# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.07.18.</td><td>접수번호</td><td>20220132281</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품, 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">리퓨어헬스케어(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">트리세녹스주2mg/mL(삼산화비소)(바이알)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">삼산화비소</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>□ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">액상주사제, 1밀리리터 중 삼산화비소 2.0ng</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.6.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 허가('00.09.25.), 유럽 허가('02.03.05.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 이근아, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과<br>첨단의약품품질심사과<br>약효동등성과<br>의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 구민지, 백주현, 홍정희<br>(동등성) 한희선, 안충열, 김소희<br>(기시) 홍상미, 이경신, 박상애<br>(위해성) 이승진, 박선임, 이인선</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP<br>담당자</td><td>이영재, 정수경, 김춘래</td></tr>
</table>

* 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

염색체검사[t(15;17)전좌] 및/또는 유전자검사[Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha (PML/RAR-alpha) 유전자]에 의해 급성전골수구성백혈병으로 진단된 환자에 사용한다.
다른 급성골수구성 백혈병(AML) 아형에 대한 반응률에 대해서는 조사된 바가 없다.

1. 새롭게 진단된 저위험(백혈구 수 $\leq 10\times10^9$/L) 급성전골수구성백혈병 성인 환자에서 트레티노인을 병용하는 관해 유도 및 공고요법
2. 성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병 환자의 관해 유도 및 공고요법(이전의 치료로서 트레티노인과 화학요법을 포함해야 한다.)

이 약에 의해 완전관해된 후 재발한 급성전골수구성백혈병에 대해서, 이 약의 유효성·안전성은 확립되어 있지 않다.

○ 용법·용량

삼산화비소로서 0.15mg/kg를 5% 포도당액 또는 생리식염액에 혼합하여 100~250mL로 하여, 2시간에 걸쳐서 정맥 내 점적 주입한다.

1. 새롭게 진단된 저위험 급성전골수구성백혈병
관해 유도요법 1주기 및 공고요법 4주기를 진행한다.
1) 관해 유도요법: 골수관해가 될 때까지 표 1에 따라 트레티노인과 병용하여 투여하며, 60일을 초과하여 투여하지 않는다. 분화증후군 예방을 위해 관해 유도 1일째부터 관해 유도요법이 끝날 때까지 프레드니손 0.5mg/kg을 매일 투여하는 것이 권장된다.
2) 공고요법: 관해가 된 경우에는 표 1에 따라 트레티노인과 병용하여 8주를 1주기로 하고, 이 약은 각 주기의 1-4주 동안 주 5일 투여하여 총 4주기를 투여한다.
병용하는 트레티노인에 대한 추가적인 정보는 트레티노인의 허가사항을 참고한다.

표 1. 권장 용법·용량

| **유도요법(1주기)** | | |
|---|---|---|
| **투여 약물** | **용법·용량** | **비고** |
| 이 약 | 0.15mg/kg, 1일 1회, 정맥 내 투여 | 골수 관해가 될 때까지 투여하되 최대 60일을 초과하지 말 것 |
| 트레티노인[1] | 45mg/㎡을 1일 2회로 나누어 경구 투여 | 골수 관해가 될 때까지 투여하되 최대 60일을 초과하지 말 것 |
| **공고요법(4주기)** | | |
| **투여 약물** | **용법·용량** | **비고** |

| | | 1주 | 2주 | 3주 | 4주 | 5주 | 6주 | 7주 | 8주 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 이 약 | 0.15mg/kg, 1일 1회, 정맥 내 투여 | 1-5일 | 1-5일 | 1-5일 | 1-5일 | - | - | - | - |
| 트레티노인[1] | 45mg/㎡을 1일 2회로 나누어 경구 투여 | 1-7일 | 1-7일 | - | - | 1-7일[2] | 1-7일[2] | - | - |

[1] 가장 가까운 10mg 단위로 반올림한다.

[2] 4번째 주기의 5-6주에는 투여를 생략한다.

2. 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병

관해 유도요법 1주기 및 공고요법 1주기를 진행한다.

1) 관해 유도요법: 골수관해가 될 때까지 1일 1회 투여한다. 합계의 투여 횟수는 60회를 초과하여 투여하지 않는다.

2) 공고요법: 관해가 된 경우에는 관해 유도 종료 후 3~6주 후에 개시한다. 5주 동안 1주 5일, 1일 1회 투여한다(총 25회). 공고요법을 여러 회 반복(이 약의 총 25회를 초과한 투여) 실시한 경우의 유효성·안전성은 확립되어 있지 않다(투여경험이 극히 적다).

3. 이상반응에 따른 용량조절

이 약 투여 시에는 환자의 상태를 자주 관찰한다. 생화학적 검사(전해질 등), 혈액학적/화학적 검사 및 혈액응고능 검사 등을 포함하여 관해 유도요법에서는 최저 주 2회, 관해 후 공고요법에서는 최저 주 1회 검사하여 관찰한다(사용상의 주의사항 중 일반적 주의 항 참고). 이상반응에 따라 이 약의 투여 용량을 조절할 수 있다(표 2 및 표 3 참고).

표 2. 이상반응에 따른 용량조절 및 보조요법

| 이상반응 | 투여 방법 |
|---|---|
| 분화 증후군<br>; 다음 중 2개 이상의 증상이 나타나는 경우<br>-원인불명의 열<br>-호흡곤란<br>-흉막 및/또는 심낭 삼출<br>-폐침윤<br>-신부전<br>-저혈압<br>-5kg 이상의 체중 증가 | - 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다. 증상이 심한 경우 트레티노인의 투여 중단을 고려한다.<br>- 최소 3일 이상, 증상이 사라질 때까지 덱사메타손 10mg을 매 12시간 마다 정맥 투여한다.<br>- 환자의 증상 및 임상적 상태가 개선되면 50% 감량한 용량으로 치료를 재개한다.<br>- 분화 증후군 증상의 재발이 없을 경우, 7일 후 시작 용량으로 투여 용량을 증가시킨다.<br>- 만약 증상이 다시 나타날 경우 이 약 및/또는 트레티노인을 직전 용량으로 감량하여 투여한다. |
| QTc 연장<br>; Framingham formula 계산시, 남성 450msec 이상, 여성 460msec 이상일 경우 | - 이 약과 기타 QTc 연장에 영향을 주는 약물의 투여를 중단하고, 전해질 이상을 보정한다.<br>- QTc 정상화 후, 50% 감량한 용량(0.075mg/kg/일)으로 7일간 투여한다.<br>- 7일간 투여 후 QTc 연장이 나타나지 않을 경우, 이 약의 용량을 0.11mg/kg/일으로 증량하여 다음 1주일간 투여한다.<br>- 2주간의 용량 조절 후 QTc 연장의 재발이 없을 경우, 시작 용량으로 투여용량을 증가시킨다. |

| | |
|---|---|
| 간 독성<br>; 다음 중 1개 이상의 증상이 나타나는 경우<br>-TB >3×ULN<br>-AST >5×ULN<br>-ALP >5×ULN | - 이 약 및/또는 트레티노인의 투여를 일시적으로 중단한다.<br>- 총 빌리루빈(TB)의 수치가 정상 상한치(ULN)의 1.5배 이하, 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 및/또는 알칼리 인산분해효소(ALP)의 수치가 ULN의 3배 이하로 회복되면 50% 감량한 용량으로 7일간 투여한다.<br>- 7일간 투여 후 간독성의 악화가 나타나지 않을 경우, 시작 용량으로 투여용량을 증가시킨다.<br>- 만약 간 독성이 다시 나타난다면 투여를 영구적으로 중단한다. |
| 기타 비혈액학적 독성 | - 2등급 독성의 경우 이 약 및 트레티노인의 투여용량을 표 3에 따라 1단계 감량하여 투여한다.<br>- 3-4등급 독성의 경우, 이 약 및 트레티노인의 투여를 일시적으로 중단한다. 1등급 이하로 회복된 후, 표 3에 따라 2단계 감량하여 투여한다. |
| 백혈구 증가증 | - 히드록시우레아를 투여한다.<br>- 백혈구(WBC) 수치가 $10\times10^9$/L 이하로 감소할 경우 히드록시우레아 투여를 중단할 수 있다. |
| 골수억제<br>; 다음 중 1개 이상의 증상이 5주 이상 지속하여 나타나는 경우<br>-절대호중구수 $1\times10^9$/L 이하<br>-혈소판수 $50\times10^9$/L 이하 | - 이 약 및 트레티노인의 투여용량을 표 3에 따라 1단계 감량하여 투여한다.<br>- 골수억제가 50일 이상 지속될 경우, 또는 연속 2주기 이상 골수억제가 나타날 경우, 골수 천자를 실시하여 관해 상태를 평가한다. 분자학적 관해의 경우, 직전 용량보다 1단계 감량하여 투여한다. |

표 3. 용량 조절 단계

| 용량 단계 | 이 약(mg/kg) | 트레티노인(mg/㎡)[1] |
|---|---|---|
| 권장 시작용량 | 0.15 | 45 |
| 1차 용량감량 | 0.11 | 37.5 |
| 2차 용량감량 | 0.10 | 25 |
| 3차 용량감량 | 0.075 | 20 |

[1] 가장 가까운 10mg 단위로 반올림한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

1) 이 약에 의한 치료는 위험성을 수반하므로 원칙적으로 투여기간 중에는 입원환경에서 의사의 관리하에 두어야 한다. 또한, 응급의료체제가 정비된 의료기관에서 백혈병, 특히 급성 전골수구성 백혈병(APL)의 치료에 충분한 지식과 경험을 가진 의사의 관리 하에 치료를 실시해야 한다.

2) 이 약으로 치료받은 APL 환자에서 생명을 위협하거나 치명적인 분화증후군(Differentiation syndrome)이 보고되었다. 그 징후와 증상에는 백혈구증가증의 유무와 관계없이 원인 불명의 발열, 호흡곤란, 저산소증, 급성 호흡곤란, 폐 침윤, 흉막삼출 또는 심낭삼출, 체중증가, 말초부종, 저혈압, 신부전, 간장애, 다기관 기능장애 등이 있다. 이 약 투여 중 분화증후군이 의심되면 이 약의 투여를 중단하고 고용량 부신피질호르몬제(스테로이드)의 투여 등 적절한 조치를 하고 혈역학 모니터링을 한다(용법·용량 항 참고).

3) 이 약은 치명적인 QTc 간격 연장, 완전방실차단 및 Torsade de pointes(TdP)를 유발할 수 있다.

