의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.05.27.	접수번호	20210129431 20210124384
신청구분		희귀의약품, 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(유)한국비엠에스제약		
제 품 명		오뉴렉정300밀리그램(아자시티딘) 오뉴렉정200밀리그램(아자시티딘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아자시티딘(수342-16-ND, 수342-17-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/ 1정(885.8mg) 중 아자시티딘 300mg 필름코팅정/ 1정(590.5mg) 중 아자시티딘 200mg		
신청 사항	효능효과	공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법		
	용법용량	이 약의 치료는 화학요법 의약품 사용에 숙련된 의료 전문가의 감독 하에 개시하고 모니터링 되어야 한다. 환자는 첫 투여 2주기 동안 이 약 투여 30분 전에 항구토제를 투여 받아야 한다. 첫 2주기 동안 오심 및 구토가 없었던 경우, 이후에는 항구토 예방 요법을 생략할 수 있다. (4. 일반적 주의 참조) 권장 용량은 아자시티딘 300 mg을 1일 1회 경구투여하는 것이다. 각 반복 주기는 14일의 투여 기간과 그 후 14일의 휴약 기간(28일 투여 주기)으로 구성된다. 이 약의 처치는 말초혈액 또는 골수에서 15% 이하의 모세포가 관찰되거나 허용되지 않는 독성이 발생하기 전까지 계속해야 한다. 노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 인해 이 약을 주사용 아자시티딘과 바꿔서 사용해서는 안 된다. 의료 전문가는 의약품의 제품명, 용량 및 투여 경로를 확인하도록 권장된다. 이 약물은 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있다. 정제는 매일 거의 동일한 시간에 물 한 잔과 함께 통째로 삼켜야 한다. 쪼개거나 으깨거나 녹이거나 씹어서는 안 된다(10. 보관 및 취급상의 주의사항 참조). 1. 실험실 검사		

치료를 시작하기 전에 전혈구 검사를 시행하여야 한다. 첫 2주기(56일) 동안 격주, 용량 조정 후 다음 2주기 동안 격주로, 이후에는 후속 투여 주기 시작 전 월 1회 전혈구수 모니터링을 실시하는 것이 권장된다(4. 일반적 주의 참조).

2. 급성 골수성 백혈병 재발 시 투여 일정 조절

임상적인 평가와 함께 말초혈액 또는 골수 내 5%~15% 모세포가 보이는 질환 재발의 경우, 반복되는 28일 주기 중 투여 일정을 14일에서 21일로 연장하는 것을 고려해야 한다. 투여는 28일 기간 중 21일을 초과해서는 안 된다. 말초혈액 또는 골수에서 15% 이상의 모세포가 관찰되거나 의사가 필요하다고 판단한 경우에는 이 약물을 중단해야 한다.

3. 이상 반응에 대한 용량 조절

임상적 및 실험실적 소견을 근거로 혈액학적 및 비혈액학적 이상 반응에 대한 용량 조절 지침이 권장된다(표 1 참조).

표 1: 혈액학적 및 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절

기준	권장 조치
4등급 중성구 감소증 또는 발열을 동반하는 3등급 중성구 감소증	첫 번째 발생 •이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. •임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다(4. 일반적 주의 참조). 2회 연속 주기로 발생 •이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다. •임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다(4. 일반적 주의 참조).
4등급 혈소판 감소증 또는 출혈을 동반하는 3등급 혈소판 감소증	첫 번째 발생 •이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. 2회 연속 주기로 발생 •이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거

기준	권장 조치
	나 재발하면, 이 약을 중단한다.
3등급 또는 그 이상의 오심, 구토 또는 설사	•이 약을 중단한다. 독성이 1등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. •증상이 발생하면 항구토제 및 지사제 같은 지지요법을 사용한다(4. 일반적 주의 참조). •증상이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단하고 200 mg 용량으로 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
이외의 3등급 또는 그 이상의 비혈액학적 사건	•이 약을 중단하고 지역별 권고사항에 따라 의료적 지원을 제공한다. 1등급 이하로 독성이 회복되면 동일한 용량으로 치료 주기를 재개한다. •독성이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단하고 감소된 용량인 200 mg으로 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.

* 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협함. 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3)에 따름

4. 투여 누락 또는 지연

이 약의 투약을 누락하거나 평소 복용 시간에 복용하지 않은 경우, 당일에 가능한 한 빨리 복용해야 한다. 그 후, 다음 예정된 용량은 다음 날의 원래 복용 시간에 복용해야 한다. 같은 날에 2회 용량을 복용해서는 안 된다.

약물을 토한 경우, 같은 날에 이 약을 다시 복용해서는 안 된다. 그 대신 다음 날의 원래 복용 시간에 복용한다.

5. 고령자

만 65세를 넘은 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다.(12. 전문가를 위한 정보 참조).

6. 신장애

이 약은 초회 용량 조절 없이 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 투여할 수 있다. (9. 전문가를 위한 정보 참조).

7. 간장애

경증 간장애 (총 빌리루빈 (BIL) 정상상한치 이하 및 아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 정상상한치 초과, 또는 BIL 정상상한치의 1-1.5 배 및 any AST) 환자는 용량 조절이 권장되지 않는다. (9. 전문가를 위한 정보 참조)

		중등도 (BIL 정상상한치 1.5-3 배) 및 중증 간장애 (BIL 정상상한치 3 배 초과) 환자는 이상반응을 좀 더 자주 모니터링하여야 하며 적절한 용량 조절을 실시해야 한다. (표 1 참조) 6. 소아 만 18세 미만의 소아와 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.
최종 허가 사항	허가일자	2022.03.23.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		미국(2020.1.허가), 유럽(2021.6. 허가)

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서현옥, 최경숙, 김영림 (기시) 유지혜, 강진욱, 손경훈 (위해성) 김보라, 김명미, 신경승
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 박미자, 강영아

* 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

공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법

○ 용법·용량

이 약의 치료는 항암 화학요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 개시되고 모니터링되어야 한다. 노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 인해 이 약을 주사용 아자시티딘과 바꿔서 사용해서는 안 된다. 의약품의 제품명, 용량 및 투여 경로를 확인한다. **1. 복용방법** 이 약은 매일 거의 동일한 시간에 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 쪼개거나, 으깨거나, 녹이거나, 씹어서는 안된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다('14. 보관 및 취급상의 주의사항' 참조). **2. 권장 용량 및 투여 주기** 환자는 첫 2주기 동안 이 약 투여 30분 전에 항구토제를 투여받아야 한다. 첫 2주기 동안 오심 및 구토가 없었던 경우, 이후에는 항구토 예방 요법을 생략할 수 있다('5. 일반적 주의' 참조). 권장 용량은 아자시티딘 300 mg을 1일 1회 경구투여하는 것이다. 각 반복 주기는 14일의 투여 기간과 그 후 14일의 휴약 기간(28일 투여 주기)으로 구성된다. 이 약의 투여는 말초혈액 또는 골수에서 15% 이하의 모세포가 관찰되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다. **3. 실험실 검사** 치료를 시작하기 전에 전혈구 검사를 시행하여야 한다. 치료 개시 및 용량 조절 후 첫 2주기(56일) 동안은 격주로, 그 이후에는 매달(후속 투여 주기 시작 전) 모니터링을 실시한다('5. 일반적 주의' 참조). 주기의 1일차에 절대중성구수가 0.5 × 109/L 미만인 경우, 이 약을 투여하지 않는다. 절대중성구수가 0.5 × 109/L 이상이 될 때까지 주기의 시작을 연기한다. **4. 급성 골수성 백혈병 재발시 투여 일정 조절** 임상적인 평가와 함께 말초혈액 또는 골수 내 5%~15% 모세포가 보이는 질환 재발의 경우, 반복되는 28일 주기 중 투여 일정을 14일에서 21일로 연장하는 것을 고려해야 한다. 투여는 28일 기간 중 21

일을 초과해서는 안 된다. 말초혈액 또는 골수에서 15% 이상의 모세포가 관찰되거나 의사가 필요하다고 판단한 경우에는 이 약물을 중단해야 한다.

5. 이상 반응에 대한 용량 조절

임상적 및 실험실적 소견을 근거로 혈액학적 및 비혈액학적 이상 반응에 대한 용량 조절 지침이 권장된다(표 1 참조).

표 1. 혈액학적 및 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절

기준*	권장 조치
4등급 중성구 감소증 또는 발열을 동반하는 3등급 중성구 감소증	첫 번째 발생 •이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. •임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조). 2주기 연속 발생 •이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다. •임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조).
4등급 혈소판 감소증 또는 출혈을 동반하는 3등급 혈소판 감소증	첫 번째 발생 •이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. 2주기 연속 발생 •이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
3등급 또는 그 이상의 오심, 구토 또는 설사	•이 약을 중단한다. 독성이 1등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. •증상이 발생하면 항구토제 및 지사제 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조). •증상이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단하고 200 mg 용량으로 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
이외의 3등급 또는 그 이상의 비혈액학적 사건	•이 약을 중단하고 지역별 권고사항에 따라 의료적 지원을 제공한다. 1등급 이하로 독성이 회복되면 동일한 용량으로 치료 주기를 재개한다. •독성이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단하고 감소된 용량인 200 mg으로 재개한다. •용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일

	로 단축한다. •용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
* 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협함. 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3)에 따름	

6. 투여 누락 또는 지연

이 약의 투약을 누락하거나 평소 복용 시간에 복용하지 않은 경우, 당일에 가능한 한 빨리 복용해야 한다. 그 후, 다음 예정된 용량은 다음 날의 원래 복용 시간에 복용해야 한다. 같은 날에 2회 용량을 복용해서는 안 된다.

약물을 토한 경우, 같은 날에 이 약을 다시 복용해서는 안 된다. 그 대신 다음 날의 원래 복용 시간에 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 임부에게 투여 시 태아에 치명적인 위해를 끼칠 수 있다. 임부 및 임신 가능성이 있는 사람에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여 시 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약을 투여 시 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 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) 신장애인 경우('8. 신장애 환자에 대한 투여' 항 참조)
2) 간장애인 경우('9. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조)

4. 이상반응

1) 임상시험에서 경험

이 약의 안전성은 QUAZAR 시험에서 평가되었다(12. 전문가를 위한 정보 참조). 환자는 이 약 300 mg(N=236) 또는 위약(N=233)을 각 28일 투여 주기 중 1일부터 14일까지 1일 1회 경구로 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자 중 71%는 6개월 이상 이 약에 노출되었고, 49%는 1년 이상 노출되었다. 이 약에 노출된 기간의 중간값은 11.6 개월(범위 : 0.5에서 74.3개월)이었고 투여 주기의 중간값은 12주기(범위 : 1에서 82주기)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 15%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(8%)과 발열성 중성구 감소증(7%) 이었다. 1건의 치명적인

이상반응(패혈증)이 이 약을 투여 받은 환자에서 발생하였다.

환자의 8%가 이상반응으로 인해 이 약을 영구 중단하였다. 1% 이상의 환자에서 이 약의 영구 중단을 야기한 이상반응은 오심(2.1%), 설사(1.7%), 구토(1.3%)이었다.

이 약을 투여 받은 환자의 35%가 이상 반응으로 인해 투여를 일시 중단하였다. 5% 이상의 환자에서 이 약의 일시 중단을 야기한 이상반응은 중성구 감소증(20%), 혈소판 감소증(8%), 및 오심(6%)을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자의 14%에서 이상 반응으로 인해 용량 감량이 발생했다. 1% 이상의 환자에서 용량 감량을 야기한 이상반응은 중성구 감소증(6%), 설사(3.4%), 혈소판 감소증(1.7%), 오심(1.7%)을 포함한다.

