안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2007 년 8 월 3일

담당자	연구관	과 장	부 장
정명아	박창원	박창원	김동섭

종류[1]: 안전성유효성(단독심사)

① 회 사 명	비엘엔에이치	② 문서번호	20070171516 2007.5.23
③ 제 품 명	비다자 100mg 현탁주사용분말	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 아자시티딘(별규) 100밀리그램		
⑥ 성 상	백색의 동결건조 분말 또는 덩어리를 함유하는 무색 투명한 바이알		
⑦ 신청효능·효과	골수 이형성증후군의 치료		
⑧ 신청용법·용량	-75mg/m2 피하, 7일 동안 -치료주기 4주, 최소 4주기 투여 권장		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 실온보관, 제조일로부터 48개월		
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품 해제에 따른 안전성유효성 심사		
⑪ 약리작용기전	cancer cell의 과methylation의 탈methylation		
⑫ 국내외 사용현황	국내: 희귀의약품 지정 (의약품안전정책팀-18203, 2005.10.27), 2006.1.27 희귀의약품허가 미국 : 희귀의약품, 2004.5.19 허가 스위스 : 2006.2.24 허가		
⑬ 관련조항	제2조제1항제1호, 제7조제2항		
⑭ 검토결과	시정적합		

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

<참고사항>

1) 희귀의약품 지정고시에서 지정된 적응증 “골수이형성증후군치료”에서 구체적인 subtype을 추가하여 시정함. (원개발국 허가사항 참조)

2) 용법용량 및 사용상의 주의사항 중 표현 수정, 오탈자 수정함.

붙임 1. 의약품등안전성유효성심사결과통지서 (시정사항 포함)

2. 안전성·유효성 검토 요약

<붙임 1> 시정사항

효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정할 것.

□ 효능·효과

다음과 같은 골수 이형성증후군의 치료

불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS) (호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉불응성빈혈 (RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈 (RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병 (CMML)

□ 용법 용량

1) 첫번째 치료주기

치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사로 75 mg/m^2/day 로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여전 처치 받아야 한다.

2) 이후 치료 주기

치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 치료 효과가 2 치료 주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m^2까지 증량할 수 있다. 최소한 4 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전 관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료 주기가 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.

<혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절>

· 첫번째 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. (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%

· 첫번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x10^9/L, ANC<1.5x10^9/L, 이거나 혈소판 <75x10^9/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 골수생검세포질 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 점점오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28일후에 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.

3) 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조정: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 투여량을 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.

4) 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신 기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의깊게 관찰하여야 한다.

※투여방법 : 비다자는 피하 투여한다. 4mL이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 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 안된다. (13. 적용상의 주의 참고).

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 임신하지 말 것 -최기형성을 유발할 수 있다.

비다자는 임부에게 투여시 태아 손상을 초래할 수 있다. 비다자를 투여 받은 임부에서의 적절한 비교임상 연구는 수행된 바 없다. 만약, 임신 기간 중 이 약물을 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다.

2) 가임기 여성 및 남성은 비다자 치료를 받는 동안 임신이 되지 않도록 조언 받아야 한다.

(7. 임부에 대한 투여 및 15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아자시티딘과 이약의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자

2) 진행성 악성 간 종양환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애인 경우

2) 간장애인 경우

3) 비다자의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시할 것.

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응(피하투여): 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부분에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈

2) 임상 시술이 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상)(피하투여)

투여중지: 백혈구 감소증(5%), 혈소판감소증(3.6%), 호중구감소증(2.7%)

투여 지연: 백혈구 감소증(4.5%), 호중구감소증(4.5%), 열성 호중구감소증(2.7%)

투여량 감소: 백혈구 감소증(4.5%), 호중구감소증(4.1%), 저혈소판증(3.2%)

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

4) 이상반응에 대한 구체적 사항

아래의 자료는 비다자에 노출된 268명의 환자에 대한 것으로 그 중 116명은 6 치료주기에 노출되었고 60명은 12 치료주기 이상으로 노출되었다.