이 약을 투여하기 전에 심전도 검사를 실시하고 혈청 전해질(칼륨, 칼슘, 마그네슘) 및 크레아티닌에 대해 검사한다. 전해질 이상이 있는 경우에는 교정하고, QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 투여는 중단한다. 이 약의 투여 중에는 심전도 검사를 최소 주 2회 실시하고, 임상적으로 불안정한 환자의 경우 심전도 모니터 등에 의한 감시를 고려한다. 이 약 투여 중 심실성 부정맥 또는 QTc 간격이 연장된 경우 해소될 때 까지 이 약의 투여를 중단하고 감소된 용량으로 투여를 재개한다(용법·용량, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의 항 참고).

4) 이 약으로 치료받은 APL 환자에서 베르니케증을 포함한 심각한 뇌병증이 보고되었다. 베르니케증은 신경계 응급질환이다. 티아민 결핍 위험이 있는 환자들의 티아민 수치 검사를 고려한다. 티아민 결핍이 있거나 위험이 높은 환자에게 티아민을 비경구 투여한다. 이 약을 투여 받는 환자들의 신경학적 증상과 영양 상태를 모니터링 한다. 베르니케증이 의심되면, 이 약 투여를 즉시 중단하고 티아민을 비경구 투여한다. 증상이 해결되거나 개선되고 티아민 수치가 정상화될 때까지 모니터링 한다(사용상의 주의사항 중 일반적 주의 항 참고).

5) 이 약 사용에 있어서 사용상의 주의사항을 참조하여 신중히 환자를 선택한다. 또한 이 약 사용 시에는 첨부문서를 숙독한다.

**2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 임부·수유부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(사용상의 주의사항 중 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여 등 항 참고)

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) QT 연장의 병력이 있는 환자, 저칼륨혈증, 또는 저마그네슘혈증, 심질환(부정맥, 허혈성심질환 등)이 있는 환자(QT 연장의 위험이 증가한다.)
2) QT 연장을 일으킨다고 알려진 약제를 투여 중인 환자(사용상의 주의사항 중 상호작용 항 참고)
3) 심질환(심근경색, 심근장애 등) 또는 그 병력이 있는 환자(증상이 악화될 위험이 있다.)
4) 티아민 결핍 환자(뇌병증의 위험이 증가한다.)
5) 간장애 환자(대사기능의 저하에 의해 이 약의 체내농도가 상승할 가능성이 있다.)
6) 신장애 환자(배설기능의 저하에 의해 이 약의 체내농도가 상승할 가능성이 있다.)
7) 소아(사용상의 주의사항 중 소아에 대한 투여 항 참고)
8) 고령자(사용상의 주의사항 중 고령자에 대한 투여 항 참고)

**4. 이상반응**

1) 새롭게 진단된 저위험 APL

다기관, 무작위 배정, 활성 대조, 공개 라벨, 임상 3상 시험(APL0406)에서 새롭게 진단된 저위험 APL 환자를 대상으로 시험군(이 약과 트레티노인의 병용요법, 129명)과 대조군(화학요법과 트레티노인의 병용요법, 137명)의 안전성을 비교하여 평가했다(사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보 항 참고). 관해 유도요법을 완료한 환자는 시험군의 98%, 대조군의 96%였으며, 최소 3주기의 공고요법을 완료한 환자는 시험군의 89%, 대조군의 87%였다.

중대한 이상반응은 시험군의 25%, 대조군의 24%에서 보고되었다. 시험군에서 2% 이상으로 보고된 중대한 이상반응은 간 수치 이상, 분화증후군, 호흡곤란, 폐렴 및 기타 감염이었다. 치명적인 이상반응은 시험군의 1%(1명), 대조군의 6%(8명)에서 보고되었다.

시험군에서 투여 중단의 원인이 된 이상반응은 관해 유도요법 중 1명, 3주기의 공고요법 중 4명에서 보고되었으며, 대조군에서 투여 중단의 원인이 된 이상반응은 관해 유도요법 중 4명, 3주기의 공

고요법 중 6명에서 보고되었다.
APL0406 시험에서 관해 유도요법 또는 공고요법 중 발생한 혈액학적 및 비혈액학적 이상반응은 아래 표에 기재하였다.

| 이상반응<br>[명(%)] | 관해유도 | 1차<br>공고요법 | 2차<br>공고요법 | 3차<br>공고요법 |
|---|---|---|---|---|
| >15일 지속되는 혈소판감소증 (3-4등급) | | | | |
| 시험군 | 74 (58%) | 6 (5%) | 6 (5%) | 8 (7%) |
| 대조군 | 120 (88%) | 17 (14%) | 77 (63%) | 26 (22%) |
| >15일 지속되는 호중구감소증 (3-4등급) | | | | |
| 시험군 | 61 (48%) | 8 (8%) | 7 (6%) | 5 (4%) |
| 대조군 | 109 (80%) | 40 (32%) | 90 (73%) | 28 (24%) |
| 간독성 (3-4등급) | | | | |
| 시험군 | 51 (40%) | 5 (4%) | 1 (1%) | 0 (0%) |
| 대조군 | 4 (3%) | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 원인 불명의 감염 및 발열 | | | | |
| 시험군 | 30 (23%) | 10 (8%) | 4 (3%) | 2 (2%) |
| 대조군 | 75 (55%) | 8 (6%) | 46 (38%) | 2 (2%) |
| 고중성지방혈증 | | | | |
| 시험군 | 29 (22%) | 22 (18%) | 17 (14%) | 16 (14%) |
| 대조군 | 29 (22%) | 19 (15%) | 10 (8%) | 13 (11%) |
| 고콜레스테롤혈증 | | | | |
| 시험군 | 14 (10%) | 19 (16%) | 19 (16%) | 16 (14%) |
| 대조군 | 12 (9%) | 12 (10%) | 12 (10%) | 11 (9%) |
| QT 연장 | | | | |
| 시험군 | 11 (9%) | 3 (2%) | 3 (2%) | 2 (2%) |
| 대조군 | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 위장관 독성 (3-4등급) | | | | |
| 시험군 | 3 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 대조군 | 25 (18%) | 1 (1%) | 6 (5%) | 0 (0%) |
| 신경 독성* | | | | |
| 시험군 | 1 (1%) | 5 (4%) | 6 (5%) | 7 (6%) |
| 대조군 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 심장기능 (3-4등급) | | | | |
| 시험군 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 대조군 | 5 (4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

* 대부분 가역적인 말초신경병증이었다.

2) 불응성 또는 재발성 APL
일본 치료연구 및 사용성적조사에 있어서 총 증례 267례 중, 220례(82.4%)에서 이상반응이 인정되었다. 그 중 중요한 것은 심전도 QT 연장(46.1%), ALT 증가(27.7%), 간기능 이상(25.8%), AST 증가(21.4%), 백혈구감소(17.6%), 백혈구증가증(14.6%), LDH 증가(11.6%), CRP 증가(11.6%), APL 분화

증후군(10.1%), ALP 증가(10.1%)였다(제4회 안전성 정기보고).
또한, 미국의 임상 1/2상 및 임상 3상 시험에서만 보고된 이상반응은 빈도 불명으로 했다.

| 빈도 종류 | 5~50% 미만 | 5% 미만 | 빈도 불명 |
|---|---|---|---|
| 순환기계 | 심전도 QT 연장 | 심전도 QT 보정 간격 연장, 빈맥, 서맥, 부정맥, 심계항진, 심낭액 저류, 동성빈맥, 울혈성심부전, 혈압저하 | 심전도이상, 조홍, 심근증, 심막염, 저혈압, 기립성 저혈압, 기능성 심잡음 |
| 호흡기계 | | 호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 기침, 폐포출혈 | 무기폐, 호흡곤란 악화, 저산소증, 흉막통, 흉수, 빈호흡, 천명, 인후두 통증, 염발음 |
| 소화기계 | 오심 | 위불쾌감, 구토, 복부팽만, 복통, 상복부통, 설사, 변비, 식욕부진, 소화불량, 장운동 과잉, 입술건조, 치통, 위장 불쾌감, 식욕감퇴 | 구내건조, 잇몸출혈, 입술궤양, 고창, 변실금, 배변 빈도 증가, 연변, 혈성설사 |
| 간독성 | 간기능이상, ALT 증가, AST 증가, ALP 증가, LDH 증가, r-GTP 증가 | 혈중 빌리루빈 증가 | |
| 신장 독성 | | 신기능장애, 혈중 크레아티닌 증가, BUN 감소, BUN 증가, 소변감소증 | 착색뇨, 뇨단백양성, 신부전 |
| 전해질 이상 | 저칼륨혈증 | 저칼슘혈증, 혈중마그네슘 감소, 고마그네슘혈증, 고칼륨혈증, 고나트륨혈증 | |
| 혈액학 | 백혈구증가증, 호중구감소, 혈소판감소 | 빈혈, 발열성호중구감소증, 비장비대 | 점상출혈, 반상출혈 |
| 혈액 응고계 | | APTT 연장, APTT 단축, 혈중피브리노겐 감소, FDP 증가 | |
| 혈관장애 | | 혈관염 | 창백 |
| 피부 | 발진 | 홍반, 홍색한진, 홍반성 발진, 안면부종, 피부건조, 피부염, 소양증 | 신경피부염, 박리성 피부염, 국소성 표피박리, 안와주위부종, 소양성 발진, 인설성 발진, 피부과색소침착, 다한증, 피부병변 |
| 대사·영양장애 | 고혈당 | 저단백혈증, 저알부민혈증 | 저혈당, 케토산증 |
| 전신상태 | 발열 | 부종, 체중증가, 흉부불쾌감, 오한, 권태감, 흉통 | 피로, 통증, 종창, 체중감소 |
| 정신신경계 | 감각감퇴 | 두통, 떨림, 우울증, 불쾌감, 불면증, 미각이상, 반사저하, 감각이상, 말초신경병증, 경련 | 현기증, 불안, 우울한 기분, 터널시야, 청각장애, 혼수, 뇌병증, 베르니케증 |
| 감염증 | | 후두인후염, 대상포진 | 단순헤르페스, 부비강염, 상기도감염, 세균감염, 패혈증 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 근·골격계 | | 요통, 사지통증, 관절통, 뼈 통증, 근육통, 근골격계 경직, 근력 약화 | 국소종창, 관절삼출액, 턱 통증, 중감 |
| 안구독성 | | 결막출혈 | 안검염, 눈자극, 안검하수, 눈 통증, 시야흐림 |
| 기타 | APL 분화증후군, CRP 증가 | 말초부종, 혈중 인산 증가, 주사부위 홍반, 주사부위 통증, 주사부위 종창 | 골수생검이상, 중이삼출액, 수포, 열상 |