가장 흔하게(10% 이상) 발상한 이상반응은 오심, 구토, 설사, 피로/무력증, 변비, 폐렴, 복통, 관절통, 식욕 감소, 발열성 중성구 감소증, 어지러움, 사지 통증이었다.

표 1에 QUAZAR에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 1. QUAZAR에서 이 약을 투여 받은 급성 골수성 백혈병 환자에서 위약과 비교하였을 때 군 간 2% 이상 차이가 있는 이상반응 (5% 이상)

이상반응	이 약 투여군 (N=236)		위약 투여군 (N=233)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)
각종 위장관 장애				
오심	65	3	24	<1
구토	60	3	10	0
설사	50	5	21	1
변비	39	1	24	0
복통[a]	22	2	13	<1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로/무력증[b]	44	4	25	1
감염				
폐렴[c]	27	9	17	5
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	14	1	10	<1
사지 통증	11	<1	5	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	13	1	6	1
혈액 및 림프계 장애				
발열성 중성구 감소증	12	11	8	8
각종 신경계 장애				
어지러움	11	0	9	0

a 그룹화된 용어에는 복통, 상복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증을 포함함
b 그룹화된 용어에는 피로, 무력증을 포함함
c 넓은 범위의 용어에는 인플루엔자, 폐렴, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 기관지 폐 아스페르길루스증, 폐 감염, 포도상 구균 감염, 비정형 폐렴, 하기도 감염, 폐 농양, 사람 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴, 진균

성 폐렴, 슈도모나스 감염, 객혈, 습성 기침, 흉막 삼출, 무기폐, 흉막 통증, 거품 소리, 엔테로박터 시험 양성, 헤모필루스 시험 양성을 포함함

이 약 투여군에서 표2에 포함되는 기준을 충족하지 못한 임상적으로 연관된 이상반응으로 체중 감소(4%)가 있었다.

모든 등급의 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 및 빈혈이 이 약 투여군의 74%, 65%, 및 25%에서 나타났다. 표 2에 QUAZAR에서 발생한 선택된 3 또는 4 등급의 혈액학적 실험실 검사치 이상을 요약하였다.

표 2. QUAZAR 시험의 이 약 투여군에서 베이스라인 대비 악화된 3 또는 4 등급의 혈액학적 실험실 검사치 이상

실험실 검사 이상	이 약 투여군		위약 투여군	
	베이스라인 0-2 등급 N	베이스라인 이후 3 또는 4 등급 N (%)	베이스라인 0-2 등급 N	베이스라인 이후 3 또는 4 등급 N (%)
중성구 감소증	223	109 (49)	217	50 (23)
혈소판 감소증	222	46 (21)	212	22 (10)
빈혈	229	10 (4)	223	7 (3)

2) 시판 후 경험

(1) 외국에서의 시판 후 경험

정맥 또는 피하로 투여하는 아자시티딘의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다

- 과민 반응
- 간질성 폐 질환
- 종양 용해 증후군
- 스위트증후군 (급성 발열 호중구성 피부병)
- 괴사성 근막염 (치명적인 케이스 포함)
- 분화 증후군

(2) 아자시티딘 주사제의 국내 시판 후 조사 결과

정맥 또는 피하로 투여하는 아자시티딘의 국내 시판 후 조사 결과(6년, 511례), 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 87.67%(448/511명, 총 2,750건)로 보고되었다.

이 중 중대한 이상반응은 176명(34.44%)에서 313건 보고되었고, 흔하게(≥ 1%, < 10%) 보고된 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응(*)은 다음과 같다.

- 혈액 및 림프계 장애: 발열성호중구감소증*, 호중구감소증*
- 감염 및 침습: 폐렴(pneumonia)*, 진균성폐렴, 패혈성 쇼크
- 전신장애 및 투여부위 상태: 발열*

또한, 예상하지 못한 이상반응은 251명(49.12%)에서 508건 보고되었고, 흔하게(≥ 1%, < 10%) 보고된 예상하지 못한 이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응(*)은 다음과 같다.

- 조사: ALT 증가*, AST 증가*, CRP 증가, 혈청 페리틴 증가, 혈중빌리루빈 증가
- 감염 및 침습: 폐렴(pneumonia; 사망 초래)*, 대상포진, 패혈성 쇼크(사망 초래)

• 대사 및 영양 장애: 고칼륨혈증, 경구섭취감소
• 귀 및 미로장애: 귀울림
• 전신장애 및 투여부위 상태: 흉부불편감
• 혈관장애: 정맥염

3) 골수 억제
이 약을 투여받은 환자의 49% 및 22%에서 신규 또는 악화된 3 또는 4 등급 중성구 감소증 및 혈소판 감소증이 각각 발생했다. 발열성 중성구 감소증은 12%에서 발생했다. 중성구 감소증 및 혈소판 감소증으로 인해 각각 환자의 7% 및 2%에서 용량 감소가 필요했다. 1% 미만의 환자가 중성구 감소증 또는 혈소판 감소증으로 이 약을 중단했다.

5. 일반적 주의
1) 혈액학적 독성
이 약의 투여는 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 발열성 중성구 감소증과 연관이 있을 수 있다(빈도는 '4. 이상반응' 참조). 혈액학적 독성을 관리하기 위해 이 약물의 일시 중단, 용량 감량 또는 중단이 필요할 수 있다. 환자에게 발열성 에피소드를 즉시 보고하도록 조언해야 한다. 혈소판 수가 낮은 환자에게는 출혈의 조기 징후 또는 증상을 보고하도록 조언해야 한다. 감염/열 관리를 위한 항생제 및/또는 해열제, 중성구 감소증을 위한 GCSF와 같은 지지 요법은 개별 환자 특성, 투여 반응에 기반하여, 현행 임상 지침에 따라 제공해야 한다(용법용량 표 1 참조).

2) 위장관계 독성
위장관계 독성은 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번한 이상 반응이었다('4. 이상반응' 참조). 환자는 이 약물 투여 첫 2주기 동안 예방적 항구토 요법을 받아야 한다(용법용량 참조). 설사는 증상 발생 시 즉시 치료해야 한다. 위장관계 독성을 관리하기 위해 이 약물의 일시 중단, 용량 감량 또는 중단이 필요할 수 있다(용법용량 참조).

3) 임신 가능성이 있는 여성/남성 및 여성에서 피임
임신 가능성이 있는 여성은 투여 기간 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

6. 상호작용
아자시티딘에 대한 약물 상호 작용 임상 시험은 수행되지 않았다.

다른 항종양제와 병용 투여하는 경우, 길항적, 상가적 또는 상승적 약력학적 영향을 배제할 수 없으므로 주의 및 모니터링이 권장된다. 이러한 영향은 투여 용량, 순서 및 일정에 따라 달라질 수 있다.

프로톤 펌프 억제제(오메프라졸)와 병용 투여 시 이 약의 노출에 대한 영향은 경미하였다. 따라서 이 약을 프로톤 펌프 억제제 또는 다른 pH 조절제와 병용 투여하는 경우, 용량 조절이 필요하지 않다.

사람 간 분획을 이용한 아자시티딘의 시험관내 시험에서 아자시티딘은 cytochrome P450 동종효소(CYPs)에 의해 대사되지 않는 것으로 나타났다. 따라서, CYP 유도제 또는 억제제와의 각종 상호 작용

은 가능성이 낮은 것으로 간주된다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).

Cytochrome P450 기질 대사에 아자시티딘이 임상적으로 관련 있는 억제 또는 유도 효과를 나타낼 가능성은 거의 없다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).

이 약물을 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp), 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 유기 음이온 수송체(organic anion transporters, OAT) OAT1 및 OAT3, 유기 음이온 수송 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptides, OATP) OATP1B1 및 OATP1B3, 또는 유기 양이온 수송체(organic cation transporter, OCT) OCT2의 기질과 병용 투여할 때 임상적으로 관련 있는 각종 약물-약물 상호 작용은 예상되지 않는다.

아자시티딘은 P-gp의 기질이 아니므로 P-gp 유도제 또는 억제제와 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성/남성 및 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 투여 기간 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 투여 받는 동안 파트너를 임신시키지 않고 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다('5. 일반적 주의' 및 '15. 전문가를 위한 정보' 참조).

2) 임산부

임산부에서 이 약의 사용에 관한 적절한 자료는 없다.

마우스와 랫트를 대상으로 한 시험에서 생식 및 발달 독성이 나타났다('15. 전문가를 위한 정보' 참조). 인간에서 잠재적 위험은 알려져 있지 않다.

동물 시험 결과와 그 작용 기전에 근거하여, 이 약물은 임신 중(특히 임신 1삼분기에는, 명확히 필요한 경우 제외) 그리고 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성에서 권장되지 않는다.

투약의 유익성은 모든 개별 증례에서 태아에 대한 가능한 위험과 비교 검토해야 한다. 환자 또는 파트너가 이 약물을 복용하는 동안 임신하게 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 환자에게 알려야 한다.

3) 수유부

아자시티딘 또는 그 대사물질이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유 수유를 받는 소아에서의 잠재적인 중대한 약물 이상 반응으로 인해, 이 약물 요법 동안 모유 수유는 금기이다('2. 다음 환자에게 투여하지 말 것' 참조).

4) 수태능

아자시티딘이 수태능에 미치는 영향에 대한 인체 데이터는 없다.

동물에서 아자시티딘이 수컷 수태능에 영향을 미치는 이상반응이 확인되었다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).

아이를 임신하고자 하는 환자에게는 이 약물 투여를 시작하기 전에 난자 또는 정자의 생식능력 상담 및 냉동보존을 모색하도록 조언해야 한다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

중증 신장애 환자(Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 클리어런스 15~29 mL/min)에서는 이상

반응에 대한 모니터링을 더 빈번하게 수행한다.
이 약은 초회 용량 조절 없이 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 투여할 수 있다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여
중등도(BIL 정상 상한치 1.5-3 배) 및 중증 간장애(BIL 정상 상한치 3 배 초과) 환자는 이상반응을 좀 더 자주 모니터링하여야 하며 적절한 용량 조절을 실시해야 한다(표 1 참조).
경증 간장애(총 빌리루빈(BIL) 정상상한치 이하 및 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 정상 상한치 초과, 또는 BIL 정상 상한치의 1-1.5 배(AST 값과 무관)) 환자는 용량 조절이 권장되지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 참조).

10. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서의 용량조절은 요구되지 않는다.

11. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

12. 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미친다. 이 약의 사용과 관련하여 피로가 보고되었다. 따라서, 운전 또는 기계 조작 시 주의를 기울이는 것이 권장된다.

13. 과량투여시의 처치
과량 투여가 발생하는 경우, 적절한 혈구수 측정과 함께 환자를 모니터링하여야 하며, 현지 권고사항에 의거하여 필요에 따라 지지요법을 제공해야 한다. 이 약의 과량 투여에 대해 알려진 특정 해독제는 없다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 세포 독성이 있는 약물이다.
필름코팅정의 분말이 피부에 닿은 경우, 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 분말이 점막에 닿은 경우, 해당 부위를 물로 완전하게 씻어내야 한다.

15. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
아자시티딘은 DNA 메틸전이효소 억제제이자 후성유전 조절제이다. 아자시티딘은 세포에 흡수되어 삼인산뉴클레오티드로 효소 생체내변환 후 DNA 및 RNA에 결합한다. 아자시티딘이 AML 세포의 DNA에 결합하면, DNA 메틸전이효소 억제 및 DNA 메틸화 감소를 통해 후성유전학적 경로를 조절한다. 이는 종양 억제, 면역 경로, 세포 주기, 세포 분화를 조절하는 유전자의 재발현을 포함한 유전자 발현의 변화를 초래한다. 아자시티딘이 AML 세포의 RNA에 결합되면, RNA 메틸전이효소가 억제되고 RNA 메틸화가 감소하여 RNA 안정성이 감소하고 단백질 합성이 저해된다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
전신 노출 시 노출량은 일반적으로 복용량에 선형적으로 비례하는 양상을 보였으며, 높은 개체간 변동

성이 관찰되었다. 300mg 단회 용량 경구 투여 후 기하 평균(변동 계수[%CV]) Cmax 및 AUC 값은 각각 145.1(63.7) ng/mL 및 241.6(64.5) ng·h/mL였다. 권장 용량 반복 투여는 약물 축적을 초래하지 않았다. 아자시티딘 흡수는 속도가 빨랐으며 Tmax 중앙값은 투여 후 1시간이었다. 피하(subcutaneous, SC) 투여와 비교한 평균 경구 생체이용률은 약 11%였다.

(2) 음식물에 의한 영향

음식물이 이 약의 노출에 미치는 영향은 적었다. 따라서 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

(3) 분포

경구 투여 후, 체중 70 kg인 사람의 기하 평균 겉보기 분포 용적은 12.6 L/kg이었다. 아자시티딘의 혈장 단백질 결합은 6~12%였다.

(4) 생체 내 변화

in vitro 자료에 근거할 때, 아자시티딘 대사는 cytochrome P450 동종효소(CYPs)에 의해 매개되는 것으로 보이지 않는다. 아자시티딘은 cytidine deaminase에 의해 매개되는 자발적 가수분해 및 탈아미노화를 거친다.

(5) 배설

기하평균 겉보기 청소율은 1242 L/hr였고 기하 평균 반감기는 약 0.5시간이었다. 5명의 암 환자에게 14C 아자시티딘을 정맥 내 투여한 후 누적 소변 배설량은 방사선량의 85%였다. 대변 배설은 3일 동안 투여된 방사선량의 <1%를 차지했다. 14C-아자시티딘 피하 투여 후 소변 내 방사선량 평균 배설은 50%였다. 용량과 비교한 소변 내 회수된 미변화 아자시티딘의 양은 피하(SC) 또는 경구 투여 후 <2%였다. 경구 투여 후 대변 배설은 측정되지 않았다.

(6) 약력학적 효과

혈액 내 전반적 DNA 메틸화 감소에 미치는 아자시티딘의 후성유전학적 조절 효과는 제1/2상 시험에서 AML 환자를 포함한 골수암에서 28일 주기 중 14일 또는 21일 동안 투여된 일일 300mg의 장기 노출에 의해 지속되었다. 아자시티딘 혈장 노출과 혈액 내 전반적 DNA 메틸화 감소 효과 간 양의 약력학적 상관관계가 관찰되었다.

(7) 특수집단 환자에서 약동학적 정보

① 고령자

AML 환자 286명의 집단 약동학(pharmacokinetics, PK) 분석에서, 연령(만 46-93 세)은 이 약물의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 따라서, 환자의 연령에 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

② 간장애

간장애 환자를 대상으로 한 공식적인 시험은 수행되지 않았다. 아자시티딘은 cytidine deaminase에 의해 매개되는 자발적 가수분해 및 탈아미노화를 거치므로, 간장애가 임상적으로 연관 있는 수준으로 PK에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 모집단 PK 분석에서 AST (8-155 U/L), ALT (5-185 U/L) 및 경증 간장애(BIL ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 BIL 1-1.5 × ULN 및 any AST)는 아자시티딘의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 아자시티딘의 PK에 미치는 중등도 내지 중증 간장애(BIL > 1.5 × ULN 및 any AST)의 영향은 알려져 있지 않다.

③ 신장애

암 환자에서, 정상 신기능(CLcr >80 mL/min) 환자 6명과 중증 신기능 장애(CLcr <30 mL/min) 환자 6명에서 아자시티딘 75 mg/m2/day을 매일 피하 투여(제1~5일) 후 PK를 비교하였다. 중증 신기능 장애는 단회 피하 투여 후 아자시티딘 노출을 약 70% 증가시켰고 다회 피하 투여 후 아자시티딘 노출을 41% 증가시켰다. 이러한 노출 증가는 이상 사례 증가와 상관관계가 없었다.

이 약 300 mg 용량을 투여한 후 모집단 PK 분석에서 경증(CLcr: ≥60-<90 mL/min), 중등증(CLcr:

≥30-<60 mL/min) 및 중증(CLcr: <30 mL/min) 신기능 장애 환자는 아자시티딘 혈장 AUC가 각각 19%, 25%, 38% 증가한 것으로 확인되었다. 이 약물에 미치는 중증 신기능 장애의 영향은 위에 언급한 주사용 아자시티딘을 사용한 신장애 임상시험(AUC 약 40% 증가)과 유사했다. 아자시티딘의 경구 투여 후 달성된 노출이 피하 투여 후 달성된 노출에 비해 약 75% 더 낮으므로, 경구 투여 후 약 40%의 노출 증가는 여전히 안전하고 내약성이 있는 것으로 간주된다. 따라서 경증, 중등도 또는 중증 신기능 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

3) 임상시험 정보

(1) 임상적 유효성 및 안전성

이 약물의 유효성 및 안전성은 AML 환자에서 유지요법으로 이 약물을 위약과 비교하여 평가한 이중 눈가림, 무작위 배정, 평행군 설계의 다기관, 위약 대조, 3상 임상시험인 Quazar AML-001(CC-486-AML-001)에서 연구되었다. 환자는 새로 발생한 AML, 각종 골수 형성 이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS)의 이전 진단에 이차적인 AML, 또는 만성 골수 단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) 환자가 등록되었다. 환자들은 공고요법을 병용하거나 병용하지 않은 집중 유도 화학 요법 후 4개월(+/-7일) 내에 만 ≥55세였고 첫 번째 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈구수 회복을 동반한 완전 관해(CRi)를 달성했다. HSCT가 적합하지 않은 환자들을 무작위 배정 하였으며, 여기에는 이식 공여자가 없었거나 HSCT를 진행하지 않기로 선택한 환자들이 포함되었다.

두 투여군의 환자들은 시험자가 필요하다고 판단한 최선의 지지 요법을 받았다. 최선의 지지 요법에는 적혈구(red blood cell, RBC) 수혈, 혈소판 수혈, 적혈구 조혈 자극제 사용, 항생제, 항바이러스 및/또는 항진균 요법, GCSF, 항구토 요법, 영양 지지 요법이 포함되며 이에 국한되지 않았다.

공고요법을 병용하거나 병용하지 않고 집중 유도 요법 완료 후 CR/CRi를 달성한 환자들에게는 각 28일 주기의 제 1-14일에 이 약물 300 mg(N=236) 또는 위약(N=233)을 1일 1회 투여했다. 질환 재발(말초혈액 또는 골수 내 5%-15% 모세포)이 발생한 경우, 의학적 재량에 따라 투여 일정이 반복 28일 투여 주기 중 21일로 연장되었다. 투여는 질환 진행(말초 혈액 또는 골수에서 15%를 초과하는 모세포가 관찰됨) 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 지속되었다.

총 472명의 환자가 이 약물 투여군과 위약 투여군 간 1:1로 무작위 배정되었다. AML 환자 모집단의 베이스라인 인구통계 및 질환 특성은 투여군 간 균형을 이루었다. 투여 기간 중앙값은 이 약물군에서 11.6개월(범위: 0.5-74.3개월)이었고 위약군에서 5.7개월(범위: 0.7-68.5개월)이었다. 이 약을 투여 받은 총 51명(21%)의 환자와 위약을 투여 받은 40명(17%)의 환자가 AML 질환 재발로 인해 21일간 매일 300 mg으로 투여 일정을 연장했다.

제3상 시험에서 투여 받은 469명의 환자 중 61%(285/469)가 만 65세 이상이었고 11%(51/469)가 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 또는 유효성에 있어 이들 환자와 젊은 환자들 간 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

대부분의 환자는 이 약물 투여군(78%)과 위약 투여군(82%) 모두에서 유도 요법 후 공고 요법을 받았다. 각 투여군에서 이들 환자의 >90%가 유도 요법 후 1주기 또는 2주기의 공고 요법을 투여 받았다.

성인 AML 환자에서 이 약의 유효성은 전체 생존(overall survival, OS)과 무재발 생존(relapse-free survival, RFS)을 기준으로 확립되었다.

유효성 결과가 표 3에 요약되어 있다.

표 3. CC-486-AML-001 유효성 결과 (ITT population)

유효성평가변수	경구용 아자시티딘 (N=238)	위약군 (N=234)
Overall survival		
OS events, n (%)	158 (66.4)	171 (73.1)
Median OS, 개월 (95% CI)	24.7 (18.7, 30.5)	14.8 (11.7, 17.6)
Hazard ratio (95% CI) p value	0.69 (0.55, 0.86) 0.0009	
Relapse-free survival		
Events, n (%)	164 (68.9)	181 (77.4)
Median RFS, 개월 (95% CI)	10.2 (7.9, 12.9)	4.8 (4.6, 6.4)
Hazard ratio (95% CI) p value	0.65 (0.52, 0.81) 0.0001	
Time to relapse		
Relapsed, n (%)	154 (64.7)	179 (76.5)
Median time to relapse, 개월 (95% CI)	10.2 (8.3, 13.4)	4.9 (4.6, 6.4)
Time to discontinuation from treatment		
Treatment discontinued, n (%)	193 (81.1)	208 (88.9)
Median time to treatment discontinuation, 개월 (95% CI)	11.4 (9.8, 13.6)	6.1 (5.1, 7.4)
Treatment discontinued - disease relapse, n (%)	143 (60.1)	180 (76.9)
CI=신뢰구간		

사전에 정의된 OS 및 RFS의 하위군 분석에서 베이스라인 세포유전학적 위험, 투여 받은 이전 공고요법 주기 수, CR/CRi 상태를 포함한 인구통계 및 질환 관련 하위군 전반에서 이 약물에 대해 일관된 투여 효과가 나타났다.

OS(그림 1 참조) 및 RFS(그림 2 참조) 카플란-마이어 곡선은 아래에 표시되어 있다.

