

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.8.31.		접수번호		20210164691	
신청구분		자료제출의약품(희귀의약품)					
신청인 (회사명)		(주)한독					
제품명		빅시오스리포솜주					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		시타라빈(20220713-210-J-1332), 다우노루비신염산염(20220713-210-J-1333)					
제조/수입 품목		<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입		전문/일반		<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반	
제형/함량		1 바이알(2,920밀리그램) 중 시타라빈 100mg, 다우노루비신염산염47mg (다우노루비신으로서44mg)					
신청 사항	효능효과	1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료					
	용법용량	<p>이 약은 정맥으로만 투여한다. 근육주사, 척수강내주사, 피하주사를 금한다.</p> <p>이 약은 주입펌프를 이용하여 중심 정맥용 카테터(central venous catheter) 또는 말초삽입형 중심정맥 카테터(peripherally inserted central catheter)를 통해 90분간 정맥주입 한다. 혈관외유출로 인한 조직 괴사가 일어나지 않도록 각별히 주의한다.</p> <p>이 약 치료는 화학요법 의약품 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 개시하고 모니터링해야 한다. 환자는 메스꺼움과 구토에 대해 전 처치를 받을 수 있다. 이 약을 개시하기 전에 항고요산혈증 약물(예, 알로푸리놀)를 고려해야 한다.</p> <p>이 약은 다우노루비신 주사제 및 시타라빈 주사제와 다른 용법을 가지므로 다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제를 대체할 수 없다.</p> <p>투여 전 제품의 재구성(reconstitution) 방법은 아래를 참조한다.</p> <p>이 약은 세포독성이 있는 의약품이므로 해당되는 특수 취급 및 폐기절차를 따라야 한다. 이 제품은 1회용이다. 미사용 의약품은 적절한 세포독성물질 취급 절차에 따라 폐기하여야 한다.</p>					

조제 방법

- 각 환자의 체표면적(body surface area, BSA)을 기준으로 이 약의 용량과 필요한 바이알 수를 산출한다.
- 적절한 수량의 이 약 바이알을 냉장고에서 꺼내 상온(15-30°C)에서 30분간 둔다.
- 20 mL 주사기를 이용하여 각 바이알에 주사용 멸균증류수 19 mL을 넣고 즉시 5분 타이머를 시작한다.
- 30초마다 바이알을 부드럽게 뒤집으며 5분간 바이알의 내용물을 조심스럽게 돌려 섞어 준다.
- 가열, 교반, 또는 강하게 흔들지 않는다.
- 재구성 후 15분간 방치한다.
- 재구성 후에는 본질적으로 육안으로 보이는 입자가 없는, 불투명한 보라색의 균질성 분산액이 되어야 한다. 재구성 후 즉시 주입백에 희석하지 않는 경우에는 냉장고(2-8°C)에서 최대 4시간 보관할 수 있다.
- 재구성한 제품을 2-8°C에서 최대 4시간 보관한 후에는 즉시 주입용액으로 희석하여 90분간 주입해야 한다.
- 바이알 내 재구성한 제품 및 주입용액으로 희석한 재구성한 제품은 2-8°C에서 4시간동안 안정적이다.

○ 바이알 내 재구성한 제품의 4시간 안정성 기간이 경과하고 나면, 재구성한 바이알에서 적절한 용량을 취하여 주입용액에 희석한 후 추가 4시간의 안정성 기간을 보장할 수 없다.

○ 주입백에 희석한 재구성한 제품은 2-8°C에서 4시간동안 안정적인데, 재구성에 필요한 시간과 주입시간 90분은 이 시간에 포함되지 않는다.

○ 희석한 주입용액은 최대 4시간의 안정성 기간이 경과하면 즉시 90분 간 주입해야 한다.

- 재구성한 이 약의 필요용량을 다음 식을 이용하여 계산한다.

[필요용량(mL) = 다우노루비신 용량(mg/m²) x 환자의 체표면적(m²)/2.2 (mg/mL)].

재구성 용액의 다우노루비신 농도는 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL), 시타라빈 농도는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)이다.

- 희석을 위해 재구성 용액을 취하기 전, 각 바이알을 5회 부드럽게 뒤집어 준다.
- 위에서 계산한 용량의 재구성한 이 약을 무균 주사기를 이용하여 무균적으로 취해, 주사용 생리식염수 9mg/mL(0.9%)나 5% 포도당이 500 mL 들어 있는 주입백에 옮긴다. 바이알에 남은 용액은 폐기한다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집으며 용액을 섞는다. 재구성한 제품의 희석용액은 짙은 보랏빛의 반투명한 균질성 분산액이다.
- 희석한 주입용액을 즉시 사용하지 않을 경우, 냉장고(2-8℃)에서 최대 4시간 보관할 수 있다.
- 냉장보관 후에는 용액이 섞일 수 있도록 주입백을 부드럽게 뒤집어 준다.

투여 방법

- 이 약은 다른 약과 혼합하거나 다른 약과 함께 주입하지 않는다.
- 이 약은 주입펌프를 이용하여 중심정맥용 카테터(central venous catheter, CVC)나 말초삽입형 중심정맥용 카테터(peripherally inserted central catheter, PICC)를 통해 90분간 지속정맥주입 한다. 이 때 필터의 최소 세공 직경이 15 μm 이상인 인라인 멤브레인 필터(in-line membrane filter)를 사용할 수 있다.
- 투여 후에는 0.9% (9mg/mL) 주사용 생리식염수로 라인을 씻어낸다.

성인

이 약의 투여용량은 환자의 체표면적(body surface area, BSA)에 따라 정해지며, 아래 표의 일정에 따라 투여한다.

표1: 투여일정

요법	투여일정
1차 유도	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3,5일에 투여
2차 유도	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3일에 투여
공고	다우노루비신 29mg/m ² 과 시타라빈 65mg/m ² 을 제1,3일에 투여

관해유도요법 투여일정에 관한 권고

이 약 다우노루비신 44 mg/m² 및 시타라빈 100 mg/m²을 90분간 정맥투여 시 권장하는 투여일정:

- 유도요법 첫 주기에는 제 1, 3, 5일에 투여
- 필요 시, 유도요법 후속 주기에는 제 1, 3일에 투여

질병이 진행되지 않거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 환자에게는

	<p>유도요법 후속 주기를 투여할 수 있다. 골수가 정상으로 보일 때까지 1주기 이상의 유도요법이 필요할 수 있다. 유도요법 이전 주기에서 회복된 후 골수를 평가하여 유도요법 후속 주기의 필요성을 결정한다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2주기의 유도요법 치료를 지속하여야 한다.</p> <p>공고요법 투여일정에 관한 권고</p> <p>공고요법 첫 주기는 최종 유도요법 개시 후 5-8주 시점에 투여하여야 한다. 이 약 다우노루비신 29 mg/m² 및 시타라빈 65 mg/m²을 90분간 정맥투여시 권장하는 투여일정:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 필요 시, 공고요법 후속 주기에는 제 1, 3일에 투여 <p>공고요법은 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)> 500/μL 및 혈소판수> 50,000/μL로 회복되어 관해를 달성하고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에서 권장된다. 공고요법 후속 주기는 질병이 진행되지 않고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에게 첫 공고요법 개시 후 5-8주 시점에 투여할 수 있다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2주기의 공고요법 치료를 지속하여야 한다.</p> <p>특수환자군</p> <p>신기능 장애</p> <p>경증(Cockcroft Gault 식[C-G]에 따른 크레아티닌 청소율[CrCL]이 60-89 mL/min) 또는 중등도(CrCL 30-59 mL/min)의 신기능 장애가 있는 환자는 투여용량을 조절할 필요가 없다. 중증(CrCL 15-29 mL/min)의 신기능 장애 또는 말기신질환이 있는 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증의 신기능 장애가 있는 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.</p> <p>간기능 장애</p> <p>빌리루빈 수치가 50 μmol/L 이하인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 빌리루빈 수치가 50 μmol/L을 초과하는 간기능 장애 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증의 간기능 장애가 있는 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.</p> <p>고령자</p> <p>65세 이상의 고령자는 투여용량을 조절할 필요가 없다.</p>
--	--

최종 허가 사항	허가일자	2022.11.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국(2017.8.3.), 유럽(2018.8.23.) 허가 등	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 이근아, 이수정
심사부서		종양항생약품과 침단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 정혜선, 백주현, 김영립 (기시) 이희진, 손경훈 (RMP) 김보라, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 안창수, 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

- | |
|---|
| 1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료 |
| 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료 |

○ 용법·용량

이 약은 정맥으로만 투여한다. 근육주사, 척수강내주사, 피하주사를 금한다.

이 약은 주입펌프를 이용하여 중심 정맥용 카테터(central venous catheter) 또는 말초삽입형 중심 정맥 카테터(peripherally inserted central catheter)를 통해 90분간 정맥주입 한다. 혈관외유출로 인한 조직 괴사가 일어나지 않도록 각별히 주의한다.

이 약 치료는 화학요법 의약품 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 개시하고 모니터링해야 한다. 환자는 메스꺼움과 구토에 대해 전 처치를 받을 수 있다. 이 약을 개시하기 전에 항고요산혈증 약물(예, 알로푸리놀)를 고려해야 한다.

이 약은 다우노루비신 주사제 및 시타라빈 주사제와 다른 용법을 가지므로 다른 다우노루비신 및 /또는 시타라빈 함유 제제를 대체할 수 없다.

투여 전 제품의 조제 방법은 아래를 참조한다.

이 약은 세포독성이 있는 의약품이므로 해당되는 특수 취급 및 폐기절차를 따라야 한다. 이 제품은 1회용이다. 미사용 의약품은 적절한 세포독성물질 취급 절차에 따라 폐기하여야 한다.

조제 방법

1) 재구성 용액 조제

- 각 환자의 체표면적(body surface area, BSA)을 기준으로 이 약의 용량과 필요한 바이알 수를 산출한다.
- 적절한 수량의 이 약 바이알을 냉장고에서 꺼내 상온(15-30℃)에서 30분간 둔다.
- 20 mL 주사기를 이용하여 각 바이알에 주사용 멸균증류수 19 mL을 넣고 즉시 5분 타이머를 시작한다.
- 30초마다 바이알을 부드럽게 뒤집으며 5분간 바이알의 내용물을 조심스럽게 돌려 섞어 준다.

- 가열, 교반, 또는 강하게 흔들지 않는다.
- 재구성 후 15분간 방치한다.
- 재구성 용액은 육안으로 보이는 입자가 없는 불투명한 보라색의 균질성 분산액이 되어야 하며, 재구성 후 즉시 주입백에 희석하지 않는 경우에는 바이알을 눕히거나 기울이지 않고 똑바로 세운 상태로 냉장고(2-8℃)에서 최대 4시간 보관할 수 있다. 4시간의 보관기간에는 재구성에 필요한 시간과 주입시간 90분이 포함되지 않는다.

2) 최종 주입용액 조제

- 주입용액 조제를 위한 재구성 용액 필요량은 다음 식을 이용하여 계산한다.
[필요량(mL) = 다우노루비신 용량(mg/m²) x 환자의 체표면적(m²)/2.2 (mg/mL)].
재구성 용액의 다우노루비신 농도는 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL), 시타라빈 농도는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)이다.
- 희석을 위해 재구성 용액을 취하기 전, 각 바이알을 5회 부드럽게 뒤집어 준다.
- 위에서 계산한 분량의 재구성 용액을 무균 주사기를 이용하여 무균적으로 취해, 0.9% 생리식염 주사액 500mL 또는 5% 포도당 주사액 500 mL 주입백에 옮긴다. 바이알에 남은 잔량은 폐기한다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집으며 용액을 섞는다. 주입용액은 짙은 보랏빛의 반투명한 균질성 분산액이다.
- 주입용액은 즉시 사용하지 않을 경우, 재구성 용액 및 주입용액의 보관시간을 합하여 냉장고(2-8℃)에서 최대 4시간 보관할 수 있다(각각 4시간이 아님). 즉, 재구성 용액을 4시간 동안 보관한 경우에는 주입용액은 추가로 보관할 수 없고 즉시 사용하여야 한다.
- 주입용액을 냉장보관한 후 사용 시, 용액이 섞일 수 있도록 주입백을 부드럽게 뒤집어 준다.
- 투여 전 육안으로 주입용액 내 이물 또는 변색이 없는지를 확인한 후 투여한다.

투여 방법

- 이 약은 다른 약과 혼합하거나 다른 약과 함께 주입하지 않는다.
- 이 약은 주입펌프를 이용하여 중심정맥용 카테터(central venous catheter, CVC)나 말초삽입형 중심정맥용 카테터(peripherally inserted central catheter, PICC)를 통해 90분간 지속정맥주입한다. 이 때 필터의 최소 세공 직경이 15 μm 이상인 인라인 멤브레인 필터(in-line membrane filter)를 사용할 수 있다.
- 투여 후에는 0.9% (9mg/mL) 주사용 생리식염수로 라인을 씻어낸다.

이 약의 투여용량은 환자의 체표면적(body surface area, BSA)에 따라 정해지며, 아래 표의 일정에 따라 투여한다. 각 요법 투여 시작 전, 환자의 안트라사이클린계 약물에 대한 치료이력을 확인하고 누적 노출량을 면밀히 모니터링한다.