다음의 표는 가장 일반적인 이상반응을 나타내며, 보존적 치료와 비교하여 조절 시험과 조절하지 않은 피하주사 시험을 전체적으로 평가하여 적어도 비다자 치료 환자 5%에서 나타난 것들이다. 관찰군의 노출기간이 평균 6.1개월이고 비다자군은 평균 11.4개월 노출되었다.

(표 3) 가장 빈번히 관찰된 이상반응(비다자 모든 환자군의 5%이상)*

이상반응**	모든 비다자 환자‡(n=220)	관찰군†(n=92)
적어도 1가지의 치료유발성 이상반응 발생	219(99.5)	89(96.7)
구역	155(70.5)	16(17.4)
빈혈	153(69.5)	59(64.1)
혈소판감소증	144(65.5)	42(45.7)
구토	119(54.1)	5(5.4)
발열	114(51.8)	28(30.4)
백혈구감소증	106(48.2)	27(29.3)
설사	80(36.4)	13(14.1)
피로	79(35.9)	23(25.0)
주사부위 발적	77(35.0)	0
변비	74(33.6)	6(6.5)
호중구 감소증	71(32.3)	10(10.9)

반상출혈	67(30.5)	14(15.2)
기침	65(29.5)	14(15.2)
호흡곤란	64(29.1)	11(12.0)
무기력	64(29.1)	19(20.7)
오한	56(25.5)	10(10.9)
점상출혈	52(23.6)	8(8.7)
주사부위 통증	50(22.7)	0
관절통	49(22.3)	3(3.3)
두통	48(21.8)	10(10.9)
식욕감퇴	45(20.5)	6(6.5)
사지통	44(20.0)	5(5.4)
인두염	44(20.0)	7(7.6)
등통	41(18.6)	7(7.6)
타박상	41(18.6)	9(9.8)
현기증	41(18.6)	5(5.4)
말초부종	41(18.6)	10(10.9)
홍반	37(16.8)	4(4.3)
흉통	36(16.4)	5(5.4)
코피	36(16.4)	9(9.8)
섬유성호중구감소증	36(16.4)	4(4.3)
근육통	35(15.9)	2(2.2)
체중감소	35(15.9)	10(10.9)
복통	34(15.5)	12(13.0)
창백	34(15.5)	7(7.6)
비인후염	32(14.5)	3(3.3)
함요형성 부종	32(14.5)	9(9.8)
피부병변	32(14.5)	8(8.7)
압박성호흡곤란	31(14.1)	15(16.3)
주사부위의 멍	31(14.1)	0
발적	31(14.1)	9(9.8)
주사부위 반응	30(13.6)	0
불안	29(13.2)	3(3.3)
식욕감퇴	28(12.7)	8(8.7)
피로 악화	28(12.7)	4(4.3)
저칼륨혈증	28(12.7)	12(13.0)
상기도 감염증	28(12.7)	4(4.3)
소양증	27(12.3)	11(12.0)
비정상적인 압통	26(11.8)	1(1.1)
우울	26(11.8)	7(7.6)
가래 기침	25(11.4)	4(4.3)
불면	24(10.9)	4(4.3)
권태감	24(10.9)	1(1.1)
통증	24(10.9)	3(3.3)
폐렴	24(10.9)	5(5.4)
상부복통	23(10.5)	3(3.3)
폐잡음	23(10.5)	8(8.7)
발한 증가	23(10.5)	2(2.2)
심잡음	22(10.0)	8(8.7)
콧물	22(10.0)	2(2.2)
잇몸출혈	21(9.5)	4(4.3)