그림 1: 전체생존률 카플란-마이어 곡선: 경구용 아자시티딘 대 위약군 (ITT population)

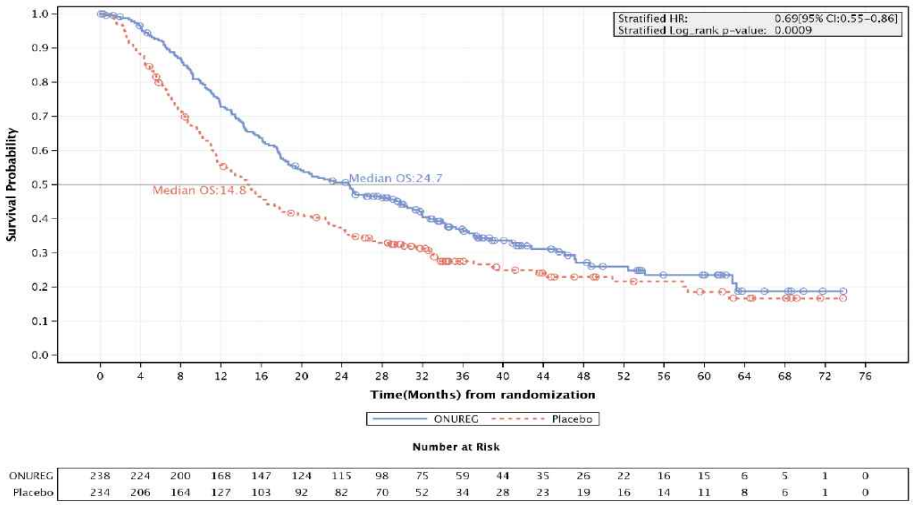
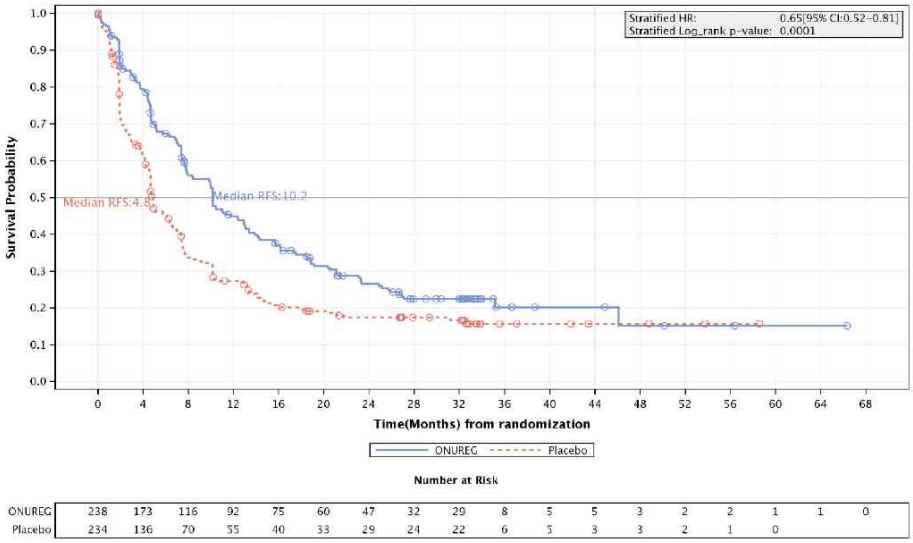


그림 2: 무재발생존률 카플란-마이어 곡선: 경구용 아자시티딘 대 위약군 (ITT population)



질환 재발로 인해 21일간 300 mg으로 투여 일정이 연장된 환자들에서, OS 중앙값(이 약 투여군 22.8개월, 위약 14.6개월) 및 RFS 중앙값(이 약 투여군 7.4개월, 위약 4.6개월)은 전반적인 시험 결과와 유사했다.

이 약물은 미세 잔존 질환(MRD) 양성 및 MRD 음성 환자 모두에서 위약에 비해 OS에 대한 긍정적인 투여 효과를 보였다. OS에 대한 투여 효과는 MRD 음성 환자 (HR=0.81; 95% CI: 0.59, 1.12)보다 MRD 양성 환자 (HR=0.69; 95% CI: 0.51, 0.93)에서 더 두드러졌다.

4) 독성시험 정보

개를 대상으로 한 14일 경구 독성 시험에서, 8 mg/m2/day 및 16 mg/m2/day 용량 투여 시 사망이 발생했다. 최대 내약 용량(maximum tolerated dose, MTD)은 4 mg/m2/day이었다. 1회 또는 모든 용량에서, 범혈구 감소증은 골수 형성 저하증, 림프구 고갈, 샘/강 확장, 소장 및 대장의 점막움 내 단일세포 괴사 및/또는 중심소엽 간세포 공포형성과 상관관계가 있었다. MTD에서, 이들 소견은 3주 후 부분적으로 또는 완전히 해소되었다. 유사한 용량 범위에서 비경구 아자시티딘 투여 후 설치류, 개, 원숭이에서 사망 및 유사한 표적기관 독성이 관찰되었다. 아자시티딘 반복투여 독성 시험의 비임상 데이터에서 사람에 대한 특별한 위험은 밝혀지지 않았다.

아자시티딘은 체외 세균 및 포유류 세포계에서 유전자 돌연변이와 염색체 이상을 모두 유도한다. 아자시티딘의 잠재적 발암성은 마우스와 랫트에서 평가되었다. 아자시티딘은 52주 동안 주 3회 복강 내 투여 시 암컷 마우스에서 조혈계 종양을 유도했다. 50주 동안 복강 내 투여한 아자시티딘으로 치료받은 마우스에서 림프세망계, 폐, 유선 및 피부의 종양 발생률 증가가 관찰되었다. 랫트를 대상으로 한 종양원성 시험에서는 고환 종양의 발생률이 증가한 것으로 나타났다.

마우스를 대상으로 한 초기 배아독성 시험에서는 기관형성 기간 동안 아자시티딘의 단회 복강 내 주사 후 자궁내 배아 사망(흡수 증가)이 44% 빈도로 발생한 것으로 드러났다. 경구개 폐쇄 시 또는 폐쇄 전에 아자시티딘을 투여받은 마우스에서 뇌의 발달 이상이 발견되었다. 랫트에서 아자시티딘은 착상 전 투여했을 때 이상 반응을 유발하지 않았지만 기관형성 중에 투여했을 때는 명백한 배아 독성이 있

었다. 랫트에서 기관형성 중 태아 이상은 중추신경계(Central nervous system, CNS) 이상(뇌탈출증/뇌류), 사지 이상(소지증, 곤봉발, 합지증, 손발가락 결핍증), 기타(소안구증, 소하악증, 복벽 파열, 부종, 늑골 이상)를 포함하였다. 투여하지 않은 암컷 마우스와 교미하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 투여한 결과, 생식력이 감소하고 후속 배아 및 출생 후 발달 중에 출생자가 소실되었다. 수컷 랫트에게 투여한 결과, 고환과 부고환의 무게 감소, 정자 수 감소, 수태율 감소, 교미한 암컷에서의 비정상 배아 증가 및 배아 소실 증가가 나타났다. ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 아자시티딘

1) 등록번호 : 수342-16-ND
제조소 명칭 및 소재지 : Carbogen Amics AG/Hauptstrasse 171, CH-4416 Bubendorf, Switzerland

2) 등록번호 : 수342-17ND
제조소 명칭 및 소재지 : Helsinn Advanced Synthesis SA/Via Industria 24, 6710 Biasca, Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제2호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.05.27	2021.05.27	2021.05.27	2021.05.27	2022.01.19.
보완요청 일자	2021.08.19.	2021.08.19.	2021.08.19.	2021.07.08.	-
보완접수 일자	2021.01.18.	2021.01.18.	2021.01.18.	2021.01.05.	-
최종처리 일자	2022.3.23.	2022.03.07.	2022.03.07.	2022.02.08.	2022.03.04.

[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 품목허가.신고.심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 '2. 새로운 효능군 의약품', '4. 새로운 투여경로(주사제 → 경구제)', '5. 새로운 용법용량'

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)														
2. 새로운 효능군 의약품	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○	-
4. 새로운 투여경로 의약품 (주사→경구)	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	○	○	-
5. 새로운 용법.용량 의약품	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      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
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 제품은 FDA에서 2020.1.9., EMA에서 2021.6.24. 희귀의약품으로 허가되었고, 국내에서도 2021.5.3. 다음과 같이 희귀지정되었음

※ 희귀의약품 지정 공고(식약처 공고 제2021-192호(2021.5.3.)

연번	성분(일반명)	질환명
296	아자시티딘(경구제)	공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법

  - 기허가된 아자시티딘 주사제(비다자주)를 근거로 하는 신투여경로, 신효능의약품으로서 품목허가를 위한 자료 제출범위는 약리(효력, ADME) 및 임상시험자료임
- 희귀지정시와 동일한 3상 임상시험(CC-486-AML-001)자료를 핵심 임상시험으로 하여 품목허가 신청하였으며, 해당 임상시험에서 CR/CRi에 도달한 AML 환자에서 유지요법으로 경구용 아자시티딘의 안전성 및 유효성 평가시, OS 및 RFS에서 위약 대비 유의적인 개선을 입증함
- 위해성관리계획
  - 중요한 규명된 위해성으로 감염을 설정하였고, 잠재적 위해성 및 부족정보는 설정하지 않음(주사제 사용경험)

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421), ATC Code L01BC07
- 약리작용 기전 : 탈메틸화제(시티딘의 피리미딘 뉴클레오시드 유사체)
  - DNA methyltransferase 저해 → DNA methylation 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- AML 환자에서 관해 후 치료에 대한 의학적 요구
  - AML의 표준치료요법은 정상 골수 기능의 회복과 질병 관해를 목표로 하는 화학요법이나, CR 달성 후에도 재발이 빈번하며 첫 CR 지속기간이 양호한 생존과 관련됨
  - 따라서 CR 지속기간을 개선하기 위한 의학적 요구가 있으며, 특히 조혈모세포이식이 불가능한 환자에 대한 유지 치료 효과는 제한적임
- 주사용아자시티딘은 국내 2006년 허가되었으나, 노출도 및 적응증이 상이하여 3상 임상시험 수행
- 국외 허가현황: 미국 2020.1.9., EMA 2021.6.24.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN Guideline (Acute Myeloid Leukemia, Version 1.2022.. 2021.1.)
  - 연령과 관계없이 치료 후 분자적 이상 또는 위험성이 있는 HSCT 불가능한 환자에게 아자시티딘 유지요법을 권장

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 골수독성
- 배태자독성, 최기형성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

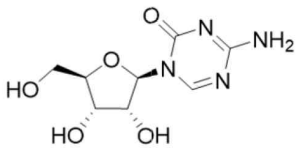
- 희귀 지정: 식약처 공고 제2021-192호(2021.5.3.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 아자시티딘(Azacitidine)
- 일반명: (2R,3R,4S,5R)-4-amino-1-(3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-yl)-1H-[1,3,5]triazin-2-one
- 분자식: $C_8H_{12}N_4O_5$ (244.20 g/mol)
- 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(결정형, 입자도분포, 미생물한도) ■ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험(보존제) ■ 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.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ℃	삼중 PE bag → PE drum	적합
가속시험	25 ℃/60% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건 - pH)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

<200 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60% RH	블리스터	적합
가속시험	40 ℃/75% RH		적합

<300 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60% RH	블리스터	적합
가속시험	40 ℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온/습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀폐용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

  - 경구투여 일반독성 제출, 배태자독성 및 최기형성 관리 필요(기허가제제 '경고'항)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 작용기전: 피리미딘 뉴클레오시드 유사체

5.2. 효력시험

- AML 마우스 모델을 이용한 in vivo 시험자료 제출

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 경구투여시 약동학
  - 생체이용률: 마우스 27.7~37.9%, 비글견 22%
  - 소실 반감기: 마우스 7.69~10.9 hr, 비글견 0.7~0.8 hr
  - 비글견: 0.2~0.8 mg/kg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였고, 축적 및 성차는 관찰되지 않음
  - 마우스에 경구투여시 배설된 방사능 중 60.5%가 뇨에서 회수되었고, 17.2%가 변에서 회수됨(총 회수율 85%). 모체는 미량으로만 존재

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- AML 등 혈액암 치료제로 기허가된 약물로, 별도 효력시험자료 불필요

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출증명(2021.10.10. 공증)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 12건(CTD 5.2)
  - 혈액암 환자 대상 임상시험 9건(내약성평가 6건, AML 2건, MDS 1건)
  - 고형암 환자 대상 임상시험 2건, 장기안전성 평가 1건