표1: 투여일정

요법	투여일정
1차 유도	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3,5일에 투여
2차 유도*	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3일에 투여
공고**	다우노루비신 29mg/m ² 과 시타라빈 65mg/m ² 을 제1,3일에 투여

* 실시 필요성이 결정된 경우에 한함

** 실시 필요성이 결정된 경우에 한하여 최대 2차까지 가능함

관해유도요법 투여일정에 관한 권고

이 약 다우노루비신 44 mg/m² 및 시타라빈 100 mg/m²을 90분간 정맥투여 시 권장하는 투여일정:

- 1차 유도요법 제 1, 3, 5일에 투여
- 필요 시, 2차 유도요법 제 1, 3일에 투여

유도요법 실시 전, 환자의 심기능 평가 및 간기능·신기능에 대한 검사가 수행되어야 한다.

1차 유도요법으로 관해에 도달하지 않은 경우, 질병이 진행되지 않거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에게는 1차 유도요법 종료 후 2-5주 시점에 2차 유도요법을 실시할 수 있다. 1차 유도요법 후 골수를 평가하여 2차 유도요법 실시 필요성을 결정한다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2차까지의 유도요법 치료를 지속하여야 한다.

공고요법 투여일정에 관한 권고

표1의 투여일정에서 최초 공고요법은 최종 유도요법 개시 후 5-8주 시점에 투여하여야 한다.

이 약 다우노루비신 29 mg/m² 및 시타라빈 65 mg/m²을 90분간 정맥투여 시 권장하는 투여일정:

- 필요 시, 1차 및 2차 공고요법 각각 제 1, 3일에 투여

공고요법 실시 전, 환자의 심기능에 대한 평가 및 전혈구검사, 간기능·신기능에 대한 검사가 수행되어야 한다. 공고요법은 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC) > 500/μL 및 혈소판수 > 50,000/μL로 회복되어 관해를 달성하고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에서 권장된다. 2차 공고요법은 질병이 진행되지 않고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에게 1차 공고요법 개시 후 5-8주 시점에 투여할 수 있다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2차까지 공고요법 치료를 지속하여야 한다.

치료 중 용량 조절에 관한 권고

환자에게 혈액학적 반응과 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다.

필요하다면, 아래와 같이 투여를 연기하거나 영구 중단해야 한다.

- 투여를 놓친 경우

계획되었던 투여를 놓친 경우, 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 치료 간격을 유지할 수 있도록 향후 투여일정을 조정해야 한다.

- 심독성

특히 심독성이 나타날 위험이 높은 환자는 치료 개시 전 심기능을 평가할 것을 권장한다. 심근병증의 증상이나 징후가 나타나는 환자는 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이 약 치료를 중단해야 한다.

- 과민성 반응

경증의 과민성 증상(예. 가벼운 홍조, 발진, 소양증)이 나타나는 경우, 치료를 중단하고 환자의 활력징후 등을 모니터링 하며 면밀히 관찰해야 한다. 증상이 소실된 후 치료를 서서히 재개하여야 하며, 이 때는 주입속도를 절반으로 낮추고 디펜히드라민(20-25mg)과 덱사메타손(10mg)을 정맥투여 하여야 한다.

중등도의 과민성 증상(예. 중등도의 발진, 홍조, 경증의 호흡곤란, 흉부불편감)이 나타나면 치료를 중단하여야 한다. 디펜히드라민(20-25mg 또는 이와 동등한 용량)과 덱사메타손(10mg)을 정맥투여 하여야 한다. 이 약 주입을 재개해서는 안 된다. 치료 재개 시, 이 약은 동일한 용량을 동일한 속도로 주입하여야 하며 전처치약물과 함께 투여하여야 한다.

중증/생명을 위협하는 과민성 증상(예. 혈관수축제를 요하는 저혈압, 혈관부종, 기관지확장제를 요하는 호흡곤란, 전신 두드러기)이 나타나면 이 약 치료를 중단하여야 한다. 디펜히드라민(20-25mg)과 덱사메타손(10mg)을 정맥투여 하고, 필요하다면 에피네프린(아드레날린)이나 기관지확장제를 추가하여야 한다. 이 약 주입을 재개해서는 안 되며, 치료도 재개해서는 안 된다. 이 약 치료는 영구 중단하여야 한다. 증상이 사라질 때까지 환자를 모니터링 해야 한다.

특수환자군

신장장애 환자

경증(Cockcroft Gault 식[C-G]에 따른 크레아티닌 청소율[CrCL]이 60-89 mL/min) 또는 중등도(CrCL 30-59 mL/min)의 신장장애가 있는 환자는 투여용량을 조절할 필요가 없다. 중증(CrCL 15-29 mL/min)의 신장장애 또는 말기 신질환 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증 신장장애 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.

간장장애 환자

빌리루빈 수치가 50 $\mu\text{mol/L}$ 이하인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 빌리루빈 수치가 50 $\mu\text{mol/L}$ 을 초과하는 간장장애 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증 간장장애 환자는 이익이 위

험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.

고령자

65세 이상의 고령자는 투여용량을 조절할 필요가 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제

이 약은 다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제와 약동학적 특성이 상당히 다르고 권장되는 투여용량과 투여일정 또한 동일하지 않으므로 대체 또는 교환할 수 없다. 투여 오류를 피하기 위해, 투여 전 의약품의 이름과 용량을 확인하여야 한다.

중증의 골수억제

치료용량의 이 약을 투여한 환자에서 중증의 골수억제(치명적인 감염과 출혈 포함)가 보고된 바 있다. 이 약 투여 환자에서 중증의 혈소판감소증이 동반된 중대한 또는 치명적인 출혈(치명적인 중추신경계 출혈 포함)이 발생하였다. 이 약으로 치료 시 베이스라인 혈구 수를 평가해야 하며, 환자에게 골수억제로 인한 임상적 합병증이 나타나는지 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 혈장반감기가 길기 때문에 ANC 및 혈소판 회복 시간이 길어질 수 있으며 추가적인 모니터링이 필요할 수 있다.

중성구감소증이 심각한 시기에는 ANC가 $500/\mu\text{L}$ 이상으로 회복될 때까지 예방적 항생제(항균제, 항바이러스제, 항진균제 포함)를 투여할 수 있다. 골수억제 합병증이 나타날 경우, 항생제, 집락자극인자, 수혈 등의 적절한 보조요법을 실시해야 한다. 혈구 수는 회복될 때까지 정기적으로 모니터링 해야 한다.

심독성

안트라사이클린계 치료 시 심독성의 위험은 널리 알려져 있다. 이전에 안트라사이클린계 약물로 치료를 받은 적이 있거나(이전에 독소루비신이나 다우노루비신 염산염의 권장 최대 누적 투여량을 이미 투여받은 환자 포함), 심장질환을 이미 가지고 있거나(심기능 장애 포함), 이전에 종격에 방사선요법을 받은 적이 있거나, 심독성 약물을 병용하는 경우, 다우노루비신에 의한 심독성 위험이 증가할 수 있다.

비-리포솜 제제의 다우노루비신의 누적 투여량이 550 mg/m^2 을 넘으면 치료에 의해 유발되는 울혈성 심부전의 발생이 증가한다. 종격에 방사선요법을 받은 환자에서는 이 상한선이 더 낮아지는 것으로 보인다(400 mg/m^2). 이 약 누적 투여량과 심독성 위험 간의 관련성은 아직 밝혀지지 않았다. 이 약 치료에 따른 다우노루비신 누적 노출량이 아래 표에 제시되어 있다.

표2: 이 약 치료 주기별 다우노루비신 누적 노출량

요법	1회 투여당 다우노루비신	주기당 투여 횟수	주기당 다우노루비신
1차 유도	44mg/m ²	3	132mg/m ²
2차 유도	44mg/m ²	2	88mg/m ²
공고	29mg/m ²	2	58mg/m ²

심독성이 증가할 수 있는 위험 인자가 있는 환자에서는 심전도검사(ECG)와 함께 다중게이트 방사성핵종 혈관조영술(multi-gated radionuclide angiography, MUGA) 또는 심초음파 검사(echocardiography, ECHO)를 이용하여 베이스라인 심장 평가를 할 것을 권장한다. 심기능을 면밀히 모니터링해야 한다.

심기능 장애가 있는 환자는 이 약 치료 개시나 지속의 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이 약 치료를 중단하여야 한다.

임신/가임기 여성

이 약을 투여 받는 동안에는 임신을 피하도록 환자에게 권고해야 한다. 남성 환자와 가임기 여성은 이 약 치료기간 동안, 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 활성성분이나 부형제에 중대한 과민성 이력이 있는 환자

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 흔히 나타난 약물이상반응은 발진을 포함한 과민성(66.9%), 발열성 중성구감소증(63.5%), 부종(52.3%), 설사/장염(49.9%), 점막염증(49.9%), 피로(46.4%), 근골격 통증(44.5%), 복통(36.3%), 식욕감소(33.9%), 기침(33.9%), 두통(32.3%), 오한(31.2%), 부정맥(30.4%), 발열(29.6%), 수면장애(25.1%), 저혈압(23.7%)이었다.

가장 흔히 나타난 중대한 약물이상반응은 감염(58.7%), 심독성(18.7%), 출혈(13.1%)이었다.

이상반응 표

이상반응은 적절한 카테고리로 분류하여 주요 임상시험에서 관찰된 최고 빈도에 따라 아래 표에 정리하였다.

빈도 정의: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 빈도는 알려지지 않음(기존의 자료로 평가할 수 없음).

각 빈도 그룹 내에서는 중증도가 감소하는 순서로 약물이상반응을 제시하였다. 3-5등급 이상 반응을 분류한 전체 목록은 NCI CTCAE에서 확인할 수 있다. 독성은 기관계 분류별로 특정

파라미터를 이용하여 경증(1등급), 중등증(2등급), 중증(3등급), 생명 위협(4등급)으로 나눈다. 사망(5등급)은 일부 기준의 치명도를 표시하기 위해 사용한다.

표3: 임상시험 시 이 약 투여 환자에서 보고된 약물이상반응 (n=375)

기관계 분류	약물이상반응/빈도(%)	3-5등급 약물이상반응/빈도(%)
감염 및 감염증	매우 흔하게 감염(78.1)	매우 흔하게 감염(58.7)
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게 발열성중성구감소증(63.5) 흔하게 혈소판감소증(4.5) 중성구감소증(3.7) 빈혈(3.2)	매우 흔하게 발열성중성구감소증(62.4) 흔하게 혈소판감소증(3.7) 중성구감소증(3.5) 빈혈(2.1)
면역계 장애	매우 흔하게 과민성(발진 포함) (66.9)	흔하게 과민성(발진 포함) (9.1)
대사 및 영양 장애	흔하게 종양용해증후군(7.5)	흔하게 종양용해증후군(2.7)
정신계 장애	매우 흔하게 수면장애(25.1) 불안(17.3) 섬망(15.5)	흔하게 섬망(2.4) 흔하지 않게 수면장애(0.5)
신경계 장애	매우 흔하게 두통(32.3) 어지러움(23.2)	흔하게 두통(1.1) 흔하지 않게 어지러움(0.8)
눈 장애	매우 흔하게 시각장애(10.4)	흔하지 않게 시각장애(0.3)
심장 장애	매우 흔하게 심독성(72) 부정맥(30.4) 흉통(17.6)	매우 흔하게 심독성(18.7) 흔하게 부정맥(4.3) 흉통(1.9)
혈관 장애	매우 흔하게 출혈(69.1) 저혈압(23.7) 고혈압(17.3)	매우 흔하게 출혈(13.1) 흔하게 저혈압(6.9) 고혈압(4.5)
호흡계, 흉부 및 종격 장애	매우 흔하게 호흡곤란(36.5) 기침(33.9) 흉막삼출(13.9)	매우 흔하게 호흡곤란(13.1) 흔하지 않게 흉막삼출(0.8)
위장 장애	매우 흔하게 오심(51.7) 설사/장염(49.9)	흔하게 설사/장염(6.1) 복통(2.9)

	점막염증(49.9) 변비(42.7) 복통(36.3) 식욕감소(33.9) 구토(27.7) 흔하게 소화불량(9.6)	점막염증(2.1) 식욕감소(1.6) 변비(1.1) 오심(1.1) 흔하지 않게 소화불량(0.5) 구토(0.3)
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게 소양증(17.3) 다한증(10.1) 흔하게 야간발한(8.3) 탈모(3.2) 흔하지 않게 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(0.8)	흔하지 않게 다한증(0.3)
근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔하게 근골격 통증(44.5)	흔하게 근골격 통증(5.1)
신장 및 비뇨기계 장애	매우 흔하게 신부전(10.4)	흔하게 신부전(6.4)
전신 및 투여부위 장애	매우 흔하게 부종(52.3) 피로(46.4) 오한(31.2) 발열(29.6)	매우 흔하게 피로(10.4) 흔하게 발열(3.2) 부종(2.7) 흔하지 않게 오한(0.3)

a 부정맥에는 심방세동과 서맥도 포함되며, 가장 흔히 보고된 부정맥은 빈맥이었다.