3) 동일성분 제제 '트리세녹스주(삼산화비소)(앰플)'의 국내 시판 후 조사 결과
국내 재심사를 위하여 4년 동안 불응성 또는 재발성 APL 환자 50명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 22.0%(11/50명, 총 72건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.0%(3/50명, 총 7건)로 QT 연장 4.0%(2/50명, 총 3건), AST 증가, 간효소증가 각 2.0%(1/50명, 2건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 6.0%(3/50명, 총 7건)로 QT 연장 4.0%(2/50명, 총 3건), AST 증가, 간효소증가 각 2.0%(1/50명, 2건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.0%(10/50명, 12건)로 보고되었으며, 폐렴 6.0%(3/50명, 3건), 사망, 상처, 수막종, 신경통, 알레르기성 비염, 약물발진, 이명, 이식편대숙주병, 족부백선 각 2.0%(1/50명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응으로 신경통 2.0%(1/50명, 1건)이 보고되었다.
※ 재심사 이상사례 분석평가 결과
불응성 또는 재발성 APL 환자에서 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 이비인후과계: 비염
- 호흡기계: 기침

**5. 일반적 주의**
1) 배태자 독성
비임상시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에게 투여 시 태아 독성의 가능성이 있다(사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보 항 참고).
이 약을 투여받는 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피하고, 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약의 투여 중에 임신이 확인된 경우 또는 의심되는 경우에는 즉시 투여를 중지한다. 가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다(사용상의 주의사항 중 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여 항 참고).
2) 검사실 검사
이 약 투여 시에는 환자의 상태를 자주 관찰한다. 생화학적 검사(전해질 등), 혈액학적/화학적 검사 및 혈액응고능 검사 등을 포함하여 관해 유도요법에서는 최저 주 2회, 관해 후 공고요법에서는 최저 주 1회 검사하여 관찰한다. 임상상태가 불안정한 환자에서는 더욱 자주 관찰한다.
3) 심전도 검사 및 전해질 모니터링

이 약 투여 시에는 다음에 유의하여 심전도검사 및 혈청 전해질검사 등을 하고, 이상이 인정되는 경우에는 적절한 처치를 한다. 또한, 심전도검사의 적절한 영상판독이나 이상시 처치에 대하여는 순환기전문의의 조언을 얻는 것이 필요하다.

① 치료 개시 전: 심전도 검사를 실시하고, 혈청전해질(칼륨, 칼슘, 마그네슘) 및 크레아티닌에 대하여 검사해야 한다. 전해질 이상이 있는 경우에는 교정하고, QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 투여는 중단한다. QTc 연장의 위험 인자 또는 TdP의 위험 인자가 있는 환자는 지속적인 심전도 모니터 등에 의한 감시를 고려한다. QTc 간격이 500msec 이상인 경우에는 적절한 조치 후 QTc를 재평가해야 하며, 이 약에 의한 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여를 개시한다.

② 치료 중: 심전도 검사를 최저 주 2회 실시하고, 심전도 모니터 등에 의한 감시도 고려한다. 치료 중 칼륨 농도는 4mEq/L이상, 마그네슘 농도는 1.8mg/dL이상으로 유지해야 한다. 치료 중 QT 간격이 500msec를 초과한 환자는 이 약의 투여를 중단하고, 수반하는 위험인자가 있는 경우에는 즉시 이것을 시정하는 처치를 강구하고, 이 약에 의한 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여를 계속한다. 실신이나 빈맥 등의 부정맥이 인정되는 경우에는 혈청전해질을 검사하고, 지속적으로 모니터링 하면서 QTc 간격이 460msec 이하로 감소하고 전해질 이상이 교정되고, 실신이나 빈맥 등의 부정맥이 해소될 때 까지 이 약의 투여를 중단해야 하며, 증상에 따라서 투여중지를 고려한다.

③ 치료 종료 후: 이 약에 의한 QT 연장 등의 부정맥이 인정되는 경우는 증상이 인정되지 않을 때 까지 심전도 모니터나 심전도 검사를 하고 적절한 처치를 한다.

4) 뇌병증

이 약을 투여하는 동안 착란, 의식수준 저하, 발작, 인지부족, 운동실조, 시각증상과 안구운동 기능장애와 같은 환자들의 신경학적 증상과 영양 상태를 모니터링 한다. 티아민 결핍 위험이 있는 환자는 이 약 투여 이후 뇌병증 증상을 파악하기 위해 면밀히 모니터링 해야 한다. 일부 사례에서 티아민의 보충으로 회복되었다. 만약 베르니케증이 의심되면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 티아민 비경구 투여를 시작한다. 증상이 해결되거나 개선되고 티아민 수치가 정상화될 때까지 모니터링 한다.

5) 간독성

이 약의 투여 후 AST, ALP, 및/또는 혈청 빌리루빈의 증가가 보고되었다. 이 약의 투여 전, 투여 중에 간기능 검사를 정기적으로 하고, 이상이 인정되는 경우에는 휴약하고, 적절한 처치를 한다.

6) 백혈구 증가증

이 약의 투여 후 고도의 백혈구 증가증이 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안 말초백혈구수가 30,000/㎣ 을 넘는 경우에는 휴약하고, 경과를 관찰하며 백혈구 수에 따른 화학요법제 사용 등의 적절한 처치를 한다. 또한, 화학요법제의 사용 시에는 위험성을 수반하므로 충분히 주의한다.(이 약과 화학요법제의 병용에 대한 유효성과 안전성은 확립되어 있지 않다.)

7) 혈액학적 변화

이 약의 투여 후 범혈구감소, 무과립구증, 백혈구감소, 혈소판감소가 보고되었으므로, 충분히 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 적절한 처치를 한다.

8) 출혈

APL에 같이 발생하는 파종성 혈관내 응고증후군(DIC)에서는 선용활성항진을 수반하는 치명적인 출혈경향(뇌출혈, 폐출혈 등)이 보고되고 있다. 이 약 투여 중에 이러한 증상이 나타나는 경우에는 혈소판 수혈 등의 적절한 처치를 한다. 또한, 이 약 투여 중에는 급격한 백혈구·아구·전골수구의 증가에 따라, DIC의 악화가 보고되고 있고, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 한다.

9) 혈당 변화

이 약의 투여 후 혈당치의 상승을 일으키는 일이 있으므로 투여 전, 투여 중에는 정기적으로 검사하

고 이상이 인정되는 경우에는 휴약하고, 적절한 처치를 한다.
10) 신경 독성
무기비소의 장기 노출에 의한 독성으로 알려져 있다. 이 약은 착감각, 감각 감퇴 등의 신경장애를 일으키는 일이 있으므로 충분히 관찰하고, 중증인 경우에는, 휴약, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
11) 이차 원발성 악성종양
이 약의 활성성분인 삼산화비소는 인체 발암물질이다. 이차 원발성 악성종양의 발생 여부를 모니터링 한다.

**6. 상호작용**
1) QT/QTc 간격 연장을 일으킬 수 있는 약물 또는 전해질 이상을 유발할 수 있는 약물과 이 약의 병용은 심각한 QT/QTc 간격 연장 위험을 높일 수 있다. 이러한 약물은 투여를 중단하거나 이 약을 투여하는 동안 대체 약물로 교체한다. 병용을 피할 수 없는 경우 환자의 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 병용하되 환자의 심전도 및 전해질 검사를 더 자주 모니터링 한다.
2) 간독성을 일으킬 수 있는 약물과 이 약의 병용은(특히 트레티노인과 병용하여 투여하는 경우) 심각한 간독성의 위험이 있다. 이러한 약물은 투여를 중단하거나 이 약을 투여하는 동안 대체 약물로 교체한다. 병용을 피할 수 없는 경우 환자의 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 병용하되 환자의 간기능 검사를 더 자주 모니터링 한다.

| 약제명 등 | 위험인자 |
|---|---|
| **드로페리돌**<br>**항정신병약**<br>클로르프로마진, 할로페리돌,<br>피모지드, 티오리다진 등<br>**항우울약**<br>이미프라민 등<br>**항부정맥약**<br>아미오다론, 베프리딜, 디소피라미드,<br>프로카인아미드, 퀴니딘, 소타롤 등<br>**푸로세미드**<br>**프로부콜**<br>**파모티딘**<br>**프로피베린**<br>**소화관운동항진약**<br>시사프리드, 돔페리돈 등<br>**항균약**<br>클래리트로마이신, 에리스로마이신,<br>스파플록사신 등<br>**항진균약**<br>플루코나졸 등<br>**펜타미딘** | QT 연장 또는 심실성부정맥(TdP를 포함)을 일으킬 수 있다. |
| **이뇨제**<br>트리클로르메치아지드 등<br>**암포테리신B** | QT 연장의 원인이 되는 전해질 이상을 일으킬 수 있다. |

**7. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여 등**

1) 임부 및 가임여성

이 약은 임부에게 투여하지 않는다. 가임여성의 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 여부를 확인해야 하며, 투여 중에 임신이 확인된 경우 또는 의심되는 경우에는 즉시 투여를 중지한다.

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 비임상시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에게 투여 시 태아 독성의 가능성이 있다(사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보 항 참고).

2) 피임

이 약을 투여받는 가임여성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 수유부

이 약은 수유부에게 투여하지 않는다. 이 약은 모유로 배출된다. 이 약이 모유 생성에 영향을 미치거나 또는 수유 중인 유아에게 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다. 모유 수유한 유아에게 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 2주 동안 수유를 중단한다.

4) 수태능

이 약과 사람의 수태능에 관한 연구는 수행되지 않았다. 비임상시험 결과에 근거할 때, 이 약은 남성 수태능을 손상시킬 수 있다(사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보 항 참고).

**8. 소아에 대한 투여**

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

**9. 고령자에 대한 투여**

고령자는 생리기능이 저하되어 있는 일이 많고 이상반응이 나타나기 쉬우므로, 환자의 상황을 관찰하면서 신중히 투여한다.

**10. 과량투여시의 처치**

1) 증상 : 경련, 근력저하, 착란상태 등

2) 처치 : 이 약 과량투여의 증상이 발현되는 즉시 이 약 투여를 중단하고 킬레이션 치료를 고려한다. 급성 비소 중독에 대한 통상적인 킬레이트 요법은 디메르카프롤 1회 2.5mg/kg을 최초 2일간은 4시간마다 1일 6회, 3일째에는 1일 4회, 이후 10일간 또는 회복할 때까지 매일 2회 근육 내 주사한다. 그 후, 페니실아민 250mg을 경구로 최고 1일 4회(≤1,000mg/day)까지 투여할 수 있다.