림프절증	21(9.5)	3(3.3)
단순포진	20(9.1)	5(5.4)
혈종	19(8.6)	0
야간발한	19(8.6)	3(3.3)
폐수포음	19(8.6)	8(8.7)
빈맥	19(8.6)	6(6.5)
쌕쌕거림	19(8.6)	2(2.2)
봉소염	18(8.2)	4(4.3)
배뇨장애	18(8.2)	2(2.2)
호흡음 감소	17(7.7)	1(1.1)
기면	17(7.7)	2(2.2)
구강 점막 점상출혈	17(7.7)	3(3.3)
구내염	17(7.7)	0
요로감염	17(7.7)	5(5.4)
말초부종	16(7.3)	5(5.4)
소화불량	15(6.8)	4(4.3)
치질	15(6.8)	1(1.1)
저혈압	15(6.8)	2(2.2)
주사부위소양증	15(6.8)	0
수혈반응	15(6.8)	0
흉막삼출액	14(6.4)	6(6.5)
복부팽만	13(5.9)	4(4.3)
근경련	13(5.9)	3(3.3)
Post procedural 출혈	13(5.9)	1(1.1)
코뒤 배농	13(5.9)	3(3.3)
건성수포음	13(5.9)	2(2.2)
실신	13(5.9)	5(5.4)
두드러기	13(5.9)	1(1.1)
빈혈악화	12(5.5)	5(5.4)
연변	12(5.5)	0
비충혈	12(5.5)	1(1.1)
무기폐	11(5.0)	2(2.2)
흉벽통	11(5.0)	0
피부건조	11(5.0)	1(1.1)
연하곤란	11(5.0)	2(2.2)
호흡곤란증 악화	11(5.0)	3(3.3)
저감수증	11(5.0)	1(1.1)
주사부위 육아종	11(5.0)	0
주사부위 색소변경	11(5.0)	0
주사부위 부종	11(5.0)	0
구강 출혈	11(5.0)	1(1.1)
Post procedural 통증	11(5.0)	2(2.2)
부비동염	11(5.0)	3(3.3)
피부결절	11(5.0)	1(1.1)
혀의 궤양	11(5.0)	2(2.2)

* 평균 비다자 노출 = 11.4개월, 관찰군 평균 시간 = 6.1개월

** 동일한 이상반응의 다발적 보고들은 각 치료군에서 1회만 측정되었다.

† 관찰 기간 동안에만 발생한 이상반응만 포함 비다자로 교차된 후의 반응은 제외되었다.

‡ 관찰로부터 교차된 후의 환자도 포함하여 비다자에 노출된 환자들 모두의 반응을 포함.

구역, 구토, 설사, 그리고 변비는 비다자의 투여량을 늘림으로써 발생하는 경향이 있다. 구역, 구토, 주사부위의 홍반, 변비, 강직, 점상출혈, 주사부위의 통증, 어지럼증, 주사부위의 멍, 불안, 저칼륨증, 불면증, 코피, 수포음은 이후 치료주기와 비교하였을 때, 비다자 피하투여 치료의 초기 1-2 치료주기에 더 많이 나타났다. 치료가 반복되면서 이상반응은 더 이상 증가하지 않았다. 이상반응에 있어 성별에 의한 관련 차이는 없었다.

5) 비다자의 피하 또는 정맥 투여 임상 연구에서, 5% 이하로 발생되는 중증 치료관련이상반응 (표3에 기술되지 않은 것)은 다음과 같다.

(1) 혈액과 임파계 : 무과립구증, 골수기능 억제, 비장비대

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

(3) 위장관계: 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위농양

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

(5) 간담즙계: 담낭염

(6) 면역계 : 아나필락틱 쇽, 과민증

(7) 감염 : 농양 사지, 세균 감염, 효모균증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 인두염 연쇄구균 감염, 폐렴 클레브시엘라, 패혈증, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 톡소플라스마증

(8) 대사 작용과 영양 장애 : 탈수증

(9) 근육골격과 결합조직 장애 : 뼈 통증의 악화, 근육의 약화, 목의 통증

(10) 양성 종양, 악성과 불특성 : 피부백혈병

(11) 신경계 : 경련, 두개골 내출혈

(12) 정신신경계 : 착란

(13) 신장 및 비뇨기계 : 혈뇨, 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

5. 일반적 주의

1) 비다자 치료는 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 용량 항에 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 비다자의 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 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, etoposide와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 5명의 환자에게서, 알카리뇨, 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 이하 나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생된다면 용법 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 한다.