일부 이상반응에 관한 설명

감염

이 약 투여에 따른 중성구감소증 때문에, 다양한 종류의 감염이 약물이상반응으로 매우 흔히 나타난다. 임상시험에서 가장 흔히 나타난 중대한 감염 약물이상반응은 폐렴, 패혈증, 균혈증이었다. 감염의 발생률은 78.1%였으며, 중대하지 않은 감염증의 발생률은 73.1%, 중대한 감염의 발생률은 28.5%였다. 투여 중단에 이르게 한 감염의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 감염의 발생률은 6.9%로, 패혈증과 폐렴이었다.

출혈

이 약 투여에 따른 혈소판감소증 때문에, 다양한 출혈이 임상시험에서 보고되었다. 가장 흔한 출혈은 비출혈이었는데, 대부분은 중대하지 않은 것으로 판단되었다(29.6%). 출혈의 발생률은 69.1%였으며, 중대하지 않은 출혈의 발생률은 67.2%, 중대한 출혈의 발생률은 5.6%였고

투여 중단에 이르게 한 출혈 사례는 발생하지 않았다. 치명적인 출혈의 발생률은 2.1%였다. 치명적인 중추신경계 출혈을 포함하여, 중증의 혈소판감소증과 관련된 중대한 또는 치명적인 출혈이 이 약 투여 환자에서 관찰되었다.

심독성

이 약의 임상시험에서 심독성이 관찰되었다. 가장 흔히 보고된 중대한 약물이상반응은 심박출률 저하와 울혈성 심부전이였다. 안트라사이클린계 치료 시 심독성의 위험은 널리 알려져 있다. 모든 심독성의 발생률은 72.0%였으며, 중대하지 않은 심독성의 발생률은 68.5%, 중대한 심독성의 발생률은 9.1%, 투여 중단에 이르게 한 심독성의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 심독성의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 사례로 보고된 것은 심정지로, 이 환자의 혈소판감소증과 중성구감소증이 심정지 발생에 영향을 미친 것으로 여겨진다.

과민성

이 약의 임상시험에서 과민성 반응은 매우 흔하게 나타나는 이상반응이였다. 가장 흔히 보고된 과민성 약물이상반응은 발진이였으며, 대부분은 중대하지 않은 것이였다(38.9%). 모든 과민성 사례의 발생률은 66.9%였으며, 중대하지 않은 과민성의 발생률은 66.4%였고 이 중 38.9%가 발진이였다. 중대한 과민성의 발생률은 1.1%였고, 치명적인 과민성 사례 또는 투여 중단에 이르게 한 과민성 사례는 발생하지 않았다.

4. 일반적 주의

과민성 반응

다우노루비신과 시타라빈 투여 시 ана필락시스 반응 등 중대한 과민성 반응이 보고된 바 있다.

경증 또는 중등증의 과민성 증상이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단하거나 주입 속도를 늦추어 증상을 관리하여야 하며, 중증 또는 생명을 위협하는 과민성 증상의 경우 이 약의 투여를 영구 중단하고 증상이 회복될 때까지 적절하게 치료 및 환자의 상태를 모니터링해야 한다(용법용량 항 - 과민성 반응 참조).

조직괴사

다우노루비신은 혈관외유출로 국소 조직괴사를 일으킬 수 있다. 이 약 임상시험에서 혈관외유출이 일어난 경우가 1건 있었으나, 괴사는 나타나지 않았다. 이 약은 정맥으로만 투여하며 투여 시 혈관외유출이 일어나지 않도록 각별히 주의해야 한다.

간기능 및 신기능의 평가

간장애나 신장애로 인해 다우노루비신 및 시타라빈의 독성이 나타날 위험이 증가할 수 있다. 통상적인 실험실 검사를 통해 이 약 투여 전, 그리고 치료 중 주기적인 간기능 및 신기능 평가를 권장한다. 베이스라인 혈청 빌리루빈이 $50\mu\text{mol/L}$ 를 넘거나, 중증의 신장애가 있거나(크레아티닌 청소율 $< 30\text{mL/min}$), 말기 신질환이 있는 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증의 간장애 및/또는 신장애가 있는 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투

여하여야 한다.

실험실 검사

이 약을 투여하면 백혈병 세포가 빠르게 용해되기 때문에 2차적으로 고요산혈증이 유발될 수 있다. 혈중 요산 수치를 모니터링하여 고요산혈증이 나타나면 적절한 치료를 시작하여야 한다.

윌슨병(Wilson's disease) 또는 다른 구리 관련 질환의 이력

이 약 각 바이알에는 100 mg의 글루콘산 구리가 들어있는데, 이는 구리 14 mg에 해당한다. 윌슨병 또는 다른 구리 관련 질환 이력이 있는 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여하여야 한다. 급성 구리 독성 증상이나 징후가 나타나는 환자에는 이 약 투여를 중단한다.

면역억제효과/감염감수성 증가

화학요법제로 인해 면역이 저하된 환자에 생백신 또는 약독화 생백신을 투여하면 중대한 또는 치명적인 감염이 야기될 수 있다. 이 약 투여 환자는 생백신 접종을 피하여야 한다. 사백신이나 불활성화 백신은 접종할 수 있으나, 백신의 효과가 떨어질 수 있다.

위장관 점막염증 및 설사

집중적인 화학요법 시 빈번하게 발생하는 위장관 점막염증 및/또는 설사로 인해 경구용 의약품의 흡수가 상당히 영향을 받을 수 있음을 고려하여야 한다.

5. 상호작용

이 약의 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약은 리포솜 제형으로 다우노루비신과 시타라빈을 전달하는데, 이 경우 비-리포솜 제형으로 투여했을 때에 비해 전신 혈중 유리 약물농도가 훨씬 낮기 때문에, 상호작용의 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

심독성 약물

심독성 약물을 동시에 투여하면 심독성 위험이 높아질 수 있다. 이전에 독소루비신을 투여받은 적이 있는 환자에 이 약을 투여하면 심독성 위험이 높아진다. 환자의 심기능을 면밀히 모니터링하지 않는 한, 다른 심독성 약물을 이 약과 병용해서는 안 된다.

간독성 약물

간독성 약물로 인해 간기능이 저하되고 간독성이 증가할 수 있다. 다우노루비신은 간에서 대사되기 때문에, 동반요법에 의해 간기능이 변화되면 이 약의 대사, 약물동태, 치료효능, 및/또는 독성이 영향을 받을 수 있다. 이 약을 간독성 약물과 함께 투여하는 경우, 간기능을 보다 자주 모니터링 해야 한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

가임기 여성/남성과 여성의 피임

가임기 여성은 이 약 치료 기간 동안 임신해서는 안 된다. 가임기 여성은 본인 또는 남성 파트너가 이 약 치료를 받는 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 가임기 여성은 임신이 아님을 확인할 때까지 이 약 치료를 받아서는 안 된다.

가임기 여성은 이 약 치료 개시 전 임신검사를 받아야 한다. 여성 및 가임기 여성의 파트너 남성은 이 약 치료 기간 동안, 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

임신

임신한 여성에서의 이 약 사용에 관해서는 현재 데이터가 없다. 동물실험 결과와 이 약 작용 기전으로 보아, 여성 환자의 임상적 상태가 치료를 요하고 또한 태아에 대한 잠재적 위험을 정당화하지 않는 한 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.

임신 중 이 약을 사용하거나, 또는 이 약 치료 중 임신하게 된 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 해당 여성에게 고지하여야 한다. 임신 중 이 약을 투여받은 여성의 태아와 신생아는 항상 심장검사와 혈구수 평가를 실시할 것을 권장한다.

수유

이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 이 약으로 인해 수유 영아에 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있기 때문에, 이 약 치료 중에는 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

생식능력

동물실험 결과를 볼 때, 이 약 치료로 인해 남성의 생식능력이 저하될 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

과량투여시의 처치에 관해서는 명확한 경험이 없다. 과량투여한 경우, 이 약의 이상반응이 악화될 것으로 예상되며 환자가 회복될 때까지 보조요법(필요에 따라 항생제, 혈액 및 혈소판 수혈, 집락자극인자, 집중치료 등)을 실시해야 한다. 심독성 징후가 나타나는지 환자를 주의 깊게 관찰하고, 임상적으로 필요한 경우 적절한 보조요법을 시행한다.

9. 적용상의 주의

이 약은 정맥으로만 투여한다. 근육주사, 척수강내주사, 피하주사를 금한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장보관(2℃ - 8℃) 한다.

차광을 위해 바이알을 원래의 상자에 똑바로 세워 보관한다.

재구성 용액의 안정성

똑바로 세워 보관했을 때 2-8℃에서 4시간 동안 화학적 및 물리적으로 안정한 것으로 입증되어 있다.

미생물학적 관점에서 즉시 사용하는 것이 바람직하다.

최종 주입용액의 안정성

2-8℃에서 4시간 동안 화학적 및 물리적으로 안정한 것으로 입증되었다.

미생물학적 관점에서 즉시 사용하는 것이 바람직하다.

11. 기타

이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향은 미미하다. 이 약 투여 후 피로와 어지러움이 보고된 바 있다. 따라서 운전이나 기계조작 시 주의할 것을 권장한다.

12. 전문가를 위한 다음의 정보

1) 약동학적 정보

이 약의 다우노루비신과 시타라빈의 약동학은 성인 환자에 다우노루비신 44 mg/m²과 시타라빈 100 mg/m²을 제1, 3, 5일에 90분간 정맥주입 하여 조사하였다. 각 성분의 약동학은 총 혈장 농도(즉, 캡슐화된 약물과 캡슐화되지 않은 약물의 합)를 기본으로 하였다. 제 5일 투여 후, 다우노루비신의 최고 혈장 농도(Cmax)의 평균(% 변동계수[coefficient of variation, CV])은 26.0 (32.7%) mcg/mL였으며, 시타라빈은 62.2 (33.7%) mcg/mL였다. 한 투여간격 사이의 곡선하면적(area under the curve, AUC)의 평균(%CV)은 다우노루비신은 637 (38.4%) mcg.h/mL, 시타라빈은 1900 (44.3%) mcg.h/mL였다.

이 약의 구성성분으로서 다우노루비신과 시타라빈을 투여하면, 리포솜에 의해 조직 분포와 배설율이 좌우되는 것으로 보인다. 따라서 비-리포솜 제제의 청소율(clearance, CL), 분포용적(volume of distribution), 최종반감기(terminal half-life, t_{1/2})가 현저히 다른 반면, 이 약은 이러한 약동학적 파라미터가 수렴되도록 한다.

다우노루비신의 축적률은 1.3이며, 시타라빈의 축적률은 1.4이다. 다우노루비신 및 시타라빈 각각의 용량 범위 1.3 mg/m² 및 3 mg/m², 59 mg/m² 및 134 mg/m²(승인된 권장 용량의 0.03-1.3배)에서 약동학의 시간의존성에 관한 근거나 용량 비례성을 크게 벗어난다는 근거는 없다.

분포

다우노루비신의 분포용적(%CV)은 6.6 L (36.8%), 시타라빈은 7.1 L (49.2%)이다. 혈장단백결합은 평가하지 않았다.

대사 및 생체내변환

이 약 리포솜에서 방출된 다우노루비신과 시타라빈은 비-리포솜 다우노루비신 및 시타라빈과 유사하게 체내에서 광범위하게 대사된다. 다우노루비신은 주로 간과 간 이외의 알도-케토 환원효소(aldo-keto reductase) 및 카르보닐 환원효소(carbonyl reductase)에 의해 대사되어 활성대사체인 다우노루비시놀(daunorubicinol)이 된다. 시타라빈은 시티딘 탈아미노효소(cytidine deaminase)에 의해 대사되어 비활성대사체인 1- β (beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU)가 된다. 각 대사체로 빠르게 대사되는 비-리포솜 다우노루비신 및 시타라빈과 달리, 이 약 투여 후 다우노루비신과 시타라빈은 리포솜에 캡슐화된 유리 염기이다. 제 1, 3, 5일에 이 약 100 units/m² (다우노루비신 44 mg/m² 및 시타라빈 100 mg/m²에 해당함)을 투여받은 13-26 명의 환자의 혈장 농도-시간 프로파일에서, 대사체인 다우노루비시놀과 AraU의 평균 AUClast를 각각의 모약물인 다우노루비신과 시타라빈과 비교하면 각각 1.79% 및 3.22%로 나타난다. 비-리포솜 제제의 다우노루비시놀:다우노루비신은 ~40-60%, AraU:시타라빈은 ~80%로 보고되고 있으므로, 이 약의 이 수치는 낮은 것이다. 이 약 투여 후의 대사체:모약물의 비율이 낮은 것은 혈액 내의 총 다우노루비신과 시타라빈 중 대부분이 약물 대사효소가 접근할 수 없는 이 약 리포솜 내에 있음을 의미한다.

배설

이 약에서 다우노루비신의 반감기는 31.5시간 (28.5%), 시타라빈은 40.4 시간 (24.2%)의 연장된 반감기(%CV)로 나타나며, 혈장 내 다우노루비신과 시타라빈의 99% 이상이 리포솜에 캡슐화되어 있다. 청소율(%CV)은 다우노루비신은 0.16 L/h (53.3%), 시타라빈은 0.13 L/h (60.2%)이다.