**11. 적용상의 주의**

1) 투약 전에 이물질과 변색 여부를 가능할 때마다 육안으로 검사해야 한다.

2) 이 약은 2시간에 걸쳐 정맥 내 투여한다. 저혈압, 현기증, 두부 비틀거림, 홍조, 두통 등 급성의 혈관 수축·확장에 수반하는 혈관 운동반응(vasomotor reaction)이 관찰되면 주입시간을 최대 4시간까지 연장할 수 있다. 중심정맥카테터는 필요하지 않다.

3) 이 약은 일회용이며 보존제를 포함하지 않으므로 남은 용액을 이후에 사용하지 않는다.

4) 다른 약제 또는 수액과 혼합하지 않는다.

**12. 취급상의 주의사항**

1) 취급 시에 고무장갑, 방호안경 등의 착용이 필요하다.
2) 눈, 피부에 접촉된 경우에는 다량의 물로 충분히 씻고 의사의 진단을 받는다.
3) 사용후의 잔액 및 약액이 접촉된 기구 등은 적용법에 따라 폐기 한다.
4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

## 13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

삼산화비소는 *in vitro* 시험에서 형태학적 변화와 DNA 단편화를 일으켜 NB4 인간 전골수성 백혈병 세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도한다. 또한 삼산화비소는 융합 단백질인 promyelocytic leukaemia/retinoic acid receptor-alpha)(PML/RAR alpha)의 손상 및 분해를 유도한다.

2) 약동학적 정보[주1)]

① 혈장 중 농도

가. 일본인 불응성 또는 재발성 APL 환자에서의 치료연구(총 14명)에서 이 약 0.15mg/kg을 1일 1회 최대 60일간 반복투여(2시간 지속주입)한 12명의 환자에서 비소의 형태별(무기비소 및 메틸화비소)혈장 중 농도를 정량했다. 초회 투여 후, 무기비소 [비소(3가)+비소(5가)]는 투여종료 직후에 $C_{max}$(평균 22.6ng/mL: 미국에서의 측정치에 근사)에 달하고, 그 후 2상성으로 소실했으나, 대사물인 메틸화비소(메틸알손산 및 디메틸알신산)는 혈중에 늦게 출현하여 24시간까지 서서히 상승했다. 또한, 반복투여기간 중 무기비소의 $C_{max}$는 거의 일정한 추이를 나타냈으나, 메틸화비소 농도는 투여횟수에 따라 상승했다. 무기비소의 약물동태 파라메타는 다음과 같다.

| Day | $C_{max}$ (ng/ml) | $T_{max}$ (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-t}$ (ng · hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1일[주2)] | 22.6 ±11.4 | 1.9 ±0.7 | 15.4 ±9.2 | 138.6 ±32.4 | 211.8 ±55.1 |
| 4주후[주3)] | 23.2 ±10.2 | 2.0 ±0.3 | 24.2 ±12.5 | 233.3 ±92.8 | 474.8 ±192.6 |

주1) 이 약의 승인된 1회 용량은 0.15mg/kg이다.
주2) 평균치±표준편차 (n=11～12)
주3) 평균치±표준편차 (n=6)

나. 미국의 불응성 또는 재발성 APL 환자에서의 임상 1/2상 시험에서 이 약 0.06~0.20mg/kg을 투여했을 때 총 비소의 약물 동태 파라미터는 다음과 같다(12명).

| 투여량 (mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-24hr}$ (ng · hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 0.15 ±0.04 | 27.4 ±9 | 3.2 ±1.9 | 100 ±72 | 450 ±119 |

평균치±표준편차

② 대사

삼산화비소의 대사는 비소(5가) ↔ 비소(3가) → 메틸알손산 → 디메틸알신산이다. 메틸화의 주요부위는 간이다.

③ 분포

비소는 혈액이 많은 조직으로 신속히 분포하여, 간, 신장 등에서 고농도로 분포한다. 손발톱에는 다른 조직에 비해 보다 장기에 걸쳐서 잔존하나, 현저한 축적을 시사하는 기관은 관찰되지 않는다.

④ 배설

일본인 불응성 또는 재발성 APL 환자에게 이 약 0.15mg/kg을 1일 1회 반복투여하고, 비소의 형태별 뇨중 배설율(% of dose)을 측정했다. 투여 첫날(0~24시간)의 배설율은 비소(3가)와 비소(5가)에서 각각 6%, 메틸알손산과 디메틸알손산에서 약 3~5%이고, 무기비소 및 디메틸화비소의 총 배설은 약 20%였다.

⑤ 약물상호작용

다른 약물과의 약물상호작용에 대해서는 평가되지 않았다. 삼산화비소를 대사하는 효소는 메틸트랜스페라제이고, 시토크롬P450에 속하는 효소는 아니다. 삼산화비소는 15μg/mL의 농도에서 사람 간 마이크로솜의 주요한 P450분자종을 저해하지 않았다.

3) 임상시험 정보

① 새롭게 진단된 저위험 APL

이 약과 트레티노인의 병용요법은 다기관, 무작위 배정, 활성 대조, 공개 라벨, 임상 3상 시험(APL0406)에서 새롭게 진단된 저위험(진단 시 백혈구 수 $\leq 10\times10^9$/L) APL 환자를 대상으로 평가했다. 환자들은 관해 유도요법 및 공고요법으로 시험군(이 약과 트레티노인의 병용요법) 또는 대조군(화학요법과 트레티노인의 병용요법)에 1:1로 무작위 배정되었다.

시험군은 관해 유도요법으로 완전 관해에 도달할 때 까지 또는 최대 60일 동안 이 약(0.15mg/kg을 1일 1회, 정맥 주사)과 트레티노인(45mg/㎡를 1일 2회로 나누어 경구 투여)을 병용하여 투여했다. 관해 유도요법으로 완전 관해에 도달한 환자는 공고요법으로 8주를 1주기로 하여 이 약(0.15mg/kg을 1-4주 동안 매주 1일 1회, 5일간 정맥 주사)과 트레티노인(45mg/㎡를 1일 2회로 나누어 1-2주와 5-6주 동안 경구 투여)을 병용하여 투여했다(트레티노인의 마지막 주기의 5-6주에는 투여 생략).

대조군은 관해 유도요법으로 관전 관해에 도달할 때 까지 또는 최대 60일 동안 이다루비신(12mg/㎡을 2, 4, 6, 8일에 1일 1회 정맥 주사)과 트레티노인(45mg/㎡를 1일 2회로 나누어 경구 투여)을 병용하여 투여했다. 관해 유도요법으로 완전 관해에 도달한 환자는 화학요법과 트레티노인의 병용요법으로 공고요법 및 유지요법을 투여했다.

총 162명의 APL 환자가 등록되었으며, 모든 환자는 염색체검사[t(15;17)전좌] 및/또는 유전자검사[Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha (PML/RAR-alpha) 유전자]에 의해 APL으로 진단되었다. 평균 연령은 시험군이 45세, 대조군이 47세로, 시험군과 대조군 각각 남성 환자는 52%와 46%가 포함되었다. 환자의 베이스라인 상태는 백혈구 수 중앙값, 혈소판 수, PML-RARA 동위체 및 FLT3-IDT 상태를 포함하여 두 치료군 간에 균형적이었다.

1차 유효성 평가변수는 2년 시점에서 무사건 생존(Event-free survival, EFS) 비율으로, 치료 실패의 사건은 관해 유도요법 후 완전 관해(CR 또는 CRi)에 미도달, 3회의 공고요법 후 분자학적 관해(CRm)에 미도달, 분자학적 재발, 혈액학적 재발 또는 사망으로 정의했다.

2차 평가변수는 관해 유도요법 후 혈액학적 완전관해(HCR)의 도달 비율, 2년 시점에서 전체 생존(OS), 무진행 생존기간(DFS) 및 누적 재발(CIR) 등이었다.

| 평가변수 | 시험군 (n=77) [%] | 대조군 (n=79) [%] | p-value |
|---|---|---|---|
| 2년 무사건 생존(EFS) | 97 | 86 | 비열등 분석 시 p<0.001<br>우월 분석 시 p=0.02 |
| 혈액학적 완전관해 (HCR) | 100 | 95 | p=0.12 |
| 2년 전체 생존(OS) | 99 | 91 | p=0.02 |
| 2년 무진행 생존(DFS) | 97 | 90 | p=0.11 |
| 2년 누적 재발(CIR) | 1 | 6 | p=0.24 |

② 불응성 또는 재발성 APL

미국의 임상 3상 시험에서는 40명의 불응성 또는 재발성 APL 환자에서, 일본의 치료연구에서는 14명의

트레티노인 비반응성/불응성 또는 재발성 APL 환자에 0.15mg/kg 투여했다.

| | 완전 관해율 |
|---|---|
| 미국 임상 3상 시험 | 70% (28/40) |
| 일본 치료연구 | 78% (11/14) |

또한 미국의 임상 1/2상 시험에서 12명의 불응성 또는 재발성 APL 환자에게 0.06~0.2mg가 투여되었다. 완전관해율은 75%(9/12)였다.

