관내 연구에서, 아자시티딘은 간에서 대사된다는 것을 알 수 있었다. 마이크로좀 효소 저해제나 유도제에 의해 아자시티딘 대사 영향과 관련된 연구는 수행된 바 없다. 3) 아자시티딘의 시토크롬 P450(CYP) 효소 억제 가능성에 대해서도 알려진 바 없다. 4) 사람 간세포 배양 시험관 내 연구에서, 농도 1.0 μM에서 100 μM 사이에 있는 아자시티딘은 CYP 1A2, 2C19나 3A4/5를 유도하지 않았다.	적합
	7. 임부에 대한 투여 1) 이 약은 임산부에게 투여시 최기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있다.	7. 임부에 대한 투여 1) 이 약은 임산부에게 투여시 최기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있다.	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	2) 마우스에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10일째 되는 날에 6mg/m2단회 복강내 주사(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임) 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 비율이 44%였다. 임신 한 후 15일 이내에 아자시티딘 투여량 3-12mg/m2(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 4-16%임)로 뇌의 발달 장애가 나타났다. 랫드에서, 아자시티딘은 임신 4-8일째에 복강내 투여로 6mg/m2(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임)을 투여할 때 명백한 배아 독성이 나타났으나, 착상 시기(임신 1-3일)에는 태아에 아무런 이상반응이 없었다. 임신 9, 10, 11, 12일째에 아자시티딘 1일 3-12 mg/m2단회 복강내 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였다. 이 연구에서 아자시티딘을 임신 9일과 10일째에, 3-12mg/m2를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였다. 임신 9일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동종배 생존율이 9%까지 줄어들었다. 치명적인 기형은 다음과 같다 : 중추신경계기형(뇌탈출/뇌헤르니아), 사지기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 핍지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽파열, 부종 및 늑골 기형)	2) 마우스에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10일째 되는 날에 6mg/m2단회 복강내 주사(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임) 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 비율이 44%였다. 임신 한 후 15일 이내에 아자시티딘 투여량 3-12mg/m2(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 4-16%임)로 뇌의 발달 장애가 나타났다. 랫드에서, 아자시티딘은 임신 4-8일째에 복강내 투여로 6mg/m2(mg/m2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임)을 투여할 때 명백한 배아 독성이 나타났으나, 착상 시기(임신 1-3일)에는 태아에 아무런 이상반응이 없었다. 임신 9, 10, 11, 12일째에 아자시티딘 1일 3-12 mg/m2단회 복강내 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였다. 이 연구에서 아자시티딘을 임신 9일과 10일째에, 3-12mg/m2를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였다. 임신 9일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동종배 생존율이 9%까지 줄어들었다. 치명적인 기형은 다음과 같다 : 중추신경계기형(뇌탈출/뇌헤르니아), 사지기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 핍지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽파열, 부종 및 늑골 기형)	
	8. 수유부에 대한 투여 1) 아자시티딘이나 그 대사체가 모유에서 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없다. 2) 동물 실험결과 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응에 대해 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하지 않는다.	8. 수유부에 대한 투여 1) 아자시티딘이나 그 대사체가 모유에서 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없다. 2) 동물 실험결과 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응에 대해 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하지 않는다.	적합