다우노루비신 투여량의 9%가 다우노루비신과 다우노루비시놀로 소변으로 배설되며, 시타라빈 투여량의 71%가 시타라빈과 AraU로 소변으로 배설된다.

특수환자군

투여용량을 체표면적으로 보정했을 때, 연령, 성별, 인종, 체중, 체질량지수(BMI), 백혈구 수는 다우노루비신과 시타라빈의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

고령자

85세를 넘는 환자군에서 이 약 약동학을 평가한 바 없어, 현재 관련 데이터가 없다.

간장애 환자

빌리루빈 $\leq 50 \mu\text{mol/L}$ 인 환자에서 다우노루비신과 시타라빈의 약동학은 변하지 않았다. 빌리루빈이 $50 \mu\text{mol/L}$ 을 넘는 환자에서의 약동학은 알려지지 않았다.

신장애 환자

임상시험 환자의 데이터를 이용한 집단 약동학 분석에서, 베이스라인 신기능이 정상(CrCL

≥ 90 mL/min)인 환자와 비교했을 때 경증(CrCL 60 mL/min 이상 ~ 89 mL/min 이하) 내지 중등증(CrCL 30 mL/min 이상 ~ 59 mL/min 이하)의 신장에 환자의 다우노루비신 및 시타라빈 청소율은 유의하게 다르지 않았다. 중증 신장애(CrCL 15~29 mL/min) 및 말기 신질환이 이 약으로 투여한 다우노루비신 및 시타라빈의 약동학에 미칠 수 있는 영향은 알려지지 않았다.

2) 임상시험 정보

1건의 대조군 임상시험(Study 301)으로 급성 골수성 백혈병을 새로 진단받은 성인 환자에서 이 약의 유효성을 평가하였다.

치료받지 않은, 고위험 급성 골수성 백혈병 환자 대상 임상시험 Study 301

Study 301은 치료받지 않은, 60-75세 고위험 급성 골수성 백혈병(AML) 환자 309명에서 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신 표준복합요법(7+3)을 비교한, 무작위배정, 다기관, 공개, 평행군, 우월성 입증 3상 시험이다. 이 시험에 포함된 AML 하위유형은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 (t-AML), 급성 골수성 백혈병으로 전환되기 전 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이나 만성 골수단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL) 이력이 있는 MDS AML 및 CMMoL AML, 골수이형성증의 특성인 핵형 변화가 있는 원발성 (de novo) AML이다(2008 WHO 분류 기준에 따름).

이 시험은 2단계로 구성되는데, 1) 환자가 최대 2주기의 유도요법 및 2주기의 공고요법을 받는 치료기와 2) 유도요법 또는 공고요법 최종 투여일로부터 30일 후에 시작되어 무작위 배정 시점으로부터 최대 5년까지 지속되는 추적관찰기가 그것이다. 환자가 받는 유도요법 및 공고요법의 횟수는 완전관해(Complete Response, CR) 또는 회복이 불완전한 완전관해(Complete Response with incomplete recovery, CRi)에 따라 결정되며, CR 또는 CRi는 골수평가로 확인한다. 이 임상시험에서는 이 약 100 units/m²/day (다우노루비신 44 mg/m² 및 시타라빈 100 mg/m²에 해당)를 90분간 정맥으로 투여하는데, 1차 유도요법 때는 제1, 3, 5일에, 2차 유도요법이 필요한 환자에게는 제1, 3일에 투여하였다. 환자는 각 군에서 최대 2주기의 유도요법과 2주기의 공고요법을 받을 수 있었다. 2차 유도요법은 1차 유도요법으로 CR이나 CRi에 도달하지 못한 환자에게 강력 권장하며, 모세포 백분율이 50% 이상 감소한 환자에게는 반드시 시행한다. 관해 후 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)도 가능하며, 이는 공고요법 대신 또는 공고요법 후 시행할 수 있다. 이 임상시험에서 공고요법으로 투여하는 이 약은 65 units/m²/day (다우노루비신 29 mg/m² 및 시타라빈 65 mg/m²에 해당)로 감량하여 제1, 3일에 투여하였다. 7+3치료군에서는, 1차 유도요법은 시타라빈 100 mg/m²/day를 제1일부터 제7일까지 연속 주입하고 다우노루비신 60 mg/m²/day을 제1, 2, 3일에 투여하는 한편, 2차 유도요법과 공고요법은 시타라빈을 제1일부터 제5일까지, 다우노루비신을 제1, 2일에 투여하였다.

153명의 환자가 이 약 치료군에, 156명의 환자가 7+3치료군(대조군)에 무작위배정 되었다. 환

자의 무작위배정은 1:1로 이루어졌으며, 연령과 AML 하위유형에 따라 층화하여 이 약이나 7+3(대조약)을 유도요법 및 공고요법으로 투여하였다. 무작위배정 된 환자의 연령의 중앙값은 68세(60-75세 범위)였으며, 남성이 61%였고, 88%는 ECOG 성능상태(Performance Status, PS)가 0-1이었다. 베이스라인에서 20%는 t-AML, 54%는 혈액학적 이상 이후에 발생한 AML이었으며, 25%는 골수형성이상과 관련된 세포유전학적 이상이 동반된 원발성 AML이었다. 또한 34%는 MDS에 저메틸화 작용제로 치료받은 경험이 있었으며, 54%는 핵형의 이상이 있었다.

두 군 간에 인구학적 특성과 베이스라인 질병 특성은 대체로 유사하였다. 검사한 환자의 15% (43/279)에서 FLT3 변이가 있었으며, NPM1 변이가 있는 환자는 9% (25/283)였다.

1차 평가변수는 전체 생존율로, 무작위배정일로부터 모든 원인에 의한 사망까지의 시간으로 측정하였다. 이 약은 ITT 분석에서 7+3치료군(대조군)에 비해 전체 생존율이 우월함을 입증하였다(그림 1). 이 약 치료군의 생존율의 중간값은 9.56개월로, 7+3치료군의 5.95개월보다 길었다(HR = 0.69; 95% CI = 0.52, 0.90; 양측 로그순위검정에서 p = 0.005).

이 약 치료군에서 HSCT의 비율은 34% (52/153)였으며, 대조군에서는 25% (39/156)였다.

그림 1: 전체 생존율에 관한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 분석)

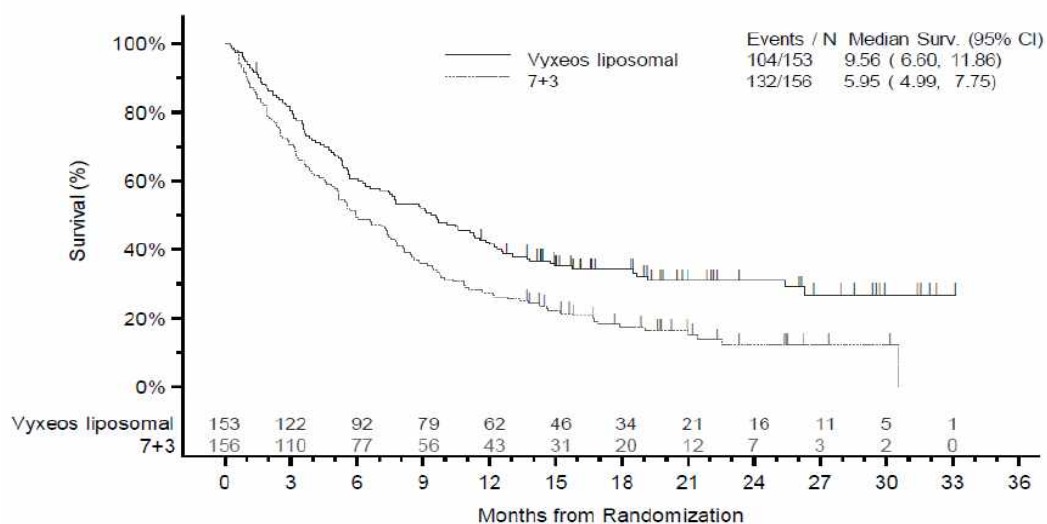


표 4: 효능에 관한 study 301의 결과

	이 약 N=153	7+3 N=156
전체 생존율		
생존기간의 중앙값, 개월 수 (95% CI)	9.56 (6.60, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	
p-value (2-sided) ^a	0.005	

무사건 생존율		
생존기간의 중앙값, 개월 수 (95% CI)	2.53 (2.07, 4.99)	1.31 (1.08, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.58, 0.96)	
p-value (2-sided) ^a	0.021	
완전관해(CR)율		
CR, n(%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (95% CI)	1.69 (1.03, 2.78)	
p-value (양측) ^b	0.040	
CR + CRi, n(%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (95% CI)	1.77 (1.11, 2.81)	
p-value (양측) ^b	0.016	

약어: CI = Confidence interval(신뢰구간); CR= Complete response(완전관해); CRi= Complete response with incomplete recovery(불완전한 혈액학적 복구를 동반한 완전관해)

a 연령과 AML 하위유형으로 층화한 층화로그순위검정에서 도출한 p-value

b 연령과 AML 하위유형으로 층화한 층화CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 도출한 p-value

60개월 추적관찰

60개월간 추적관찰 했을 때의 전체 생존율은 이 약 치료군 18%, 7+3치료군(대조군) 8%로, 이 약이 더 높게 나타났다(HR = 0.70; 95% CI: 0.55, 0.91).

3) 약리작용•독성시험 정보

3-1) 약리작용 및 약동학적 정보

작용기전

이 약은 다우노루비신과 시타라빈이 1:5 몰 비로 혼합된 리포솜 제형이다. 1:5 몰 비는 in vitro 및 in vivo에서 AML에서의 상승적 항종양 효과가 최대가 되는 것으로 나타났다.

다우노루비신은 유사분열을 억제하며 세포독성이 있다. 이것은 DNA와 복합체 형성, 국소이성화효소(topoisomerase) II 작용 억제, DNA 중합효소 작용 억제, 유전자 발현 조절에 영향, DNA를 손상시키지 않는 라디칼 생성에 기인한다.

시타라빈은 세포주기단계 특이적 항종양제로, 세포분열의 S기에만 세포에 영향을 미친다. 시타라빈은 세포 내에서 활성 대사체인 cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP)로 전환된다. 작용기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, ara-CTP가 주로 DNA 합성을 억제하여 작용하는 것으로 보인다. DNA와 RNA에의 결합 역시 시타라빈의 세포독성에 기여할 수 있다. 시타라빈은 배양한 증식성 포유동물 세포에서도 세포독성을 나타낸다.

이 약 리포솜은 정맥주입 후 연장된 혈장반감기를 보이며, 혈장 내에서 99% 이상의 다우노

루비신과 시타라빈이 리포솜에 캡슐화되어 존재한다. 상승작용을 하는 다우노루비신과 시타라빈 복합제인 이 약은 백혈병 세포에 보다 긴 시간동안 다우노루비신과 시타라빈을 전달한다. 동물실험에서의 데이터를 보면, 이 약 리포솜은 백혈병 세포의 능동적 포식작용에 의해 특히 골수에서 그대로 포식되어, 골수에 고농도로 축적 및 지속된다. 백혈병 마우스에서는, 정상 골수세포보다 백혈병 세포가 리포솜을 더 많이 포식한다. 포식된 이 약 리포솜은 분해되어 다우노루비신과 시타라빈을 세포 내에 방출하고, 이로써 상승적 항종양효과가 나타나게 된다.

심장의 전기생리학

26명의 환자에 이 약 100units/m²(다우노루비신 44 mg/m² 및 시타라빈 100 mg/m²에 해당)을 제1, 3, 5일에 투여한 공개, 단일군 시험에서 유도요법 1주기 후 이 약이 심장의 재분극에 미치는 영향을 Fridericia방법으로 보정된 QT 간격(QTcF)로 살펴보았다. QTcF가 베이스라인에 비해 60 msec 이상 변경된 환자는 없었으며, QTcF가 500 msec를 넘는 경우도 없었다. 이는 QT 간격 연장 위험이 없음을 시사한다.

3-2) 독성시험 정보

이 약의 반복독성시험은 랫트(rat)와 개에 정맥주입으로 28일의 회복기간을 두고 2주기 투여하여 실시하였다. 시험한 모든 용량 수준(전신 노출 상 안전역은 낮거나 없음)에서 이 약 이상반응이 나타났는데, 주로 위장관계 및 혈액학적 독성 소견으로, 비-리포솜 다우노루비신 및/또는 시타라빈에서 알려진 바와 대체로 동일하였다. 이 임상시험에 중추신경계와 심혈관계 파라미터가 포함되었음에도 불구하고, 관찰된 이환율과 사망률을 고려하면 이 약의 안전성 약리를 통합적으로 평가하기에는 정보가 부족하였다. 이 약의 성분 중 하나인 다우노루비신은 심각한 심독성을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 또다른 성분인 시타라빈은 중추신경계 독성과 관련있는 것으로 알려져 있다.

이 약의 발암성, 변이원성, 생식독성에 관한 연구는 행해지지 않았다.