4) 독성시험 정보
3가 비소는 염색체이상에 기인하는 유전독성을 유발한다. 역학적으로 사람에 대한 비소의 발암작용이 알려지고 있으나, 상세한 비소의 발암기전은 명확하지 않다. 생식발생독성에 관해서는 비소는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있고, 모체에 영향을 미치는 투여량에 대해서는 기형을 포함한 발육독성을 유발하는 것으로 생각되고 있다. 또한, 동물에서 수컷 생식기에 영향이 인정되고 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 15~30℃보관, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

(2차 포장 외 전공정) Baxter Oncology GmbH, 독일
(2차 포장) Nippon Shinyaku Co., Ltd. Odawara Central Factory, 일본

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

## 1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임2 참조>

## 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

## 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

## 1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

## 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 위해성관리계획 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2022.07.18. | - | - | - | - |
| 보완요청 일자 | (1차)2022.09.22.<br>(2차)2023.04.20. | (1차)2022.09.22.<br>(2차)2023.04.20. | (1차)2022.09.22.<br>(2차)2023.04.20. | 2022.12.14. | (1차)2022.09.22.<br>(2차)2023.04.20. |
| 보완접수 일자 | (1차)2023.03.17.<br>(2차)2023.05.01. | (1차)2023.04.13.<br>(2차)2023.05.01. | (1차)2023.04.13.<br>(2차)2023.05.01. | 2023.04.13. | (1차)2023.04.13.<br>(2차)2023.05.01. |
| 최종처리 일자 | 2023.06.29. | 2023.06.02. | 2023.06.02. | 2023.06.28. | 2023.06.05. |

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

- [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | x | x | ○ | x | × | × | × | × | × | △ | ○ | △ | △ | △ | ○ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | |
| 면제사유 | * 비임상시험성적에 관한 자료: 동 규정 제28조제2항에 따라 면제(개발국 이외의 사용국이 있는 품목) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 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]

- 질환의 희귀성: 신청 품목은 급성 전골수구성 백혈병의 치료제로서, 국내 유병인구의 경우 2019년까지 해당 질병 코드(APL, C924) 환자는 1,389명으로 확인됨(국민건강보험공단 보건의료 빅데이터 개방시스템)
- 세포학적 시험에서 t(15;17)(q24.1;q21.1) 전위와 유전자 재배열이 확인되며, 이로 인해 전골수세포(PML; promyelocyte)와 레티노인산 수용체 알파(RARα) 유전자의 fusion transcript 유발 결과 PML-RARα 융합 유전자(fusion gene)가 형성됨. 이 융합 유전자의 전사물인 이상 단백이 골수계 전구세포의 분화를 차단하고 세포사(apoptosis)를 억제하여 백혈병을 초래함

- 신청 허가사항: 전반적으로 희귀의약품 지정 공고 및 미국 허가사항을 바탕으로 작성함

- 작용기전: 기전이 명확하게 밝혀지지 않았으나 *in vitro* 실험에서 NB4 사람 전골수구성 백혈병 세포에서 세포사(apoptosis)의 형태학적 변화와 DNA fragmentation을 유도함. 또한 융합 PML(단백질 전골수구성 백혈병)-RAR(레티논산 수용체)-α의 손상 또는 분해를 유도함

- 독성/약리 자료: 동 규정 제28조제2항에 따라 면제(개발국 이외의 사용국이 있는 품목)

- 안전성·유효성 시험
- 치료적 확증 임상시험으로서 1편의 전향적, 라벨 공개, 다기관, 무작위 배정, 활성 대조군, 비열등성 임상 3상 시험을 제출하였으며, 해당 시험에서 1차 유효성 평가변수인 2년 시점의 EFS 비율은 시험군 97%, 대조군 86%로 군 간 11%의 차이가 관찰됨(비열등성 $p < 0.001$, 우월성 $p = 0.02$)
- 시험군에서 주로 관찰된 이상반응은 간 효소 증가, QTc 연장, 백혈구 증가였음. 대부분의 사건은 가역적이었으며 일시적인 투약 중단 또는 용량 조절로서 관리 가능하였음

## [약어 및 정의]

- AIDA : ATRA+아이다루비신(ATRA+idarubicin)
- AML : 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia)
- APL : 급성전골수구성백혈병(acute promyelocytic leukemia)
- ATO : 삼산화비소(arsenic trioxide)
- ATRA : 전트랜스레티노산(all-trans retinoic acid)
- CIR : 누적재발률(cumulative incidence of relapse)
- CR : 완전관해(complete remission)
- CRm : 분자생물학적 완전관해(molecular complete remission)
- DFS : 무병생존(disease-free survival)
- DNR : 다우노루비신(Daunorubicin)
- EFS : 무사건생존(event-free survival)
- HCR : 혈액학적 완전 관해(hematologic complete remission)
- IDA : 이다루비신(idarubicin)
- MTX : 메토트렉세이트(methotrexate)
- MTZ : 미톡산트론(mitoxantrone)
- PML : 골수성백혈병(promyelocytic leukemia)
- RARA : 레티노산수용체-알파(retinoic acid receptor-alpha)
- 6-MP : 6-mercaptopurine

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 트리세녹스주2mg/mL(삼산화비소)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 421(항악성종양제)
- 약리작용 기전 : 전골수성백혈병/retinoic acid receptor-alpha의 손상 또는 분해 유발
- 신청 효능·효과(요약)

  1. 새롭게 진단된 저위험 급성전골수구성백혈병 성인 환자에서 트레티노인을 병용하는 관해 유도 및 공고요법
  2. 성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병 환자의 관해유도 및 공고요법

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 트리세녹스주(삼산화비소), 비엘엔에이치(주), 2010.6.29. 희귀의약품 품목허가(유리 앰플)

- (적응증) 성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병 환자의 관해유도 및 공고요법

- 국내에서 희귀 지정 완료되었으며, 기허가 품목은 앰플 제형의 불응성 또는 재발성 APL 환자에 대한 적응증을 포함하나 신청 품목은 바이알 제형으로서 새롭게 진단된 저위험 APL 환자에 대한 적응증이 추가됨
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국, 영국, 스위스, 이탈리아 및 프랑스 의약품집 수재

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법(회사 제출자료 포함)

- 주로 전골수구(promyelocyte)가 비정상적으로 증식하는 급성 골수성 백혈병(AML, Acute Myeloid Leukemia)의 아형(M3)

- 세포학적 시험에서 t(15;17)(q24.1;q21.1) 전위와 유전자 재배열이 확인, 이로 인해 전골수세포(PML; promyelocyte)와 레티노인산 수용체 알파(RARα) 유전자의 fusion transcript 유발 결과 PML-RARα 융합 유전자(fusion gene)가 형성됨. 이 융합 유전자의 전사물인 이상 단백이 골수계 전구세포의 분화를 차단하고 세포사(apoptosis)를 억제하여 백혈병을 초래함

- APL은 치료하지 않으면 빠르고 치명적으로 발달하여 출혈로 조기 사망하는 임상적 특징이 있으며, 출혈의 원인은 파종성혈관내응고와 중증 혈소판 감소증임

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : ATRA 또는 ATO와 같이 정상적인 세포 분화를 유도하는 약제와 세포독성 항암제를 병용

- 92년부터 95년까지 미국에서 새롭게 진단된 APL 환자의 3년 전체 생존률(OS)은 55%였음. 95년에 FDA의 ATRA 승인 후 3년 OS는 96년부터 01년까지는 67%, 01년에서 07년까지는 70%로 상승했음(Park et al, 2011). 또한 01년 FDA가 재발된 APL의 치료에 ATO를 승인하고 유럽과 스페인 협동연구단의 연구로 증명된 OS 향상을 근거로, ATRA+화학요법 관해유도 및 공고요법이 미국의 지침에 추가되면서 OS는 더욱 향상되었음(Cull and Altman, 2014; Mandelli et al, 1997; Sanz et al, 1999). 최근까지, APL 환자의 일차 치료법의 표준치료는 위험 적응 전략에 따라 관해유도 및 공고요법에 ATRA와 안트라사이클린 화학요법을 조합하는 것이었음(Fey and Buske, 2013)

- 그럼에도 불구하고, 일반적인 ATRA+안트라사이클린 화학요법으로 치료받은 저, 중위험군의 새롭게 진단받은 APL 환자들의 2년 재발률은 8~10 %, 2차 백혈병 발생률은 2~5%, 조기 사망률은 18~21%였으며, 분화증후군(DS)의 위험, 관해 중 사망, 심장독성의 위험이 있음(Iland et al, 2014; Kremer et al, 2001; Lo-Coco et al, 2010; Mays et al, 2010; Park et al, 2011; Sanz et al, 2004)

- 삼산화비소(arsenic trioxide=ATO)

- 많은 연구에서 새롭게 진단받은 APL 환자의 치료에 ATO를 단독 요법 또는 ATRA와 병용요법으로 적용하였으며, 유도 중 또는 공고 중 모두에서 ATO를 1차 요법으로 사용할 때 임상적 이점이 있음이 일관되게 관찰됨

(Estey et al, 2006; Ghavamzadeh et al, 2011; Mathews et al, 2006a; Ravandi et al, 2009)

- 이탈리아 협동연구단(GIMEMA)과 DSIL 회원들은 ATRA+ATO 요법 대비 표준 화학요법+ATRA 치료법인 AIDA 요법을 비교하는 무작위 3상 임상시험(연구 APL0406)을 수행하여 각 치료법의 효능, 안전성 및 건강 삶의 질(QOL)을 비교할 것을 결정했고, 영국 국립암연구소 급성골수성백혈병실무연구단은 이 이러한 요법을 변형하여 2번째 3상 임상 연구(연구 AML17)를 수행함. 이와 같은 임상시험 발표 결과를 토대로 미국 임상 진료지침에 APL 환자의 치료 요법으로서 ATRA와 ATO를 병용하는 치료 방법이 새롭게 진단된 저, 중위험군 APL 환자(백혈구 수 ≤10x109개/L)의 우선적 치료 방법으로 포함됨(NCCN – AML)
- 새롭게 추가된 적응증을 뒷받침하는 임상 데이터는 주로 이탈리아 GIMEMA 연구단, 독일-오스트리아 AML 연구단(AMLSG), 백혈병연구 연합회(SAL)가 수행한 무작위, 활성대조군 시험인 GIMEMA-DSIL APL0406(연구 APL0406)의 발표된 결과에 근거하며, 본 신청서를 뒷받침하는 추가적인 임상 정보를 제공하는 자료로서 영국 국립암연구소 급성골수성백혈병실무연구단이 수행한 무작위 활성 대조군 시험 발표 보고서(Burnett et al, 2015; Russell et al, 2016) (연구 AML17)를 포함함
- 연구 APL0406는 이탈리아에서 수행된 비영리 임상시험으로서 이탈리아 정부의 2004년 12월 17일자, "건강 및 의료 서비스의 주된 부분으로서 임상 진료를 향상을 위한 의약품 임상시험 수행과 관계된 처방 및 일반적 조건" 법령으로 규제되어 일차 데이터는 비공개되어있음. 그러나 이 APL0406 연구가 적절한 대조 연구였으며 다양한 문헌에 발표된 문헌 자료를 기반으로서 자료를 제출하며, 동일한 자료로서 유럽, 미국 및 호주 등에서 허가 승인이 진행된 바 있음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 분화증후군, 심장 전도 이상, 뇌병증 및 간독성 등