6.3. 생물약제학시험

- [AZA-MDS-004]

- (Part 2) 오메프라졸과 병용투여시 Cmax 및 AUC가 약 13~19% 증가함

Table 17: Statistical Analysis of Azacitidine Plasma Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Treatment Received	N	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of Ratio of Geometric Means	Intra-subject CV%
AUC_t (ng*h/mL)	Azacitidine + omeprazole	14	267.3	117.7	(100.9, 137.4)	23.4
	Azacitidine	14	227.0			
AUC_∞ (ng*h/mL)	Azacitidine + omeprazole	14	270.7	118.6	(101.9, 138.1)	23.0
	Azacitidine	14	228.2			
C_{max} (ng/mL)	Azacitidine + omeprazole	14	153.3	113.2	(97.8, 130.9)	22.0
	Azacitidine	14	135.5			

- [CC-486-CAGEN-001]

- (Stage 1) 공복시 F8 150 mg 2정 또는 F9 300 mg 1정을 공복 투여시, F9에서 AUC 및 Cmax가 다소 높았으나 생물학적동등성 범위 내에 있음

Table 12: Geometric Mean (GCV%) of CC-486 Plasma Pharmacokinetic Parameters by Formulation (Stage 1 [BE]) (PK Population)

CC-486 Parameter	N	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Formulation 8	30	225.0 (63.7)	228.5 (62.6)	143.0 (53.1)	1.0 (0.48 – 3.0)	0.544 (32.0)	1313 (62.6)	1031 (67.4)
Formulation 9	30	239.1 (65.2)	241.6 (64.5)	145.1 (63.7)	1.0 (0.50 – 2.5)	0.492 (26.9)	1242 (64.5)	881.1 (67.4)

AUC_t = area under the concentration time curve from time zero to the last quantifiable time point, calculated by the linear trapezoidal rule; AUC_∞ = area under the plasma concentration time curve from time zero extrapolated to infinity; BE = bioequivalence; C_{max} = observed maximum concentration; CL/F = apparent total clearance; GCV% = geometric coefficient of variation; PK=Pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = observed time to first maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution.

[a] Median (min-max)

Source: Table 14.2.1.2 BE

- (Stage 2) 식후 투여시 흡수가 지연되고, Cmax가 약 21% 감소됨(AUC는 유사함)

Table 16: Statistical Comparisons of CC-486 Plasma Pharmacokinetic Parameters - AUC and C_{max} (Stage 2 [FE]) (PK Population)

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means (Fed/Fasted)	90% CI of Ratio (%) of Geometric Means (Fed/Fasted)	Intra-subject CV%
AUC_t (h•ng.mL)	Fasted	56	227.8	101.74	(92.831, 111.507)	29.0
	Fed	55	231.8			
AUC_∞ (h•ng.mL)	Fasted	54	237.5	108.93	(98.484, 120.474)	28.3
	Fed	44	258.7			
C_{max} (ng/mL)	Fasted	56	133.0	78.86	(68.579, 90.678)	45.5
	Fed	55	104.9			

AUC_t = area under the concentration time curve from time zero to the last quantifiable time point, calculated by the linear trapezoidal rule; AUC_∞ = area under the plasma concentration time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = observed maximum concentration; CV% = % coefficient of variation; FE = food effect; PK=Pharmacokinetics.
Sourced: Table 14.2.1.3 FE

6.4. 임상약리시험

- [AZA PH US 2007 CL 005] MDS, CMML, AML 환자에서 경구용 아자시티딘의 안전성, 약동학, 약력학을 평가하는 제1상, 공개, 용량 증량 시험(1상)

  - (파트 1) SC 투여시 빠르게 흡수되고 축적은 관찰되지 않음.
    경구투여시 120 ~ 480 mg(MTD)범위에서 용량이 증가함에 따라 노출도 증가함
  - (파트 2) 200 및 300 mg 투여시 약동학 파라미터는 유사하였고 축적은 관찰되지 않음

- [AZA PH US 2008 CL008] MDS, CMML, AML, 림프종, MM이 있는 시험대상자에서 피하투여 및 경구투여시 아자시티딘의 약동학 및 안전성을 평가하는 제1상, 공개, 용량 범위 설정 시험(1상)

  - (파트 1) 제형별 약동학 평가: 속방정(360 mg)이 장용정(360 mg)이나 캡슐(400 mg)에 비하여 SC 투여와 유사한 약동학 양상을 보였고, Formulation 6이 가장 유사함

- [CC-486-AML-002] AML 또는 MDS 환자에서 HSCT 후 사용한 경구용 아자시티딘의 안전성, 내약성, 약동학 및 예비 유효성을 평가하는 제1/2상 용량 및 일정 확인 시험(1/2상)

  - 약동학 결과

Table 11: Summary of CC-486 Plasma Pharmacokinetic Parameters by Dose Level (PK Population)

Parameters	150 mg QD		200 mg QD		300 mg QD	
	Without ConMed (N=NA)	With ConMed (N=2)	Without ConMed (N=4)	With ConMed (N=20)	Without ConMed (N=2)	With ConMed (N=5)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	NA	192.3 (32.6)	230.5 (52.9)	206.0 (48.5)	257.6 (25.8)	252.5 (54.6)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	NA	193.6 (32.1)	231.8 (52.7)	217.9 (46.4)[a]	218.4 (NA)[b]	256.8 (52.9)
C_{max} (ng/mL)	NA	92.9 (24.5)	162.1 (41.9)	135.7 (52.4)	150.0 (7.5)	157.5 (54.8)
t_{max} (h)	NA	2.0 (2.0, 2.0)	0.77 (0.50, 1.5)	1.5 (0.47, 3.0)	2.3 (1.5, 3.1)	2.0 (1.5, 2.5)
$t_{½}$ (h)	NA	0.45 (20.3)	0.53 (6.8)	0.57 (25.0) [a]	0.58 (NA)[b]	0.61 (45.8)
CL/F (L/h)	NA	816.7 (32.1)	1097 (55.4)	1335 (82.6) [a]	1374 (NA)[b]	1408 (44.0)
V_d/F (L)	NA	513.7 (12.2)	827.2 (54.4)	1142 (111.9) [a]	1139 (NA)[b]	1408 (88.7)

$AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time point; CL/F = apparent plasma clearance; C_{max} = maximum plasma drug concentration; ConMed = concomitant medication; CV = percent coefficient of variation; h = hours; N = number of data; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$= terminal half-life; t_{max} = time to C_{max}; V_d/F = apparent terminal volume of distribution.
Note: Arithmetic mean (CV) data are presented. Median (min, max) data are presented.
[a] N=18
[b] N=1
Source: Table 14.3.8.4.

- 유효성

· 전체 생존: 총 10명(33.3%)가 사망하였고, 이 중 1명은 시험약 투여 중, 다른 9명은 추적 관찰기간 중 사망. 사망원인은 AML 진행, 다기관 기능부전, 호흡부전

Celgene Corporation
CC-486-AML-002

Table 14.2.1.2
Summary of Overall Survival
Preliminary Efficacy Population

	200 mg QD Days 1-7 (N=3)	300 mg QD Days 1-7 (N=4)	150 mg QD Days 1-14 (N=4)	200 mg QD Days 1-14 (N=19)	Total (N=30)
Subjects Died, n (%)	1(33.3)	2(50.0)	1(25.0)	6(31.6)	10(33.3)
Subjects Censored, n (%)	2(66.7)	2(50.0)	3(75.0)	13(68.4)	20(66.7)
Overall Survival (days) [a]					
25th Percentile	741.0	303.5	NA	547.0	467.0
Median	NA	NA	NA	NA	NA
75th Percentile [b]	NA	NA	NA	NA	NA
Min, Max	233.0, 1324.0	140.0, 1205.0	342.0, 821.0	86.0, 1053.0	86.0, 1324.0

· 질병의 상태: 6명(20.0%)이 투여 중 재발/진행 경험

Celgene Corporation
CC-486-AML-002

Table 14.2.1.1
Summary of Disease Relapse or Progression
Preliminary Efficacy Population

	200 mg QD Days 1-7 (N=3)	300 mg QD Days 1-7 (N=4)	150 mg QD Days 1-14 (N=4)	200 mg QD Days 1-14 (N=19)	Total (N=30)
Subjects with Disease Relapse or Progression, n (%) [a]	1(33.3)	3(75.0)	0	3(15.8)	7(23.3)
Time to Disease Recurrence or Progression (days) [b]					
N	3	4	4	19	30
Event, n (%)	1(33.3)	3(75.0)	0	3(15.8)	7(23.3)
Censored, n (%)	1(33.3)	1(25.0)	3(75.0)	13(68.4)	18(60.0)
Mean [c]	691.7	452.5	660.8	521.7	548.0
SD	436.10	493.50	218.12	310.53	329.67
Min, Max	233, 1101	114, 1186	342, 821	86, 1053	86, 1186
One-year Cumulative Incidence of Relapse or Progression, n (%)	0	3(75.0)	0	4(17.4)	7(21.7)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- AML 환자 대상 임상시험 3건

	시험번호	개요	비고
3상	CC-486-AML-001	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군 시험 · 55세 이상 CR/CRi에 도달한 AML 환자 469명 (시험군 236명, 대조군 233명) · 투여용량 - 시험군: 300 mg PO 14일 투여(28일 주기) - 대조군: 위약	유효성/안전성 평가 임상시험 진행 중 cutoff 2019.7.15.
1/2상	CC-486-AML-002	공개, 반복투여, 용량 증량(P1) 및 용량 확장 시험(P2) · allogeneic HSCT 후 AML 또는 MDS 환자 - AML 환자 26명, MDS 환자 4명 · 투여용량 - 300 mg PO 14일 투여(28일 주기)	내약성 평가 임상시험 완료
3상	AZA-AML-001	공개, 무작위배정, 평행군 시험 · naive AML 환자 488명 (시험군 241명, 대조군 247명) · 투여용량 - 시험군: 75 mg/m2/day SC 7일 투여(28일 주기) - 대조군: conventional care regumens	유효성/안전성 평가 임상시험 완료

- MDS 환자 대상 임상시험 1건

	시험번호	개요	비고
3상	AZA-MDS-003	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군 시험 · IPSS 저위험군 MDS 환자 216명 (시험군 107명, 대조군 109명) · 투여용량 - 300 mg PO 21일 투여(2 cycle) → 14일 투여(28일 주기)	RBC 수혈 비의존성 평가 임상시험 진행중

- 장기안전성 평가 1건

	시험번호	개요	비고
2상	CC-486-GEN-001	공개, 반복투여, 단일군, 장기 안전성 평가 · 다른 임상시험에서 CC-486 투여 환자 4명 - CC-486을 단일요법으로 투여받은 자 - CC-486투여로 임상적 유익성이 있는 환자 · 투여용량: 이전 시험에서 투여받던 용량	장기안전성 평가 임상시험 진행 중