시타라빈은 발암물질이 아니지만 다우노루비신은 암을 유발할 가능성이 있으므로, 이 약은 발암가능성이 있다. 또한 다우노루비신과 시타라빈 모두 유전독성이 있으므로, 이 약도 유전독성의 위험이 있을 수 있다.

랫트에 다우노루비신(mg/m²로 보아 사람 용량의 약 1.7배)을 단회 정맥투여 하고 120일 가량 경과 후 유방 종양 발생이 증가하였다. 다우노루비신은 in vitro 시험에서 변이원성이 있었으며(Ames assay, V79 hamster cell assay) 염색체이상유발성도 in vitro (CCRF-CEM human lymphoblasts) 및 in vivo (마우스 골수에서의 SCE assay) 시험에서 확인되었다.

시타라빈은 in vitro 시험에서 변이원성이 있었으며, 염색체이상유발성도 in vitro (사람 백혈구에서 염색체 이상 및 SCE) 및 in vivo (쥐 골수에서의 염색체 이상 및 SCE assay 시험, 마우스 소핵검사)에서 확인되었다. 시타라빈은 햄스터 배아세포(HEC) 및 랫트의 H43 세포에서

in vitro 형질전환을 유발하였다.

시타라빈은 감수분열 세포에 염색체 이상을 유발하였다.

시타라빈과 다우노루비신은 각각 동물실험 했을 때 기형발생과 태아독성이 있었다. 또한 다우노루비신은 개에서 고환위축과 정세관에서의 정모세포 무형성을 유발하였으며, 시타라빈은 마우스에서 정자두부이상을 일으켰다. 랫트의 임신 14일차에 시타라빈을 단회투여하면 출생 전 및 출생 후의 뇌 크기가 줄어들었으며 학습능력의 영구적 장애를 초래하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 30개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8 °C)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지
 - 주성분명 : 시타라빈
 - 등록번호 : 20220713-210-J-1332
 - 제조소 명칭 및 소재지 : Asahi Kasei Finechem Co., Ltd. Nobeoka Pharmaceuticals Plant / 6-2633-7, Asahimachi, Nobeoka, Miyazaki, 882-0847, Japan
- 주성분명 : 다우노루비신염산염
- 등록번호 : 20220713-210-J-1333
- 제조소 명칭 및 소재지 : Olon S.p.A / Via Schiapparelli, 2, 10036 Settimo Torinese (TO), Italy

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목에 의한 재심사대상(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 「해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.08.31.	2021.08.31.	2021.08.31.	2021.08.31.	2021.08.31.
보완요청 일자	2022.01.28.	2022.01.28.	2022.01.28.	2021.11.03.	2022.01.28.
보완접수 일자	2022.10.19.	2022.10.19.	2022.10.19.	2022.01.03.	2022.10.19.
최종처리 일자	2022.11.30.	2022.11.22.	2022.11.24.	2022.01.12.	2022.11.28.

[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(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분
 - 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품
 - 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성(복합제)), 5. 새로운 용법·용량 의약품

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		가 나							
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	(1)	(2)	(3)				가	나	다
Ⅱ.자료제출의약품																																			
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	*	*	△	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	*	*	○	×	○	○	주3,4
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) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료
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
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 급성골수성백혈병(AML) 치료약물인 다우노루비신, 시타라빈을 1:5 몰비로 리포솜화한 복합제로서 새로운 조성(단일제→복합제)에 따른 자료제출의약품에 해당되며 새로 진단된 t-AML 및 AML-MRC 성인 환자에 대한 효능효과로 희귀의약품 지정되었음.
- 국외 사용 현황에 근거하여 제28조제2항에 따른 독성 및 약리 자료 면제 가능
- 신청 품목은 t-AML 및 AML-MRC 환자 대상 기존의 7+3 표준요법 대비 1차 평가변수(OS)의 유의한 개선을 입증하였음(중간값 9.56개월 vs 5.95개월, HR 0.69(95% CI 0.52-0.90), 단측검정 p=0.003).

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 빅시오스리포솜주 / CPX-351
- 신청 효능효과 :
 - 1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료
 - 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료
- 신청 용법용량 : 희석하여 90분간 정맥주입 / 유도요법 및 공고요법(D 29-44mg/m², C 65-100mg/m²)
- 약리기전

- 다우노루비신 : 항유사분열 및 세포독성 작용. DNA와 복합체 형성하며 topoisomerase II 및 DNA 중합효소 활성을 억제하고, DNA-손상 유리라디칼을 생성함
- 시타라빈 : 세포주기-특이적으로 S기에만 영향을 미치며 시타라빈은 세포 내에서 cytarabine-5-triphosphate(ara-CTP)로 전환되고, 이는 주로 DNA 합성 억제를 통해 항종양활성을 나타내는 것으로 추정됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 다우노루비신-시타라빈 1:5 몰비로 조합하여 리포솜화한(CPX-351) 정맥주사제
 - 생체외 및 생체내 시험에서 항종양활성을 확인한 배합비율로 리포솜 봉합하여 두 약물의 PK를 개선하였으며 동물시험 결과 정상 골수세포 대비 백혈병 세포의 능동적 포식작용에 의해 우선적으로 흡수되며, 골수에 축적되고 고농도로 지속됨. 종양세포 내로 함입된 후 분해되어 다우노루비신과 시타라빈을 방출함으로써 직접적인 항종양 활성을 나타냄
 - 새로 진단받은 t-AML, AML-MRC 성인 환자 대상 3상 임상에서 기존 다우노루비신 및 시타라빈 표준요법(7+3) 대비 약물에 대한 전신 노출은 감소시키며 개선된 유효성을 나타냄을 입증함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (개요) AML은 생물학적으로 이질적인 질환으로 3가지로 분류할 수 있음
 - de novo AML : 일차성 백혈병; 이전 치료 또는 전구 줄기세포 장애(골수이형성증후군 등) 없이 발생
 - secondary AML(s-AML) : 골수이형성 관련 AML 또는 골수증식성신생물(MPN)이 선행된 형질전환
 - treatment-related AML(t-AML) : 이전 항암 치료에 따른 후기 합병증
- 치료 관련 AML(t-AML)은 1차 악성종양을 치료하기 위해 세포독성 항암제, 방사선 치료에 노출됐던 환자에서 발생한 합병증으로, 다른 AML과 비교하여 예후가 훨씬 좋지 않음. 질병의 단계(초기 진단 vs 재발 또는 불응성)와 핵형(karyotype)에 따라 생존기간은 달라짐
- 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 AML(AML-MRC)은 골수이형성증후군(MDS) 또는 골수이형성/골

수증식성신생물(MDS/MPN) 병력, 유의한 형태적 이형성 또는 MDS 관련 세포유전학의 병력을 특징으로 하는 AML이며 일반적으로 노인에게 발병하고 예후가 불량함.

- (치료) 전통적인 항암화학요법은 관해유도요법과 공고요법으로 구성되어 있음. 완전관해(골수의 미성숙백혈구모세포 비율이 5% 미만)에 도달하기 위한 관해유도요법은 환자의 상태와 예후에 따라 실시하며 가장 일반적인 방법은 표준 7+3요법(시타라빈, 안트라사이클린계(다우노루비신, 이다루비신))임. 완전관해 이후 재발방지와 완치를 목표로 하는 추가적인 치료가 공고요법이며 환자의 상태, 예후에 따라 시타라빈 등의 항암화학요법 또는 조혈모세포이식을 고려할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 골수억제, 심독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 및 공고(제2021-235호, 2021.6.1.)

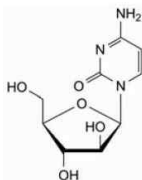
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

[시타라빈]

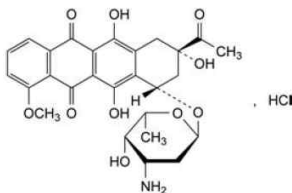
- 명 칭: 시타라빈 (Cytarabine)
- 일반명: 4-Amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2(1H)-one
- 분자식: $C_9H_{13}N_3O_5$ (243.2 g/mol)



- 구조식:

[다우노루비신염산염]

- 명 칭: 다우노루비신염산염 (Daunorubicin Hydrochloride)
- 일반명: (8S,10S)-8-Acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione hydrochloride
- 분자식: $C_{27}H_{30}ClNO_{10}$ (564.0 g/mol)



- 구조식:

2.1.2 원료의약품 시험항목

[시타라빈]

- 유럽약전 '시타라빈'항에 따름

[다우노루비신염산염]

- 유럽약전 '다우노루비신염산염'항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 디스테아로일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜글리세롤나트륨, 콜레스테롤, 글루콘산구리, 트롤아민, 백당

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 시타라빈

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

- 다우노루비신염산염

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리병/PP	적합
가속시험	25℃/60% RH		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리바이알/고무마개	적합
가속시험	25℃/60% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험을 제출하였으며 신청 저장방법 및 사용기간(30개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	시험제목	투여기간	투여경로	투여 용량
단회투여 독성시험	SD 랫드 대상 CPX-351 단회 정맥주입 독성시험	단회 (GLP)	IV inf	0, 5, 10, 15, 20mg/kg
	비글견 대상 CPX-351 단회 정맥주입 후 14일 관찰 독성시험	단회 (GLP)	IV inf	0, 1.5, 3, 6mg/kg
	암컷 비글견 대상 CPX-351 1시간 정맥주입 용량탐색 시험	4주	IV inf	0, 1, 2, 3, 4mg/kg Q1W
반복투여 독성시험	SD 랫드 대상 CPX-351 2주기 정맥주입 후 28일 회복기 관찰 독성시험	4주 (2주기) (GLP)	IV inf	0, 5, 10, 15mg/kg (Cycle 1 D1, D3, D5 Cycle 2 D22, D24, D26)
	비글견 대상 CPX-351 2주기 정맥주입 후 28일 회복기 관찰 독성시험	4주 (2주기) (GLP)	IV inf	0, 1, 2, 3mg/kg (Cycle 1 D1, D3, D5 Cycle 2 D22, D24, D26)

4.2. 독성시험자료 개별요약

- 단회투여: 랫드 NOAEL 10mg/kg, 비글견 NOAEL 1.5mg/kg(3-6mg/kg 용량 사망)
- 반복투여: 랫드 4주 NOAEL 미확립(10-15mg/kg 용량 사망), 비글견 4주 NOAEL 1mg/kg 미만
 - 혈액학적 검사 결과(RBC, WBC 등 변화) 및 조직학적 소견(흉선, 림프절, 비장, 부신, 정소, 골수)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 시타라빈, 다우노루비신의 알려진 독성 프로파일에 근거함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

- 시험관내/생체내 효력시험 및 ADME에 관한 자료

5.2. 효력시험자료

- 시타라빈, 다우노루비신 7+3요법은 AML에 대하여 널리 사용되고 있으므로 별도의 효력 입증은 불필요하며 약물 배합비율(C:D=5:1 molar ratio)에 대한 근거 제출함.
- (*in vitro*, #FR-051212TH) 15가지 종양 세포주에서 시타라빈, 다우노루비신 각 단독 및 고정 몰비 (C:D 1:10, 1:5, 1:1, 5:1, 10:1) 처치 후 세포사멸 효과 평가 시(MTT assay), 시너지 효과(*Chou and Talalay, Combination Index<1.0으로 정의)가 가장 높게 관찰된 배합비율은 C:D=5:1이었음.
- (*in vivo*, #SR090905) P388 leukemia cell 이식 마우스 모델 : 시타라빈, 다우노루비신 리포솜 제제 몰비(C:D 5:1, 11.6:1, 3:1, 1:1)별로 D63 생존율 평가 시 CPX-351(5:1)이 내약성 대비 효과적으로 생존율 및 생존기간을 개선시켰음.
- (*in vivo*, #SR050705, #NC003CT340) P388 leukemia cell 이식 마우스 모델 : 시타라빈-다우노루비신 free cocktail vs 리포솜 제제 IV 투여 시(D1, D4, D7), D67 생존율은 CPX-351 리포솜 12.5:5mg/kg (몰비 약 5:1) 투여군에서 가장 높았음. CPX-351 12.5:5mg/kg 용량은 시타라빈-다우노루비신 free cocktail의 MTD 및 시타라빈 free drug 1000mg/kg 대비 3배 이상의 항종양 효과를 나타내었음. 유사한 결과가 WEHI-3B leukemia cell 이식 마우스 모델(#SR190805), CCRF-CEM 사람 급성림프구성백혈병 세포 이종이식 마우스 모델(#SR250805) 등에서 관찰되었음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- CPX-351 리포솜 PK
 - 동물 IV 후 최소 24시간까지 혈중 시타라빈-다우노루비신 몰비는 5:1로 유지되었고 이는 약물이 리포솜 내 봉입된 상태로 유지됨을 시사함.
 - 생체 내 CPX-351 리포솜 용출은 매우 느리게 진행되어 혈중 1% 미만의 유리 약물만이 분포함.
 - 비-리포솜 약물 대비 청소율이 100배 이상 낮아 혈중에 고농도로 지속되며 주로 혈관 내 분포하여 분포용적은 혈액과 거의 동일함. 조직분포는 mononuclear phagocyte system(MPS)을 통해 느리게 일어나고, 주로 비장으로 섭취됨. 유리 약물 대비 CPX-351 리포솜으로 투여 시 심장 조직 내 분포율은 다우노루비신 100배 감소, 시타라빈 10배 감소되어 심독성 위험이 낮고, 시타라빈의 뇌조직 내 분포도 30배 낮아져 CNS 독성 위험이 감소함.
 - 골수에서의 시타라빈, 다우노루비신 반감기는 혈중 반감기 대비 2배 이상 길고 투여 후 최소 24시간까지 골수 내 시타라빈:다우노루비신 몰비는 2:1~6:1 내로 유지됨. 정상 골수세포 대비 백혈병 세포에서 CPX-351의 세포내 축적이 높았음(시타라빈 9.5배, 다우노루비신 2.2배).
 - 대사, 배설은 비-리포솜 약물의 PK와 유사하였음(시타라빈-뇨, 다우노루비신 분변/담즙).