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

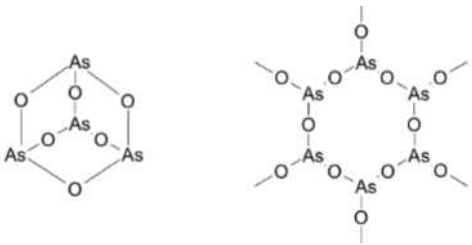
- 희귀의약품 지정 승인 완료(의약품정책과-3433호, 2020.10.29.)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭: 삼산화비소(Arsenic trioxide)
- 일반명(화학명): Arsenic trioxide, Arsenic(III) oxide, Arsenicquioxide, Arsenous oxide, Arsenous anhydride
- 분자식: $As_2O_3$, 197.84g/mol
- 구조식



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( ■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 □ 잔류용매시험) □ 중금속 □ 기타)<br>■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험(엔도톡신. 입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

# 3. 안정성에 관한 자료

## 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험 종류 | 시험 조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃ ±2℃/60%±5%RH | HDPE 병<br>PP 마개 | 60개월에서 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃ ±2℃/75%±5%RH | | 6개월에서 기준 내 적합 |

## 3.2. 완제의약품의 안정성

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

| 시험 종류 | 시험 조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 30℃ ±2℃/65%±5%RH | 유리바이알, 고무마개 | 48개월에서 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃ ±2℃/75%±5%RH | | 6개월에서 기준 내 적합 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 15-30℃ 보관, 밀봉용기, 제조일로부터 48개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 48개월 및 가속 6개월 안정성 시험자료 제출하였고, 장기보존시험자료는 시간에 따른 변화없고, 가속시험은 모든 항목은 기준내 적합하여 ‘제조일로부터 48개월’ 사용기간 신청은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 제28조제2항에 따라 면제(개발국 이외의 사용국이 있는 품목)

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제28조제2항에 따라 면제(개발국 이외의 사용국이 있는 품목)

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2편 (3상 2편) 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편(연구 APL0406)으로,
  - 새롭게 진단된 저, 중위험군의 APL 환자에서 ATRA + 화학요법(AIDA 관해 유도 후 AIDA/ mitoxantrone 공고요법)과 ATRA + ATO의 유효성 및 안전성을 비교함. 동 시험의 1차 유효성 평가변수는 2년 무사건 생존률(EFS)임
- 신청 적응증을 입증하는 보조 연구로서 1편(연구 AML 17)을 제출하였으며,
  - 해당 시험은 APL0406과 유사한 ATRA+ATO 요법으로 수행된 무작위 배정, 활성대조군 임상시험이나 다음의 이유로 보조적인 자료로서 판단함. ① 저, 중위험군 APL 환자뿐 아니라 고위험군 APL 환자가 포함됨. ② 1차 평가변수를 QOL로 설정하였으나, 군 간 유의적인 차이를 보여주기에 검정력이 낮았음. ③ 고위험군 APL 환자와 저, 중위험군의 일부 환자가 현재 시판되지 않는 의약품인 gemtuzumab ozogamicin를 투여받았음. ④ 모든 이상사례가 아닌 사전에 정의된 심각한 이상사례만 수집 및 보고되었음. ⑤ 예산 등의 문제로 조기 종료되었음

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편으로,
  - 새롭게 진단된 저, 중위험군의 APL 환자에서 ATRA + 화학요법(AIDA 관해 유도 후 AIDA/ mitoxantrone 공고요법)과 ATRA + ATO의 유효성 및 안전성을 비교함
- 신청 적응증을 입증하는 보조 연구로서 1편(연구 AML 17)을 제출하였음
- 임상시험 요약표

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td colspan="7">[APL0406] A Randomised Phase III study to compare arsenic trioxide(ATO) combined to ARTA versus standard ARTA and Anthracycline-based chemotherapy(AIDA regimen) for newly diagnosed, non high-risk acute promyelocytic leukemia</td></tr>
<tr><td>3상<br>(핵심<br>임상)</td><td>안전성 및<br>유효성<br>[GIMEMA-DSIL]<br>*이태리,<br>독일 등<br>67개 기관</td><td>공개,<br>무작위<br>배정,<br>활성<br>대조,<br>평행군</td><td>저, 중위험군 APL 환자<br>-초기 코호트 162명<br>· ITT 156명 (77명, 79명)<br>-확장 코호트 276명<br>· ITT 266명 (129명, 137명)<br>-비열등성 한계 ≤5%</td><td>시험군(arm A)<br>-ATRA+ATO<br>대조군(arm B)<br>-ATRA+chemo</td><td>유도요법 (HCR 또는 최대 60일) + 공고요법<br>·최대 투약기간: ~3.5년</td><td><1차> 2년 EFS<br><2차> CR, OS, CIR, MDR, AEs, 환자 입원 기간, QOL, EFS 등</td></tr>
<tr><td colspan="6"><디자인 설계><br>-전향적, 다기관, 무작위 배정, 활성 대조, 공개 라벨, 비열등성 임상 3상<br>* 최초 프로토콜에서는 162명의 환자 수를 설정하였으나 QOL 설문지 작성률이 낮음에 따라 프로토콜 수정으로 총 276명의 환자를 모집하여 연구 완료<br><br><선정기준><br>-아래에 해당하는 새롭게 진단된 APL 환자<br>· 세포형태학적으로 새롭게 진단되고 분자분석으로 확진<br>· 유전자 수준의 확진: i) PGM3 monoclonal antibody로 확인한 microspeckled PML nuclear distribution 및/또는 ii) RT-PCR로 확인한 PML/RARα fusion 및/또는 iii) karyotyping으로 확인한 t(15;17) 표현<br>-18세 이상, 71세 이하의 성인<br>-WHO performance status 0-2점<br>-WBC ≤10 × 109/L<br>-혈청 총 빌리루빈 ≤3.0 mg/dL(또는 51 umol/L)<br>-혈청 중 크레아티닌 ≤3.0 mg/dL(또는 260 umol/L)<br><br><제외기준><br>-다른 활성 악성종양이 있는 경우<br>-유전자 수준에서 확진되지 않은 경우<br>-유의적인 부정맥, ECG 이상(선천적인 QT 연장 증후군, 과거 또는 현재 유의적인 심실성 또는 심방성</td></tr>
</table>

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|

빈맥, 임상적으로 유의미한 50회/분 미만의 휴지기 서맥, 스크리닝 당시 QTcF 수식에 따른 450 msec 초과, 우각차단(right bundle branch block)과 좌전반각차단(left anterior hemiblock), 양각차단(bifascicular block), 신경장애
-심장 관련 강력한 화학항암요법에 대한 투여 금기(LVEF <50%)
-조절되지 않고 생명을 위협하는 감염
-조절되지 않는 중증 폐 또는 심장 질환
-임부 또는 수유부 또는 임신 가능성이 있는 여성
-중증 정신 질환
-HIV 양성
-시험 시작일 30일 이내에 다른 임상시험용의약품을 복용한 자

**<임상시험용의약품>**
-TRISENOX ampoule, 1 mg ATO/1 mL 제제 ⇒ 신청 제형과의 동등성 별도 입증

**<투여 용법·용량>**
-유도요법 60일 이내에 HCR에 미도달, 3회의 공고요법 후 CRm에 미도달 시 치료 실패로 판단하고 이후 투여 일정은 중단함 ⇒ 대조요법의 경우 NCCN 가이드라인, Low-Risk treatment에 포함, 인정 가능

**<1차 유효성 평가변수>**
-진단 이후 2년 시점에서 무사건 생존(event-free survival) 비율
* 치료 실패의 사건 정의: 유도요법 후 HCR에 미도달, 3회의 공고요법 후 CRm에 미도달, 분자생물학적 재발, 혈액학적 재발, 사망

**<2차 평가변수>**
1) 유도요법 후 HCR의 도달 비율
2) 2년 시점에서 OS와 CIR의 비율
3) 혈액학적, 비혈액학적 이상반응의 발생 비율(CTCAE ver 3.0)
4) 3회의 공고요법 후 CRm의 도달 비율
5) MDR 동력학 (유도요법 후, 공고요법 중 PML/RARα transcript level의 감소)
6) 환자별 입원 기간
7) 유도요법 후 및 3회의 공고요법 후 HR-QOL(EORTC QLQ-C30)
8) 안전성 평가(AEs, 사망, SAEs, AEs로 인한 중단, 실험실적 결과, 활력징후, ECG, 신체검사 등

**<시험대상자>**
-초기 코호트: 162명('07-'10), 추적 중앙값 34.4개월(Lo-Coco et al 2013) 및 53개월(Lo-Coco et al 2016)
· 3명은 유전자 검사 결과 APL 확진이 확인되지 않았으며, 3명은 미투약(동의 철회 1명, 중대한 프로토콜 위반 2명) → ITT군 156명 (시험군 77명, 대조군 79명)
-확장 코호트: 276명('07-'13)(original cohort + 114 recruited after Protocol Amendment 1), 추적 중앙값 36개월(Platzbecker et al 2014) 및 40.6개월(Platzbecker et al 2017)
· 6명은 유전자 검사 결과 APL 확진이 확인되지 않았으며, 4명은 미투약(동의 철회 2명, 중대한 프로토콜 위반 2명) → ITT군 266명 (시험군 129명, 대조군 137명)

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|

**<1차 유효성 결과>**

-초기 코호트: 1회 이상 투약한 ITT군 156명, 3명은 분자적 평가가 수행되지 않아 제외(n=153명)

· 추적 관찰 중앙값 34.4개월: 2년 EFS은 시험군 97%, 대조군 86% (비열등성 p <0.001)

· 추적 관찰 중앙값 53개월: 시험군 96%, 대조군 81%로 이전 결과를 지지함

-확장 코호트: 1회 이상 투약한 ITT군 266명, 3명은 분자적 평가가 수행되지 않아 제외(n=263명)

· 추적 관찰 중앙값 40.6개월: 2년 EFS은 시험군 98%, 대조군 87% (비열등성 p <0.001)

· 추적 관찰 중앙값 50개월: 시험군 97%, 대조군 80%로 이전 결과를 지지함

**<2차 유효성 평가변수 결과>**

1) 유도요법 후 HCR의 도달 비율

-초기 코호트: 시험군 77/77명(100%), 대조군 75/79명(95%) (p 0.12)

-확장 코호트: 시험군 127/127명(100%), 대조군 132/136명(97%) (p 0.12)

2) 2년 시점에서 OS와 CIR의 비율

-초기 코호트: (OS) 시험군 99%, 대조군 91% (p 0.02)
(DFS) 시험군 97%, 대조군 90% (p 0.11)
(CIR) 시험군 1%, 대조군 6% (p 0.24)

-확장 코호트: (OS) 시험군 99%, 대조군 95% (p 0.0073)
(DFS) 시험군 98%, 대조군 89% (p <0.001)
(CIR) 시험군 0.9%, 대조군 8.2% (p 0.0013)