	9. 소아에 대한 투여 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.	9. 소아에 대한 투여 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	10. 고령자에 대한 투여 1) 아자시티딘으로 실시한 임상시험 1, 2, 3의 총 환자 중 62%가 65세 이상이었고, 21%가 75세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 사이에서의 효능 차이는 발견된 바 없다. 또한 65세 이상 환자와 젊은 환자들을 비교하였을 때, 이상반응의 빈도에서도 차이점이 발견되지 않았다. 임상시험 4에 참여한 179명의 환자 중 68%가 65세 이상이었으며, 21%가 75세 이상이었다. 65세 이상 피험자의 생존 데이터는 전체 생존 데이터와 일관성을 보였다. 대부분의 이상반응은 65세 미만과 65세 이상 간에 그 빈도가 비슷하였다. 2) 아자시티딘과 대사체는 신장으로 배설되므로, 이 약에 관한 독성 반응의 위험은 신기능에 장애가 있는 환자들에게 크게 나타난다. 고령일수록 신기능이 저하될 가능성이 크기 때문에 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있다.	10. 고령자에 대한 투여 1) 아자시티딘으로 실시한 임상시험 1, 2, 3의 총 환자 중 62%가 65세 이상이었고, 21%가 75세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 사이에서의 효능 차이는 발견된 바 없다. 또한 65세 이상 환자와 젊은 환자들을 비교하였을 때, 이상반응의 빈도에서도 차이점이 발견되지 않았다. 임상시험 4에 참여한 179명의 환자 중 68%가 65세 이상이었으며, 21%가 75세 이상이었다. 65세 이상 피험자의 생존 데이터는 전체 생존 데이터와 일관성을 보였다. 대부분의 이상반응은 65세 미만과 65세 이상 간에 그 빈도가 비슷하였다. 2) 아자시티딘과 대사체는 신장으로 배설되므로, 이 약에 관한 독성 반응의 위험은 신기능에 장애가 있는 환자들에게 크게 나타난다. 고령일수록 신기능이 저하될 가능성이 크기 때문에 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있다.	적합
	11. 운전이나 기계 작동에 대한 영향 치료하는 동안에 어지러움증과 이상반응을 경험하였다면, 운전하거나 기계를 작동 하지 말 것	11. 운전이나 기계 작동에 대한 영향 치료하는 동안에 어지러움증과 이상반응을 경험하였다면, 운전하거나 기계를 작동 하지 말 것	적합
	12. 과량투여시의 처치 1) 이 약 과량투여에 있어 특정 해독제는 알려진 바 없다. 2) 임상시험 시행 도중 이 약의 과량투여가 1례 보고 되었다. 환자는 초기 투여량으로 권장되어진 것보다 거의 4배가 되는 약 290mg/m2의 약을 단회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역, 구토를 경험하였다. 이 반응은 후유증 없이 해결되었고 적정 투여는 그 다음날로부터 다시 시작되었다.	12. 과량투여시의 처치 1) 이 약 과량투여에 있어 특정 해독제는 알려진 바 없다. 2) 임상시험 시행 도중 이 약의 과량투여가 1례 보고 되었다. 환자는 초기 투여량으로 권장되어진 것보다 거의 4배가 되는 약 290mg/m2의 약을 단회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역, 구토를 경험하였다. 이 반응은 후유증 없이 해결되었고 적정 투여는 그 다음날로부터 다시 시작되었다.	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	3) 과량투여의 경우, 환자는 적절한 혈구수인지 모니터하고 필요하다면 보존적 치료를 받아야한다.	3) 과량투여의 경우, 환자는 적절한 혈구수인지 모니터하고 필요하다면 보존적 치료를 받아야한다.	
	13. 적용상의 주의 1) 이 약의 조제 ① 다른 강력한 세포독성 약물처럼 이 약은 세포 독성이 있는 약물이고 비다자 현탁액을 취급하고 조제할 때는 주의하여야 한다. ② 만약 조제한 비다자가 피부에 닿으면 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 점막에 닿으면 물로 완전하게 씻어내야 한다. ③ 피하주사를 위한 조제 : 무균상태에서 4mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 희석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 한다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3번 병을 거꾸로 하여 흔들어야 한다. 현탁액은 탁할 것이다. 현탁액은 25mg/mL의 아자시티딘을 포함한다. i) 즉시 투여를 위한 조제 : 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 25°C 이하 실온에서 1시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1시간 내에는 투여되어야 한다. ii) 지연 투여를 위한 조제 : 조제한 현탁액은 실린지로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있다. 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 조제 후 반드시 즉각 냉장되어져야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 투여 전 30분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만든다.	13. 적용상의 주의 1) 이 약의 조제 ① 다른 강력한 세포독성 약물처럼 이 약은 세포 독성이 있는 약물이고 이 현탁액을 취급하고 조제할 때는 주의하여야 한다. ② 만약 조제한 이 약이 피부에 닿으면 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 점막에 닿으면 물로 완전하게 씻어내야 한다. ③ 피하주사를 위한 조제 : 무균상태에서 6mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 희석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 한다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3번 병을 거꾸로 하여 흔들어야 한다. 현탁액은 탁할 것이다. 현탁액은 25mg/mL의 아자시티딘을 포함한다. i) 즉시 투여를 위한 조제 : 6mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 25°C 이하 실온에서 1시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1시간 내에는 투여되어야 한다. ii) 지연 투여를 위한 조제 : 조제한 현탁액은 실린지로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있다. 6mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 조제 후 반드시 즉각 냉장되어져야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 투여 전 30분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만든다.	