5.5. 약물상호작용시험

- 시타라빈, 다우노루비신의 알려진 특성에 근거함.

5.6. 약리작용에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 유효성분의 새로운 구성에 해당하는 자료제출의약품으로서 개발경위를 설명할 수 있는

효력시험자료(약물 배합비율) 및 제제 특성에 따른 리포솜화한 시타라빈/다우노루비신의 ADME 자료를 제출하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
t-AML, AML-MRC					
1상	CLTR0305-101	안전성 (MTD), PK	공개, 단일군, 용량증량	AML, ALL, MDS 환자 48명	CPX-351 IV inf 3, 6, 12, 24, 32, 43, 57, 76, 101, 134 units/m ²
2b상	CLTR0308-204	안전성, 유효성	공개, 평행, 대조(7+3)	새로 진단된 AML 환자 126명	CPX-351 IV inf 1 st induction : 100 units/m ² /day D1,3,5 2 nd induction : 100 units/m ² /day D1,3 consolidation(최대 2주기) : 100 units/m ² /day D1,3 7+3 IV inf 1 st induction : cyt 100mg/m ² /day 연속 7일 + dau 40-65mg/m ² /day D1,2,3 2 nd induction : cyt 100mg/m ² /day 연속 5일 + dau 40-65mg/m ² /day D1,2 Consolidation(최대 2주기) : cyt 100-200mg/m ² /day 연속 5-7일 ± 안트라사이클린 또는 cyt 1.0-1.5g/m ² /day 연속 4-6일
2상	CLTR0310-206	안전성, 유효성, PK	공개, 단일군	고위험 AML, s-AML, RR-AML, ALL, MDS 환자 26명	CPX-351 IV inf 1 st induction : 100 units/m ² /day D1,3,5 2 nd induction : 100 units/m ² /day D1,3 consolidation(최대 2주기) : 65 units/m ² /day D1,3
3상	CLTR0310-301	안전성, 유효성, PK	공개, 병행, 대조	s-AML 환자 309명	CPX-351 IV inf 1 st induction : 100 units/m ² /day D1,3,5 2 nd induction : 100 units/m ² /day D1,3 consolidation(최대 2주기) : 65 units/m ² /day D1,3 7+3 IV inf 1 st induction : cyt 100mg/m ² /day 연속 7일 + dau 60mg/m ² /day D1,2,3 2 nd induction : cyt 100mg/m ² /day 연속 5일 + dau 60mg/m ² /day D1,2 Consolidation(최대 2주기) : cyt 100mg/m ² /day 연속 5일 + dau 60mg/m ² /day D1,2
4상	CPX351-402	안전성 (주입관련 반응)	단일군 시판후 관찰연구	AML 환자 52명	CPX-351 IV inf 1 st induction : 100 mg/m ² /day D1,3,5

6.3. 생물약제학시험 / 6.4. 임상약리시험

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
진행성 혈액암 환자 대상 CPX-351(시타라빈, 다우노루비신) 1상 임상시험 (공개, 단일군)							
1상	CLTR0305-101	안전성 MTD/RP2D	공개 비무작위	후기 혈액암 환자 48명(남31, 여17)	m ² 당 용량(mg) 코호트1: 1.32(Da), 3(Cy)	<안전성> AEs,	- MTD & RP2D : 다우노루비신(44mg/m ²) 및

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
			단일군 용량증량	AML, ALL, MDS 평균 60세(23-81)	코호트2: 2.64(Da), 6(Cy) 코호트3: 5.28(Da), 12(Cy) 코호트4: 10.56(Da), 24(Cy) 코호트5: 14.08(Da), 32(Cy) 코호트6: 18.92(Da), 43(Cy) 코호트7: 25.08(Da), 57(Cy) 코호트8: 33.44(Da), 76(Cy) 코호트9: 44.44(Da), 101(Cy) 코호트10: 58.96(Da), 134(Cy)	실험실검사, ECG 등(DLT: 3-4등급 비혈액학적 독성) <유효성/PK> -골수검사(항 종양 효과, 골수형성부전 달성도), 완전관해 -혈중농도-시 간 PK	시타라빈(101mg/m ²) 유도요법(1,3,5일), 공고요법(1,3일) - AML 환자 43명 중 CR 9명(코호트9 5명 + 코호트10 2명), CRp 1명(코호트5) - PK 분석 결과 CPX-351은 투여 후 24시간 동안 Cy:Da 고정 물비를 유지하였고 7일까지 검출되었음.
급성 백혈병 및 MDS 환자 대상 CPX-351 1차 유도요법 후 PK 및 PD(QTc 연장 가능성) 평가 2상 임상시험							
2상	CLTR03 10-206	PK/PD	공개 단일군	26명(남14, 여12) 고위험 유전자, 2차 AML, RR-AML 또 는 ALL, MDS 환자 - 평균 65세(37-80) *신기능(CrCL) -정상(>90mL/min) 12명 -경증(60-89) 8명 -중등증(30-59) 6명 -중증/ESRD x *혈청 빌리루빈 -1점(<1.2mg/dL) 23명 -2점(1.2-3mg/dL ; ≧20-50umol/L) 3명	1차유도요법(D1,3,5) = 44mg/m ² (Da)+ 100mg/m ² (Cy) 2차유도요법(D1,3) = 44mg/m ² (Da) +100mg/m ² (Cy) 공고요법(4회) = 28.6mg/m ² (Da) +65mg/m ² (Cy)	<PK> -시타라빈, 다우노루비신 및 대사체 (AraU, daunorubicinol) <PD> -ECGs : QRS duration, PR interval, HR, QT, QTcF, QTcB <유효성> 치료반응 <안전성> AEs, SAEs 등	<PK/PD> - cyt-dau 모두 평균 반감기 30-40시간으로 비-리포좀(cyt 1.3h, dau 18.5h) 대비 크게 증가함. - 혈중 유리약물로서 비율은 매우 작고 리포좀 형태로 순환되며 낮은 청소율(cyt 0.13L/h, dau 0.163L/h)을 나타냄. 노분석 결과(cyt+met 70%, dau+met 9%)에 근거하여 높은 생체내 이용률 추정됨. - D1 혈중 약물비율은 5:1을 약간 상회하며 Cmax, AUClast의 개체간 편차 <30%으로 유사하였음. - 신기능에 따른 cyt, dau, 구리 노출도(D5 Cmax, AUCtau)의 유의미한 변화는 관찰되지 않았음. - 1차 유도요법 3회 투여 후 혈청 구리농도가 높아졌으나 10-11일 이내 기저수준 회복함. - CPX-351에 따른 QTcF의 연장은 관찰되지 않았음. <유효성> - 전체 반응률은 50%(13/26) : 완전관해(CR) 8명(30.8%) + 불완전한 혈액학적 회복을 보이는 완전관해(CRi) 5명(19.2%) - 치료에 반응하지 않는 비율은 46.2%(12/26)이었고 RR AML 환자 1명은 무형성증으로 사망함. - 새롭게 진단된 AML 환자 13명 중 CR 6명, CRi 2명이었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- t-AML 및 AML-MRC : 3상(1건), 2상(1건)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과																												
치료이력이 없는 고위험(2차) 급성골수성백혈병 환자(60-75세) 대상으로 CPX-351(시타라빈:다우노루비신) 리포좀 주사제를 시타라빈, 다우노루비신과 비교 평가하는 3상 임상시험 (공개, 평행군, 무작위, 다기관)																																			
3상	CLTR03 10-301	유효성	공개 무작위 평행 다기관	새롭게 진단된 AML 60-75세 환자 309명 (남 190, 여 119) <시험대상자 분류 ; 선행 혈액학적 장애> · t-AML · MDS/AML · CMML/AML(chronic myelomonocytic leukemia-AML) · de novo-AML linked to MDS <치료이력> - 히드록시우레아 이외 AML 유도요법 이력 x - 조혈모세포이식(HSCT) x	<CPX-351> - 1차 유도요법 100unit/m ² : (Cy44mg+Da100mg)/m ² /day (D1,3,5) - 2차 유도요법 100unit/m ² : (Cy44mg+Da100mg)/m ² /day (Day 1,3) - 공고요법(최대 2회) 65unit/m ² : (Cy28.6mg+Da65mg)/m ² /day (Day 1,3) <7+3 표준요법> -1차 유도요법: Cy 100mg/m ² /day 7일 + Da 60mg/m ² /day 3일 (D1,2,3) -2차 유도요법: Cy 100mg/m ² /day 5일 + Da 60mg/m ² /day 2일 (D1,2) - 공고요법(2회): Cy 100mg/m ² /day 5일 + Da 60mg/m ² /day 2일(D1,2)	<유효성> - OS - 치료반응 (CR, CRi) - 무사건생존 (EFS) - 관해기간 - 형태학적 무-백혈병 상태(MLFS) - 줄기세포 이식 등 <안전성> - SEs, SAEs - 골수억제 - 관련 사건 - 심혈관계 사건 - 실험실검사 (혈액학적/혈청화학적 검사, 혈중 구리, ECGs, LVEF 평가 등)	<유효성> -1차 평가변수: median OS																												
		<table><tr><td></td><td>CPX-351</td><td>7+3</td><td>HR</td></tr><tr><td>OS</td><td>9.56개월</td><td>5.95개월</td><td>0.69 (0.52-0.90) 단측p=0.003</td></tr></table> + 민감도 분석 : 후속 치료(HSCT) 시점까지의 OS 분석 시 7.75개월 vs 5.55개월로 시험군이 개선된 OS를 보였음(HR의 통계적 유의성은 없었음(p=0.082)). - 2차 평가변수: 치료반응(CR, CRi), 무사건생존기간(EFS), 형태학적 무-백혈병상태(MLFS) * 조혈모세포이식 후 생존기간 (HSCT, OS)은 시험군 53명, 대조군 39명 대상으로 관찰함.						CPX-351	7+3	HR	OS	9.56개월	5.95개월	0.69 (0.52-0.90) 단측p=0.003																					
	CPX-351	7+3	HR																																
OS	9.56개월	5.95개월	0.69 (0.52-0.90) 단측p=0.003																																
							<table><tr><td></td><td>CPX-351</td><td>7+3</td><td>비교</td></tr><tr><td>CR</td><td>37.3%</td><td>25.6%</td><td>Odd비 1.69(1.03-2.78) 단측 p=0.020</td></tr><tr><td>CR+ CRi</td><td>47.7%</td><td>33.3%</td><td>Odd비 1.77(1.11-2.81) 단측 p=0.008</td></tr><tr><td>EFS</td><td>2.53개월</td><td>1.31개월</td><td>단측 p=0.011</td></tr><tr><td>관해기간</td><td>6.93개월</td><td>6.11개월</td><td>HR 0.77 단측 p=0.147</td></tr><tr><td>MLFS</td><td>69.0%</td><td>55.5%</td><td>Odd비 1.78(1.05-3.03) p=0.017</td></tr><tr><td>HSCT OS</td><td>Not reached</td><td>10.25개월</td><td>HR 0.46 단측 p=0.009</td></tr></table> - 호중구/혈소판 감소증 : 두 군 모두 치료 후 5-7일 이내 관찰됨. 1차 유도요법만 받은 환자에서 회복기간은 CPX-351군에서 다소 길었으나 2차 유도요법 완료 시 구간 유의미한 차이 없었음. <안전성> - CPX-351에 대한 노출기간이 더 길었으나(치료기간 중앙값 62일 vs 41일) AEs 프로파일의 유의미한 차이는 없었음. - 3-5등급 AEs로서 열성호중구감소증, 폐렴, 저산소증, 고혈압, 패혈증, 호흡부전, 피로, 균혈증, 저혈압 등 구간 유사하게 관찰되었음. - SAE 발생율은 CPX-351군(59%)이 7+3군(43%) 대비 높았고 주로		CPX-351	7+3	비교	CR	37.3%	25.6%	Odd비 1.69(1.03-2.78) 단측 p=0.020	CR+ CRi	47.7%	33.3%	Odd비 1.77(1.11-2.81) 단측 p=0.008	EFS	2.53개월	1.31개월	단측 p=0.011	관해기간	6.93개월	6.11개월	HR 0.77 단측 p=0.147	MLFS	69.0%	55.5%	Odd비 1.78(1.05-3.03) p=0.017	HSCT OS	Not reached	10.25개월	HR 0.46 단측 p=0.009
	CPX-351	7+3	비교																																
CR	37.3%	25.6%	Odd비 1.69(1.03-2.78) 단측 p=0.020																																
CR+ CRi	47.7%	33.3%	Odd비 1.77(1.11-2.81) 단측 p=0.008																																
EFS	2.53개월	1.31개월	단측 p=0.011																																
관해기간	6.93개월	6.11개월	HR 0.77 단측 p=0.147																																
MLFS	69.0%	55.5%	Odd비 1.78(1.05-3.03) p=0.017																																
HSCT OS	Not reached	10.25개월	HR 0.46 단측 p=0.009																																