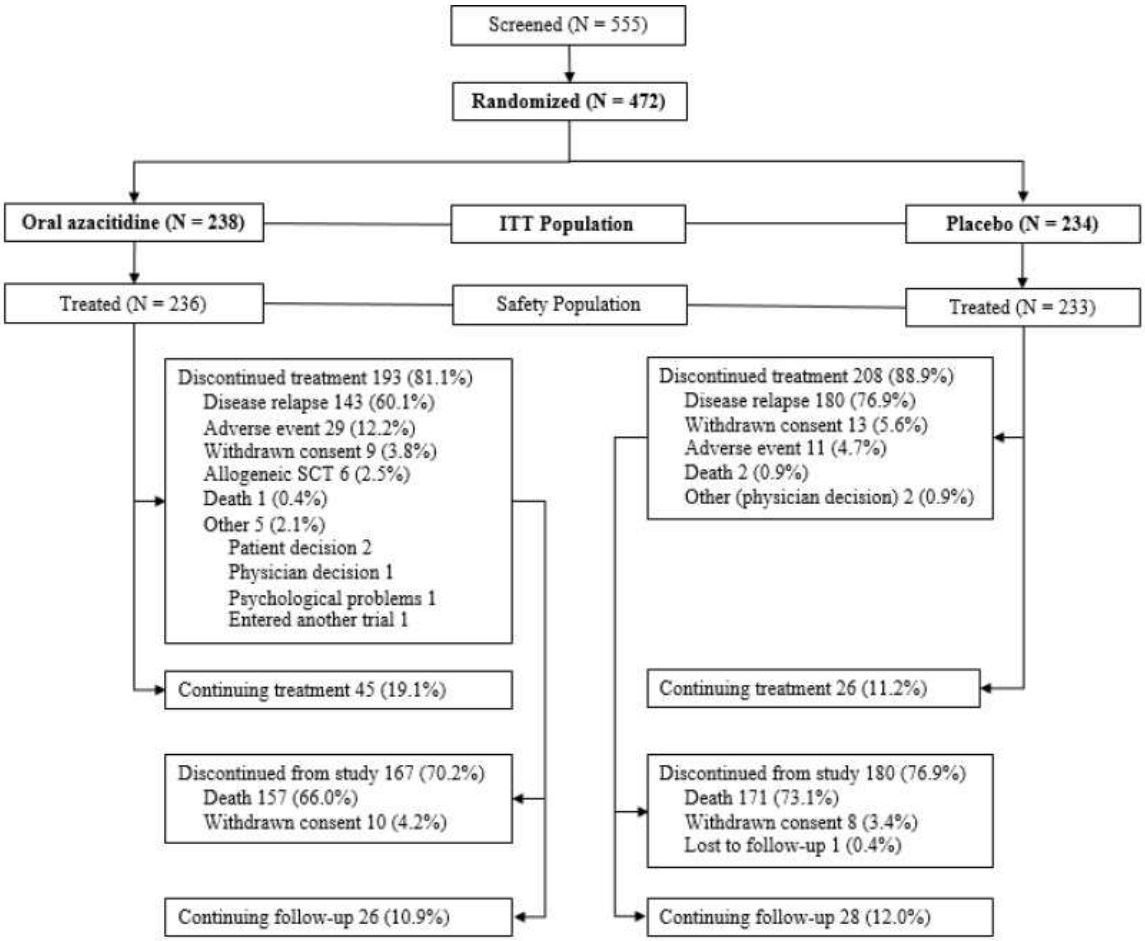
- 기타 암환자 대상 임상시험 1건

	시험번호	개요	비고
2상	CC-486-NPS-001	공개, 단일군 시험 · NPS 환자 26명 · 투여용량 - 300 mg PO 14일 투여(21일 주기)	유효성 평가 임상시험 완료

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [CC-486-AML-001] 공고 화학요법 유무와 관계없이 집중 유도 화학요법 후 첫 번째 CR/CRi를 달성한 AML 환자를 대상으로 하는 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 평행군 시험(3상)

- 55세 이상의 de novo AML 또는 이전에 진단된 MDS 또는 CMML에 이차적인 AML 환자로서, 공고요법 유무와 관계없이 CR/CRr에 도달한 환자 472명 무작위배정, 469명 투약



- 투여용량: CC-486 300 mg 또는 위약을 1일 1회 14일 투여(28일 주기)

- 자료 절단일 시점에 총 401명(시험군 193명, 위약군 208명)이 투여 중단, 347명(시험군 167명, 위약군 180명)이 시험 중단

- 추적관찰기간 중앙값: 시험군 21.9개월, 위약군 14.28개월

  (생존 환자에 대한 추적관찰기간 중앙값: 시험군 34.71개월, 위약군 33.81개월)

Parameter	CC-486 (N=238)	Placebo (N=234)	Total (N=472)
Follow-up time for all subjects (months)			
n	238	234	472
Mean (SD)	25.11 (17.297)	20.08 (17.081)	22.62 (17.356)
Median	21.91	14.28	17.64
Q1, Q3	10.97, 35.94	6.74, 29.90	8.54, 33.05
Min, Max	0.1, 73.8	1.1, 73.8	0.1, 73.8
Follow-up time for surviving subjects (months)			
n	80	63	143
Mean (SD)	38.31 (17.444)	37.72 (17.157)	38.05 (17.260)
Median	36.71	33.81	34.63
Q1, Q3	29.29, 48.54	28.98, 47.08	29.08, 48.33
Min, Max	0.1, 73.8	4.9, 73.8	0.1, 73.8

- 유효성

· 전체 생존 및 무재발 생존에서 위약군 대비 유의적 개선을 보임

· 재발까지의 시간은 시험군 10.2개월, 위약군 4.9개월로 시험군에서 개선

· 투여 중단까지 걸린 시간은 시험군 11.4개월, 위약군 6.1개월로 시험군에서 개선

· 삶의 질 평가에서 군간 유의적 차이는 관찰되지 않음

· 입원일수 및 입원 사건 수는 위약군에 비하여 시험군에서 유의하게 적음

Table 6: Overview of Key Efficacy Results from Study CC-486-AML-001 (ITT Population)

Efficacy Endpoint Statistic	CC-486 N = 238	Placebo N = 234
Overall Survival		
Number of deaths, n (%)	158 (66.4)	171 (73.1)
Subjects censored, n (%)	80 (33.6)	63 (26.9)
Median overall survival (months) (95% CI)[a]	24.7 (18.7, 30.5)	14.8 (11.7, 17.6)
Hazard ratio$_{C/P}$ (95% CI)[b]	0.69 (0.55, 0.86)	
Stratified log-rank test: p-value [c]	0.0009	
Relapse-free Survival		
Number of relapsed or died, n (%)	164 (68.9)	181 (77.4)
Subjects censored, n (%)	74 (31.1)	53 (22.6)
Median relapse-free survival (months) (95% CI)[a]	10.2 (7.9, 12.9)	4.8 (4.6, 6.4)
Hazard ratio$_{C/P}$ (95% CI)[b]	0.65 (0.52, 0.81)	
Stratified log-rank test: p-value [c]	0.0001	
Time to Relapse		
Subjects relapsed, n (%)	154 (64.7)	179 (76.5)
Subjects died without relapse, n (%)	10 (4.2)	2 (0.9)
Subjects censored, n (%)	74 (31.1)	53 (22.6)
Median time to relapse (months) (95% CI)[d]	10.2 (8.3, 13.4)	4.9 (4.6, 6.4)
Time to Treatment Discontinuation		
Subjects with treatment discontinuation, n (%)	193 (81.1)	208 (88.9)
Subjects censored, n (%)	45 (18.9)	26 (11.1)
Median time to treatment discontinuation (months)[e] (95% CI)	11.4 (9.8, 13.6)	6.1 (5.1, 7.4)

CI = confidence interval; C/P = CC-486/placebo; ITT = intent-to-treat.

[a] Median estimate of OS and RFS is from an unstratified Kaplan-Meier analysis.

[b] The hazard ratio is from a Cox proportional hazards model stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

[c] The p-value is 2-sided from a log-rank test stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

[d] Unstratified Kaplan-Meier analysis

[e] Median estimate of time to discontinuation is from an unstratified Kaplan-Meier analysis.

Source: SCE Table 8, SCE Table 12, SCE Table 14, and SCE Table 15.

1) 1차 유효성 평가변수

· 자료 절단일까지 총 329건의 사망이 보고되었고(시험군 158명(66.4%), 위약군 171명(73.1%)), 1차 평가변수인 전체 생존기간은 시험군 24.7개월(95% CI 18.7, 30.5), 위약군 14.8개월(95% CI 11.7, 1.76)로 시험군에서 OS의 9.9개월 개선을 보임(p=0.0009, HR 0.69)

· 무작위 배정 후 90일 이내의 사망률 비교시에도 시험군 4명(1.7%), 위약군 20명(8.5%)으로 시험군에서 사망률이 더 낮게 관찰되었고, 1년 및 2년 시점의 생존율도 시험군에서 더 높게 나타남(1년 생존율: 시험군 72.8%, 위약군 55.8%, 2년 생존율: 시험군 50.6%, 위약군 37.1%)

· mITT군에서도 시험군의 OS 개선 경향은 동일하게 관찰됨

Table 15: Summary of Overall Survival (Intent-to-Treat Population)

Parameter	CC-486 (N = 238)	Placebo (N = 234)	Difference (95% CI)
Subjects with event (death) - n (%)	158 (66.4)	171 (73.1)	-
Subjects censored - n (%)	80 (33.6)	63 (26.9)	-
Median OS (months) (95% CI)[a]	24.7 (18.7, 30.5)	14.8 (11.7, 17.6)	9.9 (4.6, 15.3)
Hazard ratio (CC-486:placebo) (95% CI)[b]	0.69 (0.55, 0.86)		-
Stratified log-rank test: p-value[c]	0.0009		-
1-year survival estimate (95% CI)[d]	0.728 (0.665, 0.780)	0.558 (0.491, 0.619)	0.170 (0.084, 0.256)
2-year survival estimate (95% CI)[d]	0.506 (0.440, 0.569)	0.371 (0.309, 0.434)	0.135 (0.045, 0.225)

CI = confidence interval; OS = overall survival.

[a] Median estimate of OS is from a Kaplan-Meier method. Difference was calculated as CC-486 minus placebo. The CI for the difference was derived using Kosorok's method.

[b] The hazard ratio is from a Cox proportional hazards model stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

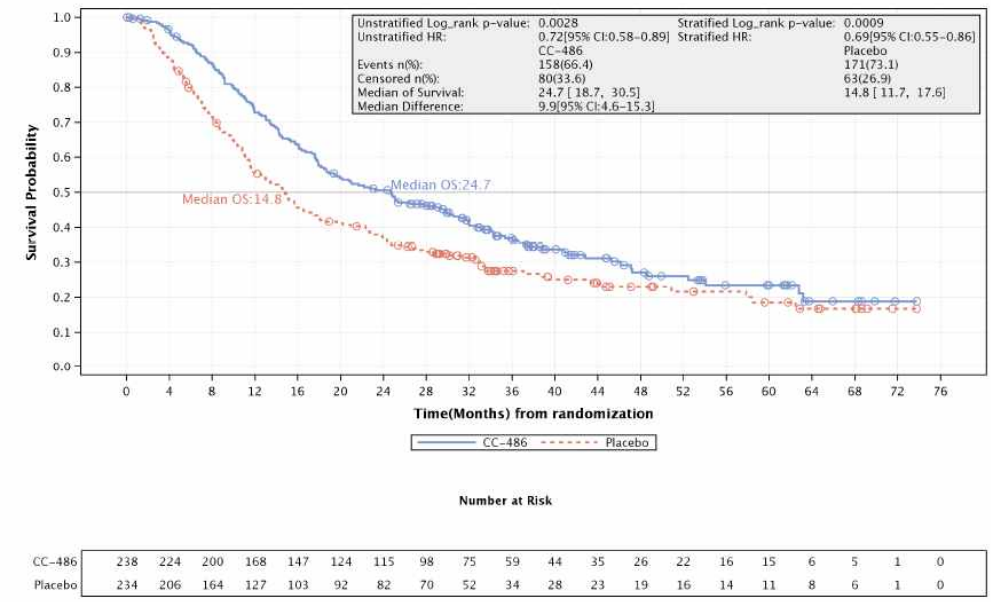
[c] The p-value is 2-sided from a log-rank test stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

[d] Kaplan-Meier methods are used to estimate the 1-year and 2-year survival probabilities. The CIs for the difference in the 1-year and 2-year survival probabilities were derived using Greenwood's variance estimate.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group, unless otherwise specified.