6) 신장애 환자들은 아자시티딘과 아자시티딘의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어져야 한다.

6. 상호작용

1) 비다자와 다른 약물간의 상호 작용에 대한 임상 연구는 수행되지 않았다.

2) 아자시티딘을 사람 간 분획에서 배양한 시험관 내 연구에서, 아자시티딘은 간에서 대사된다는 것을 알 수 있었다. 마이크로좀 효소 저해제나 유도제에 의한 아자시티딘 대사 영향과 관련된 연구는 수행된바 없다.

3) 아자시티딘의 시토크롬 P450(CYP) 효소 억제 가능성에 대해서도 알려 진 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.

7. 임부에 대한 투여

1) 비다자는 임산부에게 투여시 최기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있다.

2) 마우스에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10일째 되는 날에 6mg/m^2 단회 복강내 주사(mg/m^2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임) 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 비율이 44%였다. 임신 한 후 15일 이내에 아자시티딘 투여량 3-12mg/m^2(mg/m^2을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 4-16%임) 로 뇌의 발달 장애가 나타났다.

랫드에서, 아자시티딘은 임신 4-8일째에 복강내 투여로 6mg/m^2 (mg/m^2을 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- 12mg/m^2 단회 복강내 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였다. 이 연구에서 아자시티딘을 임신 9일과 10일째에, 3-12mg/m^2를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였다. 임신 9일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동종배 생존율이 9%까지 줄어들었다. 치명적인 기형은 다음과 같다: 중추신경계 기형(뇌탈출/뇌헤르니아), 사지기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 핍지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽파열, 부종 및 늑골 기형)

8。수유부에 대한 투여

1) 아자시티딘 또는 그 대사체가 모유로 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없다.

2) 동물 실험 결과 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응이 나타날 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자

시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

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

12. 과량투여시의 처치

1) 비다자 과량투여에 대한 특정 해독제는 알려진 바 없다.
2) 임상시험 시행 도중 비다자의 과량투여가 1례 보고 되었다. 환자는 초기 투여량으로 권장량 보다 거의 4배가 되는 약 290mg/m^2을 단회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역질, 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) 비다자의 조제

① 다른 강력한 세포독성 약물처럼 비다자는 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 비다자는 무균상태에서 4mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 희석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 한다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3번 병을 거꾸로하여 흔들어야 한다. 현탁액은 탁할 것이다. 현탁액은 25mg/mL의 아자시티딘을 포함한다.

2) 즉시 투여를 위한 조제: 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 실온에서 1시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1시간내에는 투여되어야 한다.
3) 지연 투여를 위한 조제: 조제된 제품은 실린지로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있다. 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 반드시 즉각 냉장되어져야 하고, 냉장 보관(2-

8℃, 36-46°F)으로 8시간까지 지속될 수 있다. 투여 전 30분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만든다.

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

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 상온에서 조제되지 않은 바이알로 보관할 것.

2) 조제된 비다자는 25℃에서 1시간 동안 보관할 수 있고, 2-8℃서 8시간까지 보관할 수 있다. 비다자 바이알은 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.

3) 사용 기한이 지나면 사용하지 말것.

5) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것.

15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애

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 사람의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고 랫드 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석등이 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 마우스와 교배하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 9.9mg/m^2로(mg/m^2 을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 9%) 3일간 매일 투여하면, 배아와 생후 성장 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였다. 11주나 16주 동안 15-30mg/m^2 (mg/m^2 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3번씩 처치한 수컷 랫드는 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 랫드의 배아 손실이 늘었으며 정자 수도 줄었다. 관련된 연구로, 16주 동안 24mg/m^2로 치료한 수컷 랫드와 교배된 암컷 랫드를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘었다.

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