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
							<p>열성호중구감소, 호흡부전, 심박출률 감소, 패혈증, 폐렴 등이었고 기관계 분류로는 감염(25% vs 17%), 신경계(7.8% vs 2.0%) SAE의 군간 차이가 관찰되었음.</p> <p>- 치료기간+관찰기간 중 사망률은 CPX-351 69.3% vs 7+3 84.8%였음(치료기간 7.8% vs 11.3%, 관찰기간 60.8% vs 72.2%).</p> <p>- 심혈관계 AEs, 혈액학적 검사 결과의 유의미한 군간 차이는 관찰되지 않았고 활력징후 안정하였음.</p>

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과															
치료 경험이 없는 60-75세 AML 환자 대상 CPX-351 리포좀 주사제와 시타라빈-다우노루비신 비교 평가를 위한 2b상 임상시험																						
2b상	CLTR03 08-204	유효성 안전성	공개 평행 무작위 다기관	60-75세 AML 환자 126명(2:1 배정) - de novo AML - secondary AML 히드록시우레아 외 선행 치료 x	<CPX-351 IV> 용량 고정: 100units/m ² -1차/2차(1차 종료 14-28일 후) : D1,3,5 -공고(최대 2번): D1,3 <7+3요법> -cyt 100mg/m ² -dau 45 or 60mg/m ²	<유효성> 1차:치료반응(CR, CRi) 2차: 관해기간, 무사건생존, 1년 생존, 골수형성부전(a plasia) 비율, 줄기세포이식 비율 <안전성> AEs, SAEs, 실험실 검사, 심독성(ECGs)	<유효성> - CR : 두 군 모두 48.8% - 관해기간 : CPX-351 275일 vs 7+3 235일 - 관해 도달 소요기간 : CPX-351 49일 vs 7+3 40일 - 무사건생존(EFS) : 1년 시점 <table><tr><td></td><td>CPX-351</td><td>7+3</td></tr><tr><td>비율</td><td>71%</td><td>81%</td></tr><tr><td>기간</td><td>161일</td><td>55일</td></tr><tr><td>중앙값</td><td></td><td></td></tr><tr><td>위험비</td><td>0.70 (95% CI 0.5-1.1)</td><td></td></tr></table> - 사망(1년 시점): CPX-351 46.4% vs 7+3 43.9% - aplasia: CPX-351 71.4% vs 7+3 41.5% - 줄기세포이식: CPX-351 15.5% vs 7+3 24.4% (이식자 CR 비율 24.4% vs 20.0%) <안전성> - 주요 AEs: 발진, 설사, 오심, 열성 호중구감소증, 국소부종, 변비 - SAEs: CPX-351(55.3%), 7+3(39.0%)		CPX-351	7+3	비율	71%	81%	기간	161일	55일	중앙값			위험비	0.70 (95% CI 0.5-1.1)	
	CPX-351	7+3																				
비율	71%	81%																				
기간	161일	55일																				
중앙값																						
위험비	0.70 (95% CI 0.5-1.1)																					

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
1개월 이상의 완전관해 이후 1차 재발된 65세 이하 성인 AML 환자 대상 구제요법 대비 CPX-351(시타라빈:다우노루비신) 리포좀 주사제 평가를 위한 2b상 임상시험							
2b상	CLTR03 08-205	유효성 안전성	공개 평행 무작위 다기관	18-65세 AML 재발 환자 125명	<p><CPX-351> - 1차 유도요법: 100unit/m² (D1,3,5) IV - 2차 유도요법: 100unit/m² (D1,3) IV</p>	<p><유효성> -1차: 1년 생존 -2차: 치료 반응률(CR+CRi) 및 반응기간</p>	<p><유효성> - 1년 생존: CPX-351 35.8%(29/81) vs 대조군 27.3%(12/44) [p=0.43] - 생존기간 중앙값 CPX-351 259일 vs 대조군 191일 [HR=0.75(0.5-1.2)]</p>

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과												
					-공고요법: 100unit/m ² D1,3 <구제요법> - local practice	무사건생존(EFS) , 골수형성부전, 줄기세포이식 <안전성> AEs, SAEs, 실험실검사, 활력징후, ECGs, MUGA, LVEF 평가	- CR or CRi: CPX-351 49.4% vs 대조군 40.9% (관해기간 중앙값 CPX-351 301일 vs 대조군 259일) - EFS 중앙값 CPX-351 75일 vs 대조군 43일 [HR=0.67(0.4-1.0)] - 골수형성부전: CPX-351 76.5% vs 대조군 52.3%(전체기간), 75.3% vs 52.3%(D14) <안전성> - SAEs : CPX-351 65.4% vs 대조군 50.0% / 주요 SAE: 균혈증 - 주요 AEs: 발진, 열성호중구감소, 오심, 통증, 구토 - 혈액학적/혈청 화학적 유의한 변화 관찰되지 않음. 3-4등급 Hgb/혈소판 이상 관찰비율, ANC/혈소판수 이상 회복 기간은 CPX-351군에서 더 높았음. - 혈청 구리 농도는 군 간 유사하였고 가역적이었음. - 활력징후 및 LVEF 유의한 변화 없었음.												
제발한 백혈병 및 림프종 소아환자에 대한 CPX-351 안전성 평가 1상 임상시험																			
1상	CPX-MA-1201	용량 안전성	공개 단일군	제발/불응성 혈액암 (AML or ALL) 환자 27명(남 13, 여 14) 평균 6.7세(1-19)	(Cy44mg+Da100mg)/m ² 또는 (Cy134mg+Da58.96mg)/m ² Day 1,3,5	-안전성: AEs, SAEs, DLTs, 실험실 검사, 심혈관 평가 -유효성: 치료반응	<용량> MTD : (Cy44mg+Da100mg)/m ² (Cy44mg+Da100mg)/m ² . → (Cy134mg+Da58.96mg)/m ² 증량 시 환자의 40%에서 DLT(통증, 두통) 관찰됨. <유효성> ORR(CR+CRi+CRp) 평가 <table><tr><td>AML 환자</td><td>CR</td><td>CRi</td><td>ORR</td></tr><tr><td>Cy44mg+ Da100mg</td><td>16.7% (3/18)</td><td>16.7% (3/18)</td><td>33.3% (6/18)</td></tr><tr><td>Cy134mg+ Da58.96mg</td><td>40% (2/5)</td><td>-</td><td>40% (2/5)</td></tr></table> CRp(혈소판 불완전회복인 완전관 해) 해당 없었고, 치료에 반응하는 ALL 환자는 없었음.	AML 환자	CR	CRi	ORR	Cy44mg+ Da100mg	16.7% (3/18)	16.7% (3/18)	33.3% (6/18)	Cy134mg+ Da58.96mg	40% (2/5)	-	40% (2/5)
AML 환자	CR	CRi	ORR																
Cy44mg+ Da100mg	16.7% (3/18)	16.7% (3/18)	33.3% (6/18)																
Cy134mg+ Da58.96mg	40% (2/5)	-	40% (2/5)																
제발한 급성골수성백혈병 소아 환자 대상 플루다라빈, 시타라빈, G-CSF(FLAG), CPX-351 투여 1/2상 임상시험																			
1/2상	AAML1 421	RP2D 유효성 안전성	2-phases 단일군	제발/불응성 AML 환 자 38명(남18,여20) 평균 10.6세(1-21) 용량탐색 6명 + 유효성 32명	CPX-351 + FLAG요법 Cycle 1 -2 doses Intrathecal Cy -CPX-351 135units/m ² (Da59.4mg+Cy135mg)/m ² (Day 1,3,5) Cycle 2 - fludarabine 30mg/m ² IV (Day 1-5)	-PK(cyt, dau) -유효성: 치료반응 -안전성: AEs, DLTs, 심혈관계(EC Gs, ECHO, MUGA) 등	<용량> 용량 탐색 환자 5명 중 1명에게 (Da 59.4mg+Cy135mg)/m ² 용량 DLT (심박출률 감소)가 관찰되었음. 이 외 5명에서는 DLT 관찰되지 않았 고 해당 용량을 RP2D로 결정함. <유효성> Cycle 1((Da 59.4mg + Cy135mg)/m ² 용량) 및 Cycle 2(FLAG)를 실시한 대상자 37명 중,												

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
					- 고용량 Cy 2g/m ² IV (Day 1-5) - G-CSF 5ug/kg IV or SC (Day 1-5)		- ORR(CR+CRp): 68% - Best RR(CR/CRp/CRi): 81% Cycle 1 후 RR(CR+CRp+CRi): 76% Cycle 1 후 Best RR 56.8% Cycle 2 후 Best RR 24.3% median OS 32.5개월 <안전성> 약물과 연관된 사망은 없었고 추적 기간 중 질병의 진행에 따라 12명 사망함. 1명이 DLT를 경험했고, 절 반 이상에서 TESAE가 관찰됐으며 주로 열성 호중구감소증이었음. 심기능 평가 시 제한적인 영향이 관찰되었음(투여기간 중 QT 간격 증가, QT 연장 사례 등).
VYXEOS™ 주입 관련 반응 평가를 위한 시판후 관찰 연구							
4상	CPX-35 1-402	안전성	관찰연구	미국 허가사항에 따라 Vyxeos를 처음 투여받은 성인 환자	Vyxeos 100unit/m ² (D1,3,5) IV	주입관련 반응 (활력징후 변화, 아나필락시스, 호흡곤란, 오한, 등통증, 홍조, 홍부압박 등)	- 주입관련 반응으로 인한 사망, 투여중단 사례 없었음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<핵심 임상시험>

• 대상자 특성

- 무작위배정 309명 : CPX-351군 153명, 7+3요법군 156명
- 60-75세로 이루어졌으며 ITT군의 64%가 60-69세이고 주로 MDS-AML(HMA 선행요법), MDS 핵형의 de novo AML, t-AML에 속함. t-AML 환자의 이전 치료요법은 군간 유사하게 배정되었음.

• 1차 평가변수(OS)

- 309명 중 236명 사망한 시점 OS 분석. ITT군에서 시험군은 대조군(7+3 요법) 대비 median OS의 유의한 개선을 나타냄(9.56개월 vs 5.95개월, HR 0.69(0.52-0.90), 단측 p=0.003). PP군에서도 유사한 결과 관찰됨(9.33개월 vs 6.60개월, HR 0.68(0.51-0.90), 단측 p=0.004).
- ITT군의 조혈모세포 이식(HSCT) 시점까지의 OS에 대하여 카플란-마이어 분석 결과, median OS는 시험군이 7.75개월로 대조군 5.55개월보다 수치상 개선(HR 0.81, 단측 p=0.082).

• 2차 평가변수

- 2차 평가(치료반응; CR, CRi) : 유도요법에 대한 반응 분석 결과 ITT군에서 시험군이 대조군보다 CR 비율이 유의하게 높았고(37.3% vs 25.6%, 단측 p=0.020), CR+CRi 비율도 높았음(47.7% vs 33.3%). CRi 비율은 10.4% vs 7.7%로 시험군에서 약간 높았지만 유사하여 대부분의 차이는 CR에서 확인되

었고 연령별로 차이는 없었음(60~69세 vs 70~75세). AML subtype별로 평가했을 때, de novo AML, MDS AML with or without HMA 하위그룹에서 시험군이 대조군 대비 CR, CRi 비율이 높게 나타남. 유전자 변이(FLT3, NPM1, CEBPA) 그룹에 대한 분석결과도 유사했으나 소규모로 유의미한 결과 해석은 이루어지지 않았음.

☞ (AML subtype) t-AML은 약물에 대한 노출-반응(ER) 감소 및 생존기간 감소 등 알려진 바와 같이 표준요법에 대한 반응이 열악함. 또한 이전 화학요법 유형, 과거 악성종양의 유형, 유전자 돌연변이 이상 등 추가 요인에 따라 모든 환자가 일정한 반응을 나타내기는 어려움.

특히 AML-MRC는 WHO 카테고리에서 다양하게 세분화되는데, NPM1 또는 이중대립형 CEBPA 돌연변이가 확인되지 않는 한 ▲선행된 혈액질환(MDS, MDS/MPN, CMML)에서 발생하는 AML 환자, ▲원발성(de novo) AML이지만 MDS 관련 이상이 있는 환자, ▲다계통 이형성증(MLD)을 함께 나타내는 AML을 포함함. 대부분 기존 병용 화학요법 후 관해율이 낮고 OS가 짧은 특징이 있지만 모든 범주에서 일관적이지는 않음. 선행된 혈액질환이 있는 환자는 일반적으로 원발성 및 MDS 관련 환자 대비 예후가 좋지 않으며 이외 많은 변수가 개별 환자의 결과에 영향을 미칠 수 있음. 예를 들어 AML-MRC와 관련된 ASXL1, TP53, U2AF1 및 기타 돌연변이가 예후에 영향을 미침. 신청 품목의 경우 AML-MDS without HMA, CMMoL AML의 CR odds비 1.00 이상 및 높은 완전반응 비율(CMMoL AML군의 CR+CRi 비율; Vyxeos 36.4%(CR 18.2% + CRi 18.2%) vs 7+3 요법 25.0%(CR 25.0% + CRi 0%))이 관찰되었음.

