의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023-08-25</td><td>접수번호</td><td>20230149047, 20230149075</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 사용상의 주의사항, 위해성관리계획</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">미쓰비시다나베파마코리아주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">바다넴정150밀리그램(바다두스타트), 바다넴정300밀리그램(바다두스타트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">바다두스타트</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">필름코팅정 /
바다넴정150밀리그램(바다두스타트) : 1정(239.2밀리그램) 중 150밀리그램
바다넴정300밀리그램(바다두스타트) : 1정(474.6밀리그램) 중 300밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023-03-13</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">혈액 투석을 받고 있는 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024-04-03</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>국가</th><th>허가일</th><th>제품명</th><th>효능·효과</th></tr>
<tr><td>일본</td><td>2020.6.29</td><td>VAFSEO® Tablets 150 mg
VAFSEO® Tablets 300 mg</td><td>신성 빈혈(Renal anemia)</td></tr>
<tr><td>유럽</td><td>2023.4.24</td><td>Vafseo 150 mg film-coated tablets
Vafseo 300 mg film-coated tablets
Vafseo 450 mg film-coated tablets</td><td>만성 유지 투석 중인 성인의 만성 신장병과 관련된 증상성 변혈의 치료</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>전송원 심사원,
이근아 사무관,
김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)
유한빛 주무관,
서현옥 연구관,
김소희 과장</td></tr>
</table>

GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사 결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 빈혈 치료

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 권장 목표 헤모글로빈 농도를 초과하지 않도록 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 최소 용량으로 투여해야 한다. 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하여 필요 이상의 조혈 작용이 나타나지 않도록 주의한다. 2) 이 약의 투여 중에 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등 중대한 혈전 색전증이 나타나 사망에 이를 우려가 있다. 이 약의 투여 시작 전에 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등의 합병증 및 병력 유무 등을 포함한 혈전 색전증 위험을 평가한 후 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단한다. 또한 이 약의 투여 중 환자 상태를 충분히 관찰하고 중대한 심혈관계 이상반응, 뇌졸중, 혈전 색전증 등이 의심되는 징후나 증상의 발현에 주의한다. 중대한 심혈관계 이상반응, 뇌졸중, 혈전 색전증 등의 의심 증상이 나타났을 경우에는 신속하게 의료기관에서 진찰을 받도록 환자를 지도한다. 3) 이 약 투여로 인해 간 기능 장애가 나타날 우려가 있으므로 정기적으로 간 기능 검사를 실시한다. 이 약의 임상시험에서 약물-유발 간 손상(drug-induced liver injury; DILI) 사례가 발생한 바 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 유효성분이나 그 외 이 약에 포함된 기타 성분에 대해 과민증이 있는 환자 2) 중증의 간장애 환자 3) 아미노전이효소 수치(ALT나 AST)가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 환자 4) 조절되지 않은 고혈압 환자 5) 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 6) 수유부 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등)이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자 : 이 약 투여로 인해 혈전 색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다. 2) 고혈압 환자 : 혈압이 상승할 우려가 있다.

3) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
: 이 약의 혈관 신생 촉진 작용으로 인해 악성 종양을 악화시킬 우려가 있다.
4) 증식성 당뇨성 망막 병증, 황반 부종, 삼출성 연령-관련 황반 변성, 망막 정맥 폐쇄 등이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
: 이 약의 혈관 신생 촉진 작용으로 인해 망막 출혈이 나타날 우려가 있다.
5) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자
: 이 약으로 치료했던 환자에서 중대한 감염 사례가 발생한 바 있다.
6) 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(Autosomal dominant polycystic Kidney Disease; ADPKD)
: 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor; VEGF) 상승 시 악화될 수 있다.
7) 심부전 병력이 있는 환자
8) 유방암 내성 단백질(breast cancer registance protein; BCRP)의 기질이 되는 약(로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 설파살라진)을 병용 중인 환자('6. 상호작용' 항 참고)

4. 이상사례
임상시험(INNO2VATE)에서 수집된 이상반응
투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자(dialysis dependent-chronick kidney disease, DD-CKD)를 대상으로 한 2 건의 활성 대조 연구에서 수집된 데이터(이 약 1,947 명, 다베포에틴 알파 1,955 명)를 기반으로 이상사례를 기재하였다. 이 중 이 약에 최소 6 개월 동안 노출된 환자는 1,514 명, 1년 이상 동안 노출된 환자는 1,047 명이다.
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례(> 10%)는 혈전 색전증 사건(13.7%), 설사(12.7%), 고혈압(11.1%) 이었다.
이 약을 투여 받은 환자 중 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응(≥ 1%)은 혈전 색전증 사건(10.0%), 저혈압(1.6%), 고혈압(1.1%) 이었다.
이 연구에서 수집된 모든 약물이상반응은 표 1과 같으며 기관계 대분류(System Organ Class, SOC) 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도 불명.
표1. 임상시험에서의 약물이상반응