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	iii) 균일한 현탁액을 공급하기 위해서, 주입 전 실린지의 내용물은 30초 동안 손바닥 사이에서 실린지를 천천히 돌리고 2-3번 실린지를 뒤집어서 재현탁시켜야 한다. ④ 정맥주사를 위한 조제 : 무균상태에서 10mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 모든 고체가 용해될 때까지 바이알을 강하게 흔들어야 한다. 조제된 용액은 투명할 것이며, 10mg/mL의 아자시티딘을 포함한다. 용액에 입자나 변색이 없는지 육안으로 확인해보아야 한다. 조제한 희석용액을 필요한 양만큼 뽑아 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 50-100mL 주입백(infusion bag)에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주입 한다. 조제한 희석용액을 25°C 이하 실온에 보관할 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를 마쳐야 한다. 이 약은 5% 덱스트로오스 용액, 헤스판 및 중탄산염 함유 용액 중에서 불안정하므로, 이들 용액과 이 약의 혼합은 피하도록 한다.	iii) 균일한 현탁액을 공급하기 위해서, 주입 전 실린지의 내용물은 30초 동안 손바닥 사이에서 실린지를 천천히 돌리고 2-3번 실린지를 뒤집어서 재현탁시켜야 한다. ④ 정맥주사를 위한 조제 : 무균상태에서 15mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 모든 고체가 용해될 때까지 바이알을 강하게 흔들어야 한다. 조제된 용액은 투명할 것이며, 10mg/mL의 아자시티딘을 포함한다. 용액에 입자나 변색이 없는지 육안으로 확인해보아야 한다. 조제한 희석용액을 필요한 양만큼 뽑아 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 50-100mL 주입백(infusion bag)에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주입 한다. 조제한 희석용액을 25°C 이하 실온에 보관할 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를 마쳐야 한다. 이 약은 5% 덱스트로오스 용액, 헤스판 및 중탄산염 함유 용액 중에서 불안정하므로, 이들 용액과 이 약의 혼합은 피하도록 한다.	
	14. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 실온에서 조제되지 않은 바이알로 보관할 것 2) 피하주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 1시간 동안은 보관될 수 있다. 조제 후 1시간 이내에 환자에게 투여하지 않을 경우에는 조제 직후 2~8℃에 보관하여야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 3) 정맥주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 보관될 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를	14. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 실온에서 조제되지 않은 바이알로 보관할 것 2) 피하주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 1시간 동안은 보관될 수 있다. 조제 후 1시간 이내에 환자에게 투여하지 않을 경우에는 조제 직후 2~8℃에 보관하여야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 3) 정맥주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 보관될 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를	- 기시 검토사항임

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	마쳐야 한다. 4) 이 약은 1회만 사용될 수 있으며 어떠한 보존제도 들어있지 않다. 각 바이알의 남은 내용물은 보관하거나 다시 투여하지 않으며, 처분되어야 한다. 항암제의 적절한 취급과 처리 과정이 적용되어야 한다. 5) 사용기한이 지나면 사용하지 말 것 6) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것	마쳐야 한다. 4) 이 약은 1회만 사용될 수 있으며 어떠한 보존제도 들어있지 않다. 각 바이알의 남은 내용물은 보관하거나 다시 투여하지 않으며, 처분되어야 한다. 항암제의 적절한 취급과 처리 과정이 적용되어야 한다. 5) 사용기한이 지나면 사용하지 말 것 6) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것	