- 2차 평가(median EFS) : ITT군에서 CR 이후 첫 번째 재발 또는 사망에 이르는 기간 평가 시 시험군 2.53개월, 대조군 1.31개월이었음(단측 p=0.011), 조혈모세포 이식(HSCT) 시점까지의 EFS 분석으로 민감도를 평가한 결과도 유사함(2.50개월 vs 1.08개월). PP군도 유사한 양상으로 관찰됨.
- 2차 평가(관해기간) : ITT군의 관해기간은 군간 차이가 없었음(6.93개월 vs 6.11개월, 단측 p=0.147).
- 2차 평가(MLFS) : 형태학적으로 무-백혈병 상태에 도달한 대상자 비율은 시험군이 69.0%로 대조군 55.5% 대비 높았고 통계적으로 유의하였으며(p=0.017) 연령별 분석(60-69세, 70-75세) 시에도 유사한 결과 확인됨. 다만 이전에 HMA 치료를 받지 않은 MDS-AML은 시험군의 비율이 낮았음.
- 2차 평가(HSCT) : [Table 12] ITT군에서 시험군 52명(34.0%), 대조군 39명(25.0%)이 HSCT 시술받았고 CR, CRi 상태에서 시술받은 비율이 시험군에서 우수하였음(54.8% vs 46.2%). [Fig 6] 이들 91명의 HSCT 시술 이후 생존기간을 분석한 결과 대조군 10.25개월이었음 시험군은 중앙값 관찰되지 않았음. 이에 따라 개선된 위험도를 확인하였음(HR 0.46, 단측 p=0.009).
- 기타 평가 : 시험군, 대조군 모두 치료 시작 5-7일 이내 호중구 및 혈소판 감소가 관찰됨. ITT군 전체 또는 치료반응군별(CR, CR+CRi)로 각각 1차, 2차 유도요법 실시했을 때 호중구, 혈소판 감소의 회복기간은 시험군이 대조군보다 더 오랜 기간 소요됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 새로 진단받거나 재발한 AML 환자로서 18~80세에 해당하는 최소 403명이 CPX-351 한가지 용량을 투여받음. CPX-351군의 환자들은 평균 치료기간이 62일로 41일인 7+3요법 대비 더 길었음에도 불구하고 시타라빈, 다우노루비신의 총 투여량이 낮은 임상적 장점이 있음.
- 이상반응의 발생은 군 간 유사하였고 중등도 이상의 SAE는 CPX-351군에서 더 높았지만 치료 중단을 모두 2% 미만으로 유사하게 낮았음. CPX-351에서 더 많은 용량이 누적됨에도 AE 빈도가 높지 않았으며 AE 프로파일도 유사하였음. CPX-351군에서 가장 빈번하게 발생한 AE는 열성 호중구감소증, 부종, 설사, 변비 등이며, ADR로는 두드러기를 포함한 과민성/열성 호중구감소증, 부종, 설사/대장염, 점막염, 피로감, 근골격계 통증, 복통, 식욕감퇴, 두통, 기침, 오한, 부정맥, 발열, 수면장애 및 저혈압이 보고되었음. 증가된 골수억제, 저등급 출혈성 사건 및 심각한 감염 발생은 적절한 지지요법으로 관리가 가능함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

● 표준요법과의 비교

- ELN(European Leukemia Net) 및 NCCN 가이드라인에서는 급성골수성백혈병에 대하여 표준 용량의 cytarabine(7일)과 anthracycline(idarubicin 또는 daunorubicin 3일)로 구성된 7+3요법을 권장하고 있으나, 새로 진단받은 tAML 및 AML-MRC에는 CPX-351, 즉 다우노루비신과 시타라빈의 리포솜 형태 dual-drug을 표준요법으로 권고하고 있음(NCCN 2021).
- 핵심연구 ITT군에서 CPX-351은 7+3요법과 비교 시 전체 생존율(OS)이 3.6개월 연장되었음(중간값 9.56개월 vs 5.95개월, HR 0.69(95% CI 0.52-0.90), 단측검정 $p=0.003$). 7+3요법은 40년 넘게 AML의 표준치료법이었으므로 임상적으로 유의미한 효과로 볼 수 있음. OS에서 확인된 이점은 이전에 저메틸화 억제요법을 사용한 MDS AML 환자 그룹을 제외하고 모든 무작위 배정된 계층 및 부작용 위험이 있는 FLT3 돌연변이를 가진 계층에서 확인되었음. 또한 2차적으로 완전관해(CR), 불완전-완전관해(CRi)에 이르는 비율이 CPX-351에서 유의하게 높았고(CR: 37.3%vs25.6%, CR+CRi: 47.7%vs33.3%), 무사건생존기간(EFS) 중앙값 2.53개월 vs 1.31개월(HR0.74, 단측검정 $p=0.011$)로 CPX-351군이 우수하였음. 형태학적 무-백혈병상태(MLFS)인 환자 비율(69.0%vs55.5%)과 이식으로의 연결율 (52[34.0%] vs 39[25.0%]) 결과도 일치하였음. 관해기간의 임상적인 차이는 없었음(6.93개월 vs 6.11개월).
- CR 또는 CRi 상태에서 조혈모세포 이식받은 환자 비율은 CPX-351 치료군에서 54.8%로 7+3요법군 46.2% 대비 높았음. 고위험 AML 환자가 CR에 도달했을 때 조혈모세포 이식할 때 생존율이 더 높은 것으로 알려져 있음. 조혈모세포 이식 시점을 기준으로 OS를 평가했을 때 CPX-351 치료군이 유의하게 긴 OS를 나타냈고(HR 0.46, 단측검정 $p=0.009$), 7+3요법군의 median OS가 10.25개월이었으나, CPX-351군은 기간 내 도달하지 않았음.
- 이전에 저메틸화 약제로 치료받은 MDS 과거력이 있는 환자군의 median OS 결과(7+3 7.43개월 vs vyxeos 5.65개월)와 대조적으로 치료받지 않은 tAML 또는 AML-MRC 성인 환자에서 CPX-351을 투여할 경우 효과를 보였음.

6.6. 가교자료

- 해당없음.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- CPX-351 리포솜 주사제는 t-AML 및 AML-MRC 환자 대상 기존의 7+3 표준요법 대비 미충족 수요가 높은 고령 환자(60-75세)에서 1차 평가변수(OS)의 유의한 개선을 입증하였음. 성인 환자의 연령에 대한 다음의 고찰에 근거하여 신청 효능효과 인정 가능함.

▷ 질병의 유사성(병인, 병태생리, 임상증상):

고위험 AML로 분류되는 t-AML, AML-MRC는 질환 자체의 불리한 특성 및 환자 특징적 요인이 결합되어 낮은 생존율을 나타냄. 질환 자체의 불리한 특성이란 종양의 치료 반응, 민감성을 감소시켜 불응성이거나 조기 재발을 야기하는 것이며 이는 세포유전학, 선행된 혈액학적 장애 및 이전의 화학요법 또는 방사선 요법에 대한 노출과 관련함. 집중 화학요법 또는 조혈모세포이식(HSCT)에 대한 환자의 회복력과 내성을 감소시키는 환자 특징적 요인은 연령, 동반질환 및 전반적인 신체 기능에 따름.

고연령층이 더 허약하고 이전에 화학요법을 받았을 가능성이 더 높은 경향은 있으나 t-AML 및 AML-MRC를 포함한 혈액학적 장애는 질병 생물학적으로 연령에 따른 차이를 나타내지 않음(Boddu 2017; Finke 2016; Kayser 2011; Bertoli 2016; Vyas 2018). 연령보다는 AML subtype에 따라 예후를 구분할 수 있으며 모든 연령대에서 고위험 AML 환자는 예후가 좋지 않아 의학적으로 미충족된 상태임.

▷ 약물 기질 및 효과의 유사성(PK):

Vyxeos 정맥투여에 따른 집단 PK 분석(JAZP-PCS-102; 101, 206, 301 임상, 24-81세 195명)에 따라 시타라빈, 다우노루비신 및 각각의 주요 대사체의 노출 및 반응 관계 평가 시, 내인성(연령, 체중, 성별, 인종, 간기능, 신기능, WBC) 및 외인성 요인 모두 시타라빈, 다우노루비신의 PK에 대한 영향은 관찰되

지 않았음.

▷효과의 유사성(노출-반응 분석):

Vyxeos의 노출-반응 분석(ER)은 시타라빈, 다우노루비신의 AUC 기반 분석(206, 301 임상) 및 누적용량 기반으로 실시하였으며 유효성 평가변수는 OS, PFS, 반응률(CR, CR+CRi)이었음. 유효성에 대한 ER 분석 결과 모든 Vyxeos 노출 집단이 7+3요법 보다 개선되었고 가장 많이 노출된 집단에서 유효성 개선이 뚜렷하였음. 예후 인자에 대한 다변량 분석 시 불량한 AML 예후(불량한 핵형, ECOG>0, 혈소판 <50x10⁹/L)는 낮은 혈장 노출도 및 낮은 임상적 효과와 관련이 있었음.

전반적으로 시타라빈, 다우노루비신의 AUC 기반 ER 분석 결과 모든 집단에서 Vyxeos 노출이 7+3요법 보다 개선된 risk-benefit 프로파일을 나타냈고 투여 일정은 제안된 환자 집단에서 광범위하게 적합한 것으로 간주되었으며, 누적용량 기반 ER 분석에 따르면 총 노출 부담의 감소 측면에서 더 나은 유효성과 관련이 있었음. 또한 AUC 기반 ER 분석 시 Vyxeos의 제안된 용량 이상 또는 이하에서 더 유리한 risk-benefit 프로파일을 나타낼 것으로 보이지 않았음.

▷임상 결과의 유사성(안전성): 안전성 통합분석 보고서 (iss)

Vyxeos의 연령별 안전성은 101, 204, 205, 206, 301 임상의 18세~80세 사이 611명 환자 대상으로 평가되었음. 65세 미만 vs 65세 이상 대상자로 나누어 비교했을 때 안전성 프로파일은 두 하위집단 간 크게 다르지 않았음.

▷미충족 의료 요구의 유사성:

AML의 모든 subtype에 대한 5년 생존율은 26.6%이며 고위험 AML 환자는 예후가 나쁘고 현행 치료 옵션의 한계가 있어 임상적 이점이 확립되어 있고 수용 가능한 안전성 프로파일을 가지는 새로운 약제에 대한 의료 요구가 여전히 존재함. 현재 승인된 치료법은 고위험 인자(ex. adverse cytogenetics, FLT3 ITD 돌연변이 AML 등)를 가진 환자에서 효과가 좋지 않으며 2차 치료는 항상 1차 치료보다 효과가 떨어짐. Vyxeos는 예후가 좋지 않은 고위험 인자를 가진 모든 연령의 AML 환자에서 표준 7+3요법보다 유리한 효과의 일관성과 치료 효과의 재현성을 입증하였고 수용 가능한 안전성 프로파일을 나타내었음.

젊은 환자에서의 Vyxeos 용량과 관련하여, 유도요법으로써 7일 연속 100-200mg/m²/day의 시타라빈 용량이 표준으로 간주되며 더 높은 용량의 효과/안전성에 대한 결정적인 근거가 없고(Burnett 2011; Fernandez 2009; Lowenberg 1999; Willemze 2013), 또한 Vyxeos의 용량은 1상에서 3-134 unit/m² 범위에서 연구되었으며 이후 후속 연구를 100 units/m² 용량으로 진행한 바 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Vyxeos : 미국(2017.8.3.), 유럽(2018.8.23.) 허가 등

8. 국내유사제품과의 비교점토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	싸이토사유주사 (한국화이자제약(주), 2006.9.1.)	다우노신주 (한국유나이티드제약(주), 1998.2.10.)
주성분	시타라빈	다우노루비신염산염
효능효과	급성골수성백혈병, 급성림프성백혈병, 만성골수성백혈병(모세포 단계), 적백혈병, 수막성백혈병, 소아의 비호지킨 림프종	급성백혈병(만성골수성 백혈병 포함)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

☐ 품목 개요

회사명	(주)한독	허가일	2022.11.30.
제품명	빅시오스리포좀주	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 1.5
주성분 및 함량	1 바이알(2,920밀리그램) 중 시타라빈 100mg, 다우노루비신염산염 47mg(다우노루비신으로서44mg)		
효능·효과	1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 (t-AML)의 치료 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료		

☐ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 감염 - 출혈 - 심독성 - 과민성 - 고요산혈증/종양용해증후군 - 생식독성	일반적인 약물감시계획 시판후 사용성적조사	- 첨부문서 - 전문가용 안내서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

끝.