3) 3회의 공고요법 후 CRm의 도달 비율

-초기 코호트: 유도요법 후 HCR에 도달한 152명 중 146명이 공고요법으로 진행, 3회의 공고요법 후 145명이 CRm에 도달함(시험군 75명, 대조군 70명)

-확장 코호트: 유도요법 후 HCR에 도달한 259명이 모두 공고요법으로 진행, 3회의 공고요법 후 시험군 115/115명, 대조군 117/119명이 CRm에 도달하였음. 대조군의 2명(1.7%)의 경우 PCR 결과 양성이 확인되었으며 분자적 저항성으로 판단됨

4) MDR의 역학 (유도요법 후 및 공고요법 중 PML/RARα 전사 수준의 감소 확인)

-초기 코호트: 무작위 추출된 63명 환자에서 평가되었으나 군 간 유의미한 차이는 관찰되지 않음

-확장 코호트: 이탈리아 GIMEMA 센터에 등록된 환자 184명에서 평가되었으며, 유도요법 후 대조군(3.43)에서 시험군(2.94) 대비 PML/RARA의 전사가 유의적으로 감소함이 관찰됨(p 0.0182). 반면 3회의 공고요법 후 PML/RARA의 전사는 시험군(6.34)에서 대조군(5.33) 대비 유의적으로 감소함(p 0.0024)

5) FLT3-ITD(fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplication)* 변이 상태

* FLT3는 13번 염색체의 장완(13q12)에 위치하며 조혈모세포의 분화와 증식을 조절하는 티로신 키나아제 단백을 만들어내며, 이러한 FLT3 유전자 변이는 조혈계의 많은 세포에 생성되는 수용체 활성을 유발하여 과다 세포 증식을 유도하고 세포자멸사를 억제함

-확장 코호트: 이탈리아 GIMEMA 센터에 등록된 환자 159명에서 평가한 결과 총 33명(22%)의 FLT3-ITD

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|

변이 양성이 확인됨(시험군 17명, 대조군 16명). 시험군에서 FLT3-ITD 변이가 EFS 또는 CIR에 영향을 주는 경향은 관찰되지 않았으나, 대조군에서는 변이 양성 환자에서 불리한 치료적 경향성이 관찰됨 (적은 n 수로 인해 통계적 유의성은 판단할 수 없음)

6) 유도요법 후 및 3회의 공고요법 후 HR-QOL(EORTC QLQ-C30)

-초기 코호트: 156명 환자 중 확인 가능한 HR-QOL 평가는 유도요법 후 150명, 3회의 공고요법 후 142명에서 수행되었으며, 전반적으로 평가 완료 정도는 80% 수준. 군 간 유의적인 차이로 관찰된 항목은 유일하게 '피로(p 0.022)' 항이었음. 유도요법 후 평균 피로 점수는 시험군 29.1, 대조군 38.4로 군 간 차이는 -9.3(95% CI -17.8, -0.7)임. 그러나 3회의 공고요법 후 피로의 중증도는 군 간 유의적인 차이가 관찰되지 않았음(p 0.660). 3회의 공고요법 후 설사의 중증도가 임상적으로 유의미한 군 간 차이가 관찰되었음(군 간 차이 5.5)

-확장 코호트: 이전 초기 코호트와 유사한 결과가 관찰되었으며, 확장 코호트에서도 '피로(p value 0.008)' 항이 유의적으로 차이가 관찰됨

**<안전성 평가>**

1) 이상반응

-(혈액학적 독성) 골수억제

· 초기 코호트: 유도요법 후, 개별 공고요법 후에 관찰된 등급 3-4의 15일 이상 지속되는 호중구감소증과 혈소판감소증은 시험군 대비 대조군에서 높게 관찰됨(p ≤0.02). 유도요법 및 공고요법 중 발생한 원인이 없는 발열과 감염 사건은 시험군 26건, 대조군 59건임(p <0.001).

· 확장 코호트: 유도요법 후, 개별 공고요법 후에 관찰된 등급 3-4의 15일 이상 지속되는 호중구감소증과 혈소판감소증은 시험군 대비 대조군에서 높게 관찰됨(p value <0.001). 유도요법 및 공고요법 중 발생한 원인이 없는 발열과 감염 사건은 대조군 대비 시험군에서 낮게 관찰되었으나 1번째 공고요법에서는 시험군에서 더욱 높게 확인됨

-(혈액학적 독성) 백혈구증가증(Leukocytosis)

· 초기 코호트: 유도요법 중 WBC ≥10×109/L의 백혈구 증가는 시험군 47%, 대조군 24%(p 0.007)

· 확장 코호트: 유도요법 중 시험군의 43%에서 관찰되었으나 계획서의 히드록시우레아 사용에 따라 잘 조절되었음. 대조군에서는 백혈구 증가 사건이 관찰되지 않음

-(혈액학적 독성) 치료와 관련된 골수형성이상증후군 또는 급성 골수성 백혈병

· 초기 코호트: 대조군에서 2차성 백혈병으로 인한 사망이 1건 보고되었음

· 확장 코호트: 대조군에서 치료와 관련된 골수 신생물이 2건 보고되었음. 1명의 환자는 골수형성이상증후군으로 질병의 진행으로 인해 사망하였으며, 1명은 급성 골수성 백혈병으로 동종 모세포 이식 후 14개월간 CR이 유지되었음

-(비-혈액학적 독성) 간 독성 (≥5×UNL)

· 초기 코호트: 시험군에서 63%, 대조군에서 6% 환자에서 등급 3-4의 간 독성이 관찰됨(p <0.001). 모든 간 독성 사건은 약물의 일시적인 중단을 통해 해소되었음

· 확장 코호트: 시험군에서 40%, 대조군에서 3% 환자에서 등급 3-4의 간 독성이 관찰됨(p <0.001). 모든 간 독성 사건은 약물의 일시적인 중단 또는 화학항암약물의 용량 감량으로 해소되었음.

-(비-혈액학적 독성) QTc 간격 연장

· 초기 코호트: 시험군에서 16%, 대조군에서 0% 환자에서 관찰됨(p <0.001)

· 확장 코호트: 시험군에서 11%(15명), 대조군에서 1명 환자에서 관찰됨(p <0.001). 생명을 위협하는 심장

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 부정맥 사건은 발생하지 않았으나, 시험군에서 1명은 QTc 간격 연장으로 인해 동 시험을 중단함<br>-(비-혈액학적 독성) 기타 독성<br>· 초기 코호트: 등급 3-4의 구강 독성은 시험군에서 0%, 대조군에서 19% 환자에서 관찰됨(p <0.001). 등급 3-4의 GI 독성은 시험군에서 4%, 대조군에서 10% 환자에서 관찰됨(p 0.33)<br>· 확장 코호트: 주로 가역적인 말초 신경병증이 공고요법 중 대조군 대비 시험군에서 높게 관찰됨. GI 독성과 심장 기능 관련 이상은 대조군에서 유의적으로 높게 관찰됨<br>-분화증후군<br>· 초기 코호트: 중등증 및 중증으로서 시험군 19%(15명), 대조군 16%(13명)(p 0.62). 중증의 경우 시험군 및 대조군에서 각각 5명이 발생하였으며(p 0.99), 대조군의 2명은 치명적이었음<br>· 확장 코호트: 중등증 및 중증으로서 각각 시험군은 13%(16명), 4%(5명), 대조군은 7%(9명), 6%(8명)이 발생하였음(p 0.38). 대조군의 2명은 치명적이었음<br>-Pseudotumor Cerebri<br>· 20세 미만의 환자에게 ATRA의 투여 시 주로 보고되며 오심, 구토를 동반한 중증 두통과 시각의 증상을 보임<br>· 동 시험에서 보고된 바 없음<br>-사망<br>· 초기 코호트: 시험군에서 1명, 대조군에서 7명 사망이 발생하였음. 시험군에서 사망한 1명의 환자는 공고요법 중 H1N1 감염과 관련된 기관지폐렴이었으며, 대조군에서 7명 중 4명은 유도기간 중 분화증후군(2명), 허혈성 뇌졸중(1명), 기관지폐렴(1명)에 의했으며, 3명은 공고기간 중 혈액학적 쇼크(1명), 폐색전(1명), 기관지폐렴(1명)이었음. 연장된 추적관찰 기간(53개월)에서 추가적인 사망 사례는 시험군 0건, 대조군 5건이었음<br>· 확장 코호트: 전체 10건의 사망이 보고됨. 4건은 대조군의 유도기간(분화증후군(2명), 허혈성 뇌졸중(1명), 기관지폐렴(1명)), 6건은 소실기간(시험군 1명(H1N1 감염과 관련된 기관지폐렴), 대조군 5명(혈액학적 쇼크(1명), 폐색전(1명), 기관지폐렴(2명), 2차성 백혈병(1명)에 관찰됨<br>-중대한 이상반응<br>· 확장 코호트: 총 65명에서 95건이 보고되었으며 시험군은 43건, 대조군은 52건이었음. 간장애 관련, 실험실적 결과(특히 트렌스아미네이즈 증가)의 경우 대조군 대비 시험군에서 높게 관찰됨. 가장 빈번하게 보고된 SOC는 시험군에서는 호흡기계, 대조군에서는 혈액 및 림프계였음. 시험약물과 중대한 약물이상반응은 시험군 23건, 대조군 34건으로, 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 ADRs은 ALT 증가, 분화증후군, QT 연장(각 2명(1.6%)), 대조군에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 ADRs은 열성 호중구감소증(7명, 5.1%), Retinoic acid syndrome(3명, 2.2%), 폐렴, 기관지폐렴, 점막염증, 심낭염, 발열(각 2명, 1.5%)이었음 | | | |
| **[Burnett et al Lancet Oncol 2015] Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial** | | | | | | |
| 3상 (보조 임상 문헌) | 안전성 및 유효성 [AML17] *영국, 덴마크, 뉴질랜드 등 | 공개, 무작위 배정, 활성 대조, 평행군 | AML 환자 2,800명<br>-APL 환자 모집단 235명을 별도 분석<br>-16세 이상, PML-RARA 전사체가 분자적 검사 결과 확인된 환자 | 시험군: ATRA + ATO<br>대조군: ATRA + IDA | 유도요법 (HCR 또는 최대 60일) + 공고요법 | <1차> HR-QOL<br><2차> CR, OS, DFS, EFS, 재발 발생률, MDS 등 |