Source: Table 14.2.1.1.

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival for CC-486 versus Placebo (Intent-to-Treat Population)

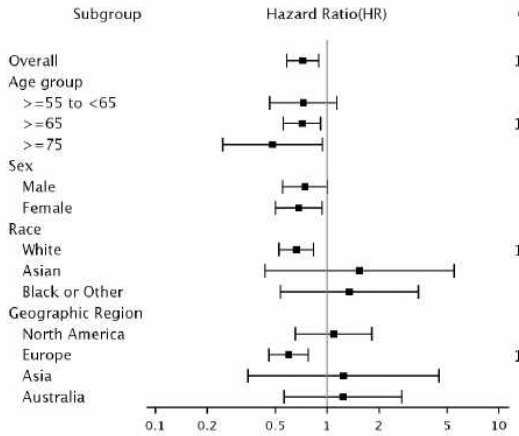


CI = confidence interval; HR = hazard ratio; OS = overall survival.

Source: Figure 14.2.1.1.

· 하위분석 결과 모든 연령군에서 사망 위험 감소가 관찰되었고, 성차는 없었음. 공고요법 유무와 관계없이 사망 위험이 감소됨. 지역에 따른 하위분석에서 북아메리카의 HR가 >1로 나타났으나 다변량 분석 결과 지역의 영향은 배재가능하였고, 인종(아시아인, 흑인) 및 일부 지역(아시아, 오스트레일리아)에서는 시험대상자 수가 적어 해석이 어려움

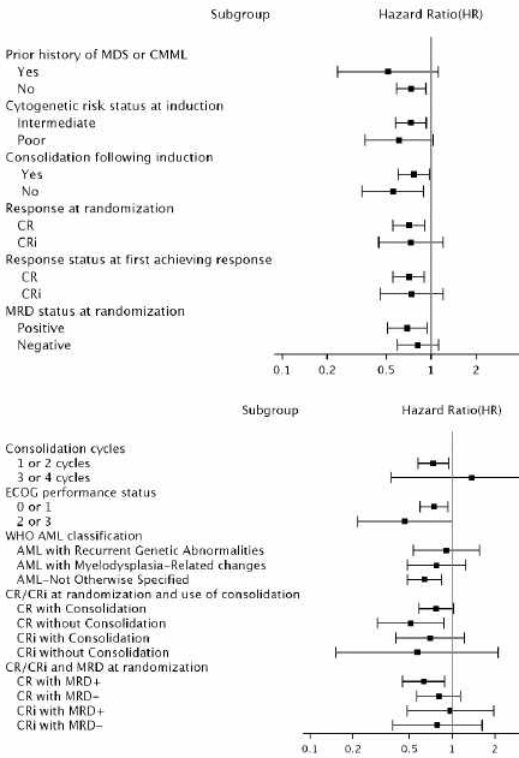
Figure 5: Forest Plot of Overall Survival by Demographic Subgroup (Intent-to-Treat Population)



Subgroup	CC-486 n/N[a]	Placebo n/N[a]	HR(95%CI)	CC-486 [b]	Placebo [b]
Overall	158/238	171/234	0.72(0.58, 0.89)	24.7	14.8
Age group					
>=55 to <65	36/66	41/68	0.72(0.46, 1.13)	31.6	15.2
>=65	122/172	130/166	0.71(0.56, 0.92)	19.9	14.3
>=75	19/28	18/24	0.48(0.25, 0.94)	24.8	9.9
Sex					
Male	79/118	93/127	0.74(0.55, 1.00)	21.7	15.9
Female	79/120	78/107	0.68(0.50, 0.93)	25.0	11.6
Race					
White	144/216	148/197	0.66(0.53, 0.83)	25.0	13.4
Asian	3/6	14/20	1.54(0.43, 5.47)	9.1	14.6
Black or Other	9/14	9/17	1.35(0.53, 3.40)	18.3	27.7
Geographic Region					
North America	29/37	30/42	1.09(0.65, 1.82)	15.3	15.2
Europe	111/167	114/147	0.60(0.46, 0.77)	28.6	13.0
Asia	3/6	13/17	1.24(0.35, 4.48)	9.1	14.6
Australia	14/26	11/23	1.23(0.56, 2.72)	20.2	37.1

CI = confidence interval.
[a] Number of events/number of subjects.
[b] Median OS in months.
Source: Figure 14.2.6.6.1.

Figure 6: Forest Plot of Overall Survival by Disease-related Subgroup (Intent-to-Treat Population)



Subgroup	CC-486 n/N[a]	Placebo n/N[a]	HR(95%CI)	CC-486 [b]	Placebo [b]
Prior history of MDS or CMML					
Yes	15/22	13/17	0.51(0.23, 1.11)	32.0	16.5
No	143/216	158/217	0.73(0.59, 0.92)	22.2	14.6
Cytogenetic risk status at induction					
Intermediate	131/203	142/203	0.73(0.58, 0.93)	25.4	15.9
Poor	27/35	29/31	0.61(0.36, 1.03)	13.9	7.4
Consolidation following induction					
Yes	122/186	138/192	0.76(0.60, 0.97)	24.7	15.4
No	36/52	33/42	0.55(0.34, 0.89)	23.3	10.9
Response at randomization					
CR	122/183	133/177	0.71(0.55, 0.90)	23.2	14.6
CRi	33/50	30/44	0.73(0.44, 1.20)	27.9	14.9
Response status at first achieving response					
CR	120/187	142/197	0.71(0.55, 0.90)	24.8	15.0
CRi	38/51	29/37	0.74(0.45, 1.20)	19.6	12.5
MRD status at randomization					
Positive	77/103	95/116	0.69(0.51, 0.93)	14.6	10.4
Negative	81/133	72/111	0.81(0.59, 1.12)	30.1	24.3

Subgroup	CC-486 n/N[a]	Placebo n/N[a]	HR(95%CI)	CC-486 [b]	Placebo [b]
Consolidation cycles					
1 or 2 cycles	118/180	132/179	0.74(0.57, 0.94)	24.7	14.9
3 or 4 cycles	4/6	6/13	1.37(0.37, 5.02)	25.5	NA
ECOG performance status					
0 or 1	144/217	157/217	0.74(0.59, 0.93)	24.7	14.9
2 or 3	14/21	14/17	0.46(0.22, 1.00)	22.2	11.2
WHO AML classification					
AML with Recurrent Genetic Abnormalities	25/39	29/46	0.91(0.53, 1.56)	21.9	17.6
AML with Myelodysplasia-Related changes	35/49	34/42	0.78(0.48, 1.25)	19.9	14.8
AML-Not Otherwise Specified	96/148	108/145	0.64(0.48, 0.84)	25.1	13.4
CR/CRi at randomization and use of consolidation					
CR with Consolidation	97/145	104/141	0.77(0.59, 1.02)	23.2	15.2
CR without Consolidation	25/38	29/36	0.51(0.30, 0.88)	23.3	11.2
CRi with Consolidation	23/37	27/40	0.70(0.40, 1.22)	29.6	17.6
CRi without Consolidation	10/13	3/4	0.57(0.15, 2.10)	27.9	4.6
CR/CRi and MRD at randomization					
CR with MRD+	61/85	72/87	0.63(0.45, 0.89)	15.3	10.8
CR with MRD-	61/97	58/85	0.80(0.56, 1.15)	29.7	23.9
CRi with MRD+	14/16	18/23	0.97(0.48, 1.95)	11.5	10.8
CRi with MRD-	19/33	12/20	0.79(0.38, 1.63)	29.3	29.9

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MDS = myelodysplastic syndromes; MRD = minimal residual disease; WHO = World Health Organization.
[a] Number of events/number of subjects.
[b] Median OS in months.
Source: Figure 14.2.6.6.1.

2) 주요 2차 유효성 평가변수

· 무재발 생존(RFS)은 시험군에서 10.2개월(95% CI 7.9, 12.9), 위약군4.8개월(95% CI 4.6, 6.4)로 시험군에서 5.3개월 개선을 보임(p=0.0001, HR 0.65)

* 무재발 생존: 무작위배정일부터 문서화된 재발 또는 모든 원인에 의한 사망 중 먼저 발생한 일자까지의 시간으로 정의

* 문서화된 재발: ① 골수 아세포 ≥ 5% ② 100일 이내 말초 혈액 아세포 존재 후 골수 아세포 ≥ 5% 확인또는 ③ 30일 내 2회 이상의 말초 혈액 아세포 ≥ 5%

Table 19: Summary of Relapse-free Survival (Intent-to-Treat Population)

Parameter	CC-486 (N = 238)	Placebo (N = 234)	Difference (95% CI)
Subjects with event (relapse or death) n (%)	164 (68.9)	181 (77.4)	-
Subjects censored - n (%)	74 (31.1)	53 (22.6)	-
Median RFS (months) (95% CI)[a]	10.2 (7.9, 12.9)	4.8 (4.6, 6.4)	5.3 (3.1, 7.5)
Hazard ratio (CC-486:placebo) (95%)[b]	0.65 (0.52, 0.81)		-
Stratified log-rank test: p-value[c]	0.0001		-
6-month RFS estimate (95% CI)[d]	0.674 (0.608, 0.731)	0.452 (0.385, 0.516)	0.222 (0.132, 0.312)
1-year RFS estimate (95% CI)[d]	0.449 (0.381, 0.514)	0.274 (0.216, 0.335)	0.175 (0.085, 0.264)
2-year RFS estimate (95% CI)[d]	0.266 (0.207, 0.328)	0.174 (0.125, 0.230)	0.092 (0.011, 0.172)

CI = confidence interval; RFS = relapse-free survival.

[a] Median estimate of RFS is from a Kaplan-Meier method. Difference was calculated as CC-486 minus placebo. The CI for the difference was derived using Kosorok's method.

[b] The hazard ratio is from a Cox proportional hazards model stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

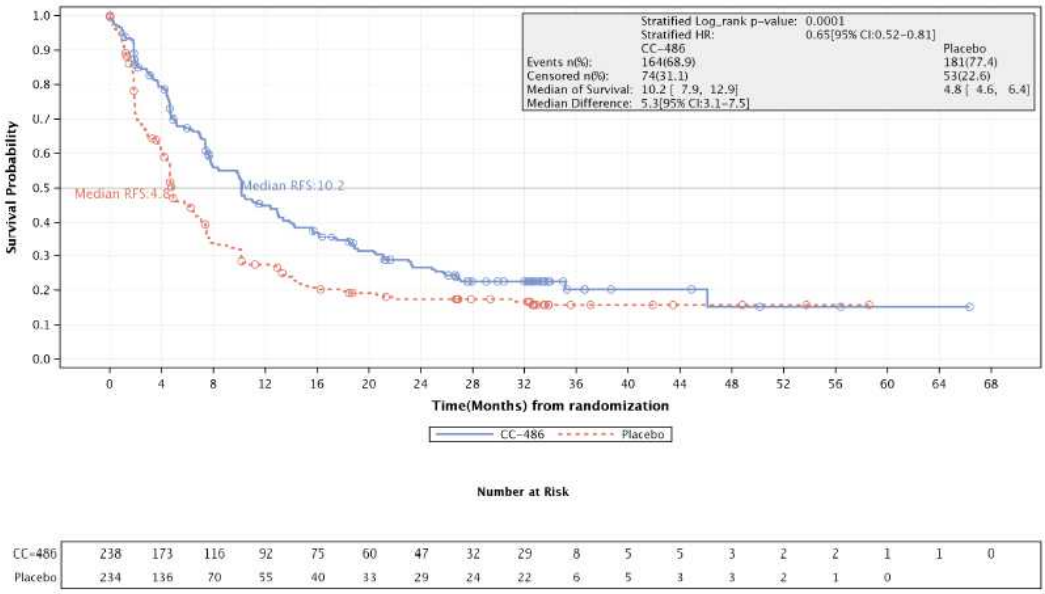
[c] The p-value is 2-sided from a log-rank test stratified by age, cytogenetic risk category, and received consolidation therapy or not.