	15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 생식장애 1) 아자시티딘의 돌연변이성과 염색체이상유발성의 가능성은 Salmonella typhimurium 균주 TA100과 trpE8의 몇몇 균주들, Escherichia coli 균주 WP14Pro, WP3103P, WP3104P, CC103 등의 in vitro 박테리아 시스템에서 시험되었다. 랫드 임파구 세포와 인간의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고 랫드 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석 등이 시행되었다. 아자시티딘은 박테리아와 포유동물 세포 시스템에서 돌연변이성을 나타냈다. 아자시티딘의 염색체이상 유발성 효과는 L5178Y 랫드 세포와 시리안 햄스터 배아 세포에서 소핵 유도를 나타낸다. 2) 아자시티딘으로 처치되지 않은 암컷 쥐와 교배하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 9.9mg/m2로(mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 9%) 3일간 매일 투여하면, 배아와 생후 성장 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였다. 11주나 16주 동안 15-30mg/m2(mg/m2기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3번씩 처치한 수컷 랫드는 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 랫드와 배아 손실이 늘었으며 정	15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 생식장애 1) 아자시티딘의 돌연변이성과 염색체이상유발성의 가능성은 Salmonella typhimurium 균주 TA100과 trpE8의 몇몇 균주들, Escherichia coli 균주 WP14Pro, WP3103P, WP3104P, CC103 등의 in vitro 박테리아 시스템에서 시험되었다. 랫드 임파구 세포와 인간의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고 랫드 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석 등이 시행되었다. 아자시티딘은 박테리아와 포유동물 세포 시스템에서 돌연변이성을 나타냈다. 아자시티딘의 염색체이상 유발성 효과는 L5178Y 랫드 세포와 시리안 햄스터 배아 세포에서 소핵 유도를 나타낸다. 2) 아자시티딘으로 처치되지 않은 암컷 쥐와 교배하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 9.9mg/m2로(mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 9%) 3일간 매일 투여하면, 배아와 생후 성장 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였다. 11주나 16주 동안 15-30mg/m2(mg/m2기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3번씩 처치한 수컷 랫드는 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 랫드와 배아 손실이 늘었으며 정	적합

항목	비다자주	신청사항	검토의견
	자 수도 줄었다. 관련된 연구로, 16주 동안 24mg/m2로 치료한 수컷 랫드와 교배된 암컷 랫드를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘었다. 3) 아자시티딘의 발암성 가능성은 쥐와 랫트에서 평가 실험되었다. 아자시티딘은 52주 동안 일주일에 3회 복강내 주사로 2.2mg/kg(6.6mg/m2,mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)으로 암컷 쥐에게 투여하면 조혈계 종양을 유발하였다. 50주 동안 일주일에 한 번씩 2.0mg/kg(6.0mg/m2,mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)씩 아자시티딘 복강 내 주입으로 처치한 마우스에서, 림프세망계, 폐, 유선 그리고 피부에서 종양의 발생이 증가하였다. 랫트에서 실시한 발암성시험에서 15-60mg/m2(mg/m2을 기준으로 사람에서 1일 추천 용량의 20-80%) 매주 2회 투여할 때 대조군과 비교하여 고환 종양발생이 증가하였다.	자 수도 줄었다. 관련된 연구로, 16주 동안 24mg/m2로 치료한 수컷 랫드와 교배된 암컷 랫드를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘었다. 3) 아자시티딘의 발암성 가능성은 쥐와 랫트에서 평가 실험되었다. 아자시티딘은 52주 동안 일주일에 3회 복강내 주사로 2.2mg/kg(6.6mg/m2,mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)으로 암컷 쥐에게 투여하면 조혈계 종양을 유발하였다. 50주 동안 일주일에 한 번씩 2.0mg/kg(6.0mg/m2,mg/m2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)씩 아자시티딘 복강 내 주입으로 처치한 마우스에서, 림프세망계, 폐, 유선 그리고 피부에서 종양의 발생이 증가하였다. 랫트에서 실시한 발암성시험에서 15-60mg/m2(mg/m2을 기준으로 사람에서 1일 추천 용량의 20-80%) 매주 2회 투여할 때 대조군과 비교하여 고환 종양발생이 증가하였다.	