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 81개 기관 | | | | | |

**<디자인 설계>**

-다기관, 무작위배정, 활성 대조, 공개 라벨 임상 3상

**<선정/제외기준>**

-16세 이상의 APL 환자로서 PML-RARA 전사체의 존재가 분자분석으로 확인된 경우

-이전에 APL 치료를 받은 적이 없음

-활동성 악성종양, 심장 부정맥, ECG 이상 또는 신경병증, LVEF <50%, 조절되지 않는 생명을 위협하는 질병 또는 조절되지 않는 중증 폐/심장 질환이 있는 환자, 임부/수유부는 제외함

**<1차 유효성 평가변수>**

-유럽 암 연구 및 치료 기구(EORTC) QLQ-C30 설문지와 병원 불안 및 우울 척도로 평가된 삶의 질 평가 결과(베이스라인, 3, 6, 12, 24개월 시점에서 수행)

**<2차 평가변수>**

-OS, 무재발생존, 무사건생존, 재발 발생률(형태학적, 분자적 모두), 무재발사망, 치료에 의한 골수이형성증후군 또는 급성골수성백혈병의 발생 등

**<시험대상자>**

-모집 242명, 7명은 PML-RARA 전사체 음성으로 235명 무작위배정 (시험군 116명, 대조군 119명)

-고위험 환자는 57명(시험군 30명, 대조군 27명), 저-중위험 환자는 178명

-평균 연령은 47세(범위 16-77세), 60세 이상은 49명 포함

-추적 관찰기관 중앙값은 30.5개월이었으며, 두 군 모두에서 90% 이상 투여종료 후 12개월까지 모니터링을 수행함

**<1차 유효성 결과>**

-두 군 간 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않음 (p=0.39)

**<2차 유효성 평가변수 결과>**

-전체 235명 환자 중 215명(91%)이 형태학적 관해를 달성했으며, 그 중 211명은 분자적으로 관해가 확인됨. 4명의 경우 분자적 저항성(시험군 3명, 대조군 1명)이 확인됨

-전반적으로 생존률의 군 간 차이를 확인한 결과, 대조군 대비 시험군에서 유리한 결과가 관찰됨

-30일 시점에서 시험군에서 5명, 대조군에서 7명의 사망 사례가 발생하였음

-60일 시점에서 시험군에서 6명의 사망 사례가 발생하였으며, 3명은 심장 사건, 1명은 감염, 1명은 신부전, 1명은 복합적인 이유로 사망함. 대조군에서는 11명의 사망 사례가 발생하였으며, 3명은 출혈, 3명은 감염, 2명은 폐 질환, 1명은 신장 질환, 2명은 질환의 진행으로 사망함

-완전한 분자적 관해는 시험군에서 중앙값 111일, 대조군에서 중앙값 83일에 도달하였으며 군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음(p=0.055)

-60일 시점에서 분자적 음성이 관찰된 비율은 시험군에서 46/82명(56%), 대조군에서 54/74명(73%)로 대조군에서 더 높게 관찰되었음(p=0.03)

| 단계 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **<안전성 평가변수 결과>**<br>-분화증후군은 저위험군 환자 178명 중 38명(21%)에서 관찰되었으며(시험군 23명, 대조군 15명), 고위험군 환자 57명 중 17명(30%)에서 관찰되었음(시험군 7명, 대조군 10명)<br>-1건의 치료와 관련된 급성골수성백혈병이 보고되었으며, 23명의 환자에서 저항성 질환 또는 재발<br>-사망을 포함한 총 146건(시험군 64건, 대조군 82건)의 SAEs가 99명(시험군 46명, 대조군 53명)의 환자에서 보고되었음<br>-유도요법 후 ALT의 등급 3-4 독성은 시험군에서 더욱 높게 관찰되었으나 AST의 등급 3-4 독성은 군 간 차이가 관찰되지 않았음. 첫 번째 공고요법 후 간독성은 군 간 차이가 관찰되지 않았으며, 탈모증의 경우 대조군에서 유의적으로 증가하였음 | | | | | |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- APL0406(GIMEMA-DSIL)
  - APL0406 시험은 t(15; 17) 유전자 전위 또는 PML/RAR-α 유전자 발현이 확인되는 저-중위험도의 APL 환자(진단 시 WBC ≤10×109/L)의 관해 유도 및 공고요법에 동 품목을 ATRA와 병용하는 요법을 확인한 전향적, 라벨 공개, 다기관, 무작위 배정, 활성 대조군, 비열등성 임상 3상 시험임. 환자들은 무작위 배정(1:1) 후 관해 유도요법 및 공고요법으로 ATRA+ATO를 투여받거나, 표준 ATRA+화학요법으로 관해 유도를 받은 후 3 cycle에 걸쳐 ATRA+화학요법으로 공고요법, 6-mercaptopurine + methotrexate + ATRA로 유지요법을 받도록 했음. 동 시험의 1차 목적은 새롭게 진단되어 ATRA+ATO로 치료받은 APL 환자와 ATRA+화학요법으로 치료받은 APL 환자의 무사건생존률(EFS)임
  - 시험대상자는 질환의 진단을 위해 유전자 확인을 필수로 수행하였으며 RT-PCR 검사에서 PML/RARA 융합 유전자가 확인되거나, 일반적인 염색체 분석 또는 FISH에서 t(15; 17) 유전자 전위가 확인되거나, 간접 면역형광법에서 미세 반점 PML 패턴(microspeckled PML pattern)이 있는 경우에 포함되었음
  - 투여된 용법은 재발된/불응성 적응증으로 승인된 관해 유도 일정과 유사하게 설정됨

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- AML17(Burnett et al Lancet Oncol 2015)
  - AML17 시험은 APL0406과 유사한 ATRA+ATO 병용요법으로 수행된 무작위 배정, 활성 대조군 연구임. 다만 AML17 시험의 경우 신청 적응증의 범위를 벗어나는 고위험군 ALP 환자가 모집단의 24%가 포함되어 있으며 ATO의 투여 용법이 기허가사항(재발성/불응성 ALP) 또는 APL0406와 일부 상이함. 또한 1차 유효성 평가변수로서 환자의 QOL 평가가 설정됨
  - 동 시험 결과 1차 유효성 평가변수에서 두 군 간 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았음(p=0.39). 그러나 2차 유효성 평가변수 항목으로 4년 시점의 EFS에서 대조군 대비 시험군의 우월성이 입증됨(p=0.008). 또한 cross-over의 가능성에도 불구하고 4년 시점의 OS에서 대조군 대비 시험군의 유리한 결과가 확인되었음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 제출

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 APL0406(GIMEMA-DSIL)의 결과, 초기 코호트의 34.4개월 추적조사 결과에서 1차 유효성 평가변수인 2년 시점의 EFS 비율은 시험군 97%, 대조군 86%로 군 간 11%의 차이가 관찰되었음(비열등성 p <0.001, 우월성 p=0.02). 53개월의 추적조사 결과에서도 이와 같은 경향은 유지되었으며, 시간에 따라 OS 결과 역시 대조군 대비 시험군에서 유의적인 차이가 확인됨(DFS 및 CIR은 군 간 유의적인 차이 없음). 확장 코호트의 40.6개월 추적조사 결과에서 1차 유효성 평가변수인 2년 시점의 EFS 비율은 시험군 98%, 대조군 87%로 군 간 11%의 차이가 관찰됨(우월성 p <0.001). 50개월 추적조사 결과에서도 시간에 따라 OS, DFS, CIR은 역시 대조군 대비 시험군에서 유의적인 차이가 관찰됨

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 APL0406(GIMEMA-DSIL)의 결과, 시험군에서 주로 관찰된 이상반응은 간 효소 증가, QTc 연장, 백혈구 증가 등이었음. 대부분의 사건은 가역적인 독성이었으며 일시적인 투약 중단 또는 용량 조절로서 관리 가능하였음. 시험군에서는 분화증후군으로 인한 사망이 관찰되지 않았음(동 시험에서는 고위험군 환자가 제외되었고, 임상시험계획에 따라 프레드니손 예방요법을 사용하였고, 이를 초기에 인지하여 치료하도록 한 영향으로 판단됨). 새롭게 진단된 APL 환자에서 1차요법으로 사용된 ATRA+ATO의 병용 요법에서 보고된 이상반응은 재발성/불응성 APL 환자에서 보고된 이상반응과 유사하며, 새롭게 보고된 안전성 문제는 없었음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.7. 의약품동등성 시험에 관한 자료

- 이화학적동등성시험 결과 제출
  - 동 품목의 신청 허가사항 중 기허가 품목의 '불응성/재발성 급성전골수구성백혈병 환자'에 대한 근거자료와 함께, 임상시험(APL0406)에서 사용된 제제가 국내 시판용 품목과 동일한 제제로서 신청 품목과는 원약분량 및 제형이 일부 상이함에 따라 두 제제간의 동등성을 입증하기 위해 이화학적동등성시험자료를 제출, 동등 확인

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 치료적 확증 임상시험(APL0406) 결과, 계획된 1차 유효성 평가변수인 2년 시점의 EFS 비율은 대조군 대비 시험군에서 비열등성과 우월성이 입증되었음
  - 2차 평가변수에서 전체 OS 및 DFS, CIR에서도 시험군의 치료적 유익성이 관찰되었음
  - 시험에서 관찰된 안전성 평가 결과 대부분의 사건은 가역적인 독성이었으며 일시적인 투약 중단 또는 용량 조절로서 관리가 가능하였음. 새롭게 진단된 APL 환자에서 1차요법으로 사용된 ATRA+ATO의 병용 요법에서 보고된 이상반응은 재발성/불응성 APL 환자에서 보고된 이상반응과 유사하며, 새롭게 보고된 안전성 문제는 없었음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출 (미국 허가('00.09.25.), 유럽 허가('02.03.05.))

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

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 리퓨어헬스케어㈜ | **허가일** | 2023.6.29. |
| **제품명** | 트리세녹스주2mg/mL<br>(삼산화비소)(바이알) | **위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜)** | Ver 1.1 |
| **주성분 및 함량** | 이 약 1밀리리터 중, 주성분 '삼산화비소' 2밀리그램 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법 |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| - | - | - |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| · 발암성 | · 일반적인 의약품 감시활동<br>· 사용성적조사 | - 첨부문서<br>- 환자용/전문가용 설명자료 |
| · 농도 차이로 인한 투약 오류 | · 일반적인 의약품 감시활동 | - 첨부문서<br>- 패키지<br>- 전문가용 설명자료 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| · 장기간 안전성 | · 일반적인 의약품 감시활동<br>· 사용성적조사 | - 첨부문서 |

끝.