[d] Kaplan-Meier methods were used to estimate the 6-month, 1-year, and 2-year RFS probabilities. The CIs for the difference in the 6-month, 1-year, and 2-year RFS probabilities were derived using Greenwood's variance estimate.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group, unless otherwise specified. Relapse-free survival is defined as the time from the date of randomization to the date of documented relapse or death from any cause, whichever occurs first.

Source: Table 14.2.2.1.

Figure 7: Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival: CC-486 versus Placebo (Intent-to-Treat Population)



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; RFS = relapse-free survival.

Source: Figure 14.2.2

- 안전성

· 이상반응 개요

Table 31: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Excluding AML Relapse (Safety Population)

Treatment-emergent Adverse Event Categories	CC-486 (N=236) n (%)	Placebo (N=233) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	231 (97.9)	225 (96.6)
Subjects with at least 1 TEAE related to study treatment	212 (89.8)	120 (51.5)
Subjects with at least 1 serious TEAE	79 (33.5)	59 (25.3)
Subjects with at least 1 treatment-related serious TEAE	22 (9.3)	5 (2.1)
Subjects with at least 1 Grade 3/4 TEAE[a]	169 (71.6)	147 (63.1)
Subjects with at least 1 treatment-related Grade 3/4 TEAE[a]	113 (47.9)	54 (23.2)
Subjects with at least 1 TEAE leading to death	9 (3.8)	4 (1.7)
Subjects with at least 1 TEAE leading to dose reduction	37 (15.7)	6 (2.6)
Subjects with at least 1 TEAE leading to dose interruption	102 (43.2)	40 (17.2)
Subjects with at least 1 TEAE leading to dose reduction and interruption	24 (10.2)	3 (1.3)
Subjects with at least 1 TEAE leading to study treatment discontinuation	31 (13.1)	10 (4.3)

AML = acute myeloid leukemia; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] Graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Notes: Acute myeloid leukemia relapse as defined by Medical Dictionary for Regulatory Activities high-level group term leukemias is excluded. Treatment-emergent adverse events include adverse events that started between first dose date and the date 28 days after the last dose date of study treatment.

Source: Table 14.3.1.2.a

· 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 설사, 호중구감소증, 변비, 혈소판감소증, 피로 순으로 나타났고, 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 열성 호중구감소증, 폐렴, 패혈증, 발열 순으로 나타남

· 3등급 이상의 이상반응 발생률은 시험군에서 전반적으로 높았으나(시험군 71.6%, 위약군 63.1%), 아자시티딘의 안전성 프로파일과 유사하였음. 가장 빈번한 3등급 이상 이상반응은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 열성 호중구감소증 순으로 나타남

TEAE			SAE			G3 이상의 TEAE		
빈도(%)	시험군	대조군	빈도(%)	시험군	대조군	빈도(%)	시험군	대조군
구역	64.8	23.6	열성 호중구감소증	6.8	3.9	G3	69.5	57.5
구토	59.7	9.9	폐렴	3.8	3.0	G4	45.3	31.3
설사	50.4	21.5	패혈증	1.7	2.1	호중구감소증	41.1	23.6
호중구감소증	44.5	26.2	발열	2.1	0.4	혈소판감소증	22.5	21.5
변비	38.6	24.0				빈혈	14.0	12.9
혈소판감소증	33.5	27.0				열성 호중구감소증	11.4	7.7
피로	29.7	19.3						

· AE로 인한 사망은 시험군 9명(3.8%), 위약군 4명(1.7%)였으나, 임상시험용의약품과의 관련성은 없다고 판단됨. 시험약 투여기간 중 사망례가 시험군 13명(5.5%), 위약군 12명(5.2%)에서 보고되었고, 이 중 질병의 진행으로 인한 사망이 시험군 7명(3.0%), 위약군 10명(4.3%)였음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- [AZA-AML-001] 아자시티딘의 CCR(conventional Care Regimen)에 미치는 효과를 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 평행군 시험(3상)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- [AZA-MDS-003] MDS 환자 대상 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군 시험(3상)
- [CC-486-GEN-001] 장기안전성 평가를 위한 공개, 반복투여, 단일군시험(3상)
- [CC-486-NPS-001] 고형암 환자 대상 공개, 단일군 시험(2상)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- [CC-486-MPK-001] 혈액암 및 고형암 환자에서 경구 아자시티딘의 pop-PK 및 CR에 도달한 AML 환자에서의 노출-반응 분석
  - AZA-MDS-004, CC-486-CAGEN-001 및 CC-486-AML-001에서 아자시티딘 300 mg 투여시 측정한 PK 자료를 이용하여 모델 구축

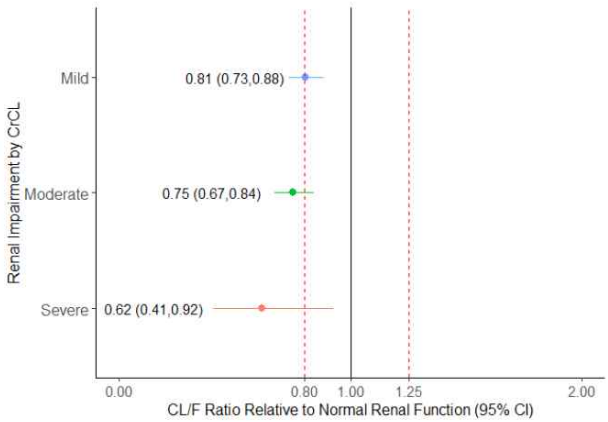
Table 3: Subjects and Concentration Records Included (Population Pharmacokinetics)

Study	Number of Subjects			Number of Concentration Records		
	Total	Included	Excluded	Total	Included	Excluded
MDS-004	31	31	0	575	410	165
CAGEN-001	30	28	2	720	505	215
AML-001	227	227	0	1064	1018	46
Total	288	286	2	2359	1933	426

Source: poppknnonmem.xpt

  - 유효성 관련 노출-반응 분석: ACUss와 OS 사이에 유의적인 상관관계가 관찰되었고, AUCss 및 Cmax,ss는 RFS와 유의적 상관관계를 보임
  - 안전성 관련 노출-반응 분석: AUCss 및 Cmax,ss와 3등급 이상의 호중구감소증 및 Cave,C1-C6와 3등급 이상의 구역이 상관관계를 보임
  - 공변량 분석: 겉보기 청소율(Eta CL)은 CLcr, AST, ALT와 상관관계 없음

Figure 5: Forest Plot of CLcr on CL/F in Final Model



Normal (N=110): CLcr > 90 mL/min; Mild (N=117): 60 ≤ CLcr < 90 mL/min; Moderate (N=56): 30 ≤ CLcr < 60 mL/min; Severe (N=3): 15 ≤ CLcr < 30 mL/min.
Source: Appendix A, Section 1.3.4.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- Azacitidne PSUR(2020.5.19.~2021.5.18.)
  - 경구용 아자시티딘: 2020.9.1. 미국에서 최초 승인, 캐나다는 2021.1.5. 승인
  - 경구용 아자시티딘에 대한 노출 추정치는 약 426명

Table 0-1: Summary of Worldwide Commercial Exposure for Oral Azacitidine

Region	Exposure Current Interval	Exposure Cumulative Interval
Canada	31	31
United States of America	395	395
TOTAL	**426**	**426**

  - 보고기간 중 새로운 안전성 정보는 확인되지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 평가변수인 OS 및 주요 2차 평가변수인 RFS에서 위약에 비해 유의적인 개선을 보임
  - 일반적으로 예후가 불량한 75세 이상 환자를 포함한 다양한 하위분석군에서도 시험군에서 OS 및 RFS의 개선이 관찰됨
- 기타 2차 평가변수도 CC-486의 치료효과를 일관되게 뒷받침함
  - 재발까지의 시간 중앙값은 시험군에서 10.2개월, 위약군에서 4.9개월로 시험군에서 더 길었고, 치료 중단까지의 시간 중앙값도 시험군에서더 길게 나타남
  - 건강 관련 삶의 질은 위약군과 유사하였고, 입원 분석 결과에서 시험군 투여시 입원과 관련된 보건의료 자원 활용의 감소를 나타냄

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1건 이상의 TEAE를 경험한 환자는 시험군 97.9%, 위약군 96.6%였고, 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 설사, 호중구감소증, 변비, 혈소판감소증, 피로 순
- 1건 이상의 중대한 이상반응은 시험군 33.5%, 위약군 25.3%에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 열성 호중구감소증, 폐렴, 패혈증, 발열 순
- 3등급 이상의 이상반응 발생률은 시험군에서 전반적으로 높았으나(시험군 71.6%, 위약군 63.1%), 아자시티딘의 안전성 프로파일과 유사하였음. 가장 빈번한 3등급 이상 이상반응은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 열성 호중구감소증 순
- AE로 인한 사망은 시험군 9명(3.8%), 위약군 4명(1.7%)였으나, 임상시험용의약품과의 관련성은 없다고 판단됨. 시험약 투여기간 중 사망례가 시험군 13명(5.5%), 위약군 12명(5.2%)에서 보고되었고, 이 중 질병의 진행으로 인한 사망이 시험군 7명(3.0%), 위약군 10명(4.3%)였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 바람직한 효과: CC-486-AML-001 시험에서 유도 화학요법 후에 관해 상태인 AML 환자에서 OS 및 RFS의 개선을 나타냄
- 바람직하지 않은 효과: 위장관계 사건, 혈액학적 사건, 감염 사건 등 이상반응

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성
  - 핵심 임상시험인 CC-486-AML-001에서 CR/CRi에 도달한 AML 환자에서 유지요법으로 경구용 아자시티딘의 안전성 및 유효성 평가시, OS 및 RFS에서 위약 대비 유의적인 개선을 입증함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: ONUREG(azacitidine) tablets, for oral use, Celgene Corp. (2020.1.9. 허가, 희귀의약품)
- EMA: Onureg 200, 300 mg film-coated tablets, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2021.6.24. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비다자주100밀리그램(아자시티딘), 세엘진(유)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	**허가일**	2022.3.23.
제품명	오뉴렉정200, 300밀리그램 (아자시티딘)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1.2 (2022.1.12.)
주성분 및 함량	필름코팅정/ 1정(885.8mg) 중 아자시티딘 300mg 필름코팅정/ 1정(590.5mg) 중 아자시티딘 200mg		
효능·효과	공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 감염	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 없음	- 해당없음	- 해당없음
3. 중요한 부족정보		
- 없음	- 해당없음	- 해당없음