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
각종 신경계 장애		두통 경련a	
각종 혈관 장애	고혈압 혈전 색전증 사건a	저혈압 과민성	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침	
각종 위장관 장애	설사	변비 오심 구토 상복부 통증	
임상 검사		간 효소 상승b	혈액 빌리루빈 증가

a) 자세한 내용은 아래의 "혈전 색전증 사건" 및 "경련"을 참조.
b) 아미노 전이 효소 증가, ALT 증가, AST 증가, 간 효소 증가, 간 기능 검사 이상의 대표 용어(Preferred term, PT)가 포함됨.
<주목해야 할 약물이상반응>
(1) 혈전색전증 사건
뇌혈관 사고 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 0.8% 대 0.9%(0.5 대

0.5 사건/100 PY)로 발생하였다.
심부정맥혈전증(DVT) 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 0.7% 대 0.5%(0.4 대 0.3건/100 PY)로 발생하였다.
폐색전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 0.3% 대 0.5%(0.2 대 0.3 사례/100 PY)로 발생하였다.
일과성 허혈 발작 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 0.8% 대 0.4%(0.5 대 0.3 건/100 PY)로 발생하였다.
급성 심근경색 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 4.3% 대 4.2%(3.1 대 2.9건/100 PY)로 발생하였다.
동정맥 이식편 혈전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 1.1% 대 1.1%(0.9 대 1.0 건/100 PY)로 발생하였다.
동정맥루 혈전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베포에틴 알파 투여군에서 각각 3.0% 대 2.3%(2.1 대 1.6건/100 PY)로 발생하였다. (심혈관 및 사망 위험과 혈전색전증에 대한 정보는 '1. 경고 2)' 참조)
(2) 간 효소 증가 및 혈중 빌리루빈 증가
바다두스타트로 인한 간세포 손상은 흔하지 않게 보고되었다(환자의 0.2% 미만).
대부분의 사건은 중대하지 않았고 무증상이었고 바다두스타트 투여 중단 후 해결되었다.
발병 시기는 일반적으로 치료 첫 3개월 이내였다.
비정상적인 간 효소 검사: 혈청 ALT 상승(3x ULN), AST(3x ULN) 및 빌리루빈(2x ULN)이 각각 바다두스타트를 투여한 환자의 1.8%, 1.4% 및 0.3%에서 나타났다.
(3) 경련
투석을 받고 있는 만성 신질환 환자에서 바다두스타트 투여군에서는 1.6%(노출 100인년당 1.1명), 다베포에틴 알파 투여군에서는 1.6%(노출 100인년당 1.3명)에서 경련이 발생하였다. (심혈관 및 사망 위험과 혈전색전증에 대한 정보는 '5. 일반적 주의 8)' 참조)

5. 일반적 주의
1) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하고, 만성 신질환 환자 빈혈의 치료에 대한 최신 정보를 참고하여 필요 이상의 조혈 작용이 나타나지 않도록 충분히 주의한다. 적혈구 조혈자극인자 제제의 임상시험에서 헤모글로빈 목표 값을 높게 설정한 경우, 사망, 심혈관계 장애 및 뇌졸중의 발현 빈도가 높아졌다는 보고가 있다.
2) 적혈구 생성 촉진제(ESA)에서 이 약으로 전환한 후 헤모글로빈 농도가 저하되는 경향이 확인되기 때문에 전환 후의 헤모글로빈 농도 저하에 주의한다.
ESA에서 이 약으로 전환하는 동안 Hb 값이 9.0g/dL 미만으로 떨어지거나 반응이 허용되지 않는 경우 적혈구 수혈이나 ESA 치료와 같은 구제 요법을 고려할 수 있다. 적혈구 수혈을 받는 환자는 수혈 기간 동안 이 약의 투여를 계속하는 것이 좋다. 이 약은 ESA 구제 치료 중에 일시적으로 투여 중단되어야 하며 Hb 수준이 ≥10g/dL이면 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
3) 적혈구 생성 시에는 철이 필요하므로 필요에 따라 철분제를 투여한다. 헤모글로빈 농도의 추이를 감안하여 페리틴 농도가 100 ng/mL 미만 또는 트랜스페린 포화도(TSAT)가 20 % 미만일 경우, 철분제 사용을 시작 또는 철분제 증량을 고려한다.
4) 이 약 투여로 인해 혈압이 상승할 우려가 있으므로 혈압 추이를 충분히 주의하면서 투여한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 환자 상태 등을 고려하여 정기적으로 혈압을 모니터링하고, 혈압 관리의 중요성에 대해 환자에게 알려야 한다.
5) 이 약 투여에 의해 션트의 폐색 또는 협착 등이 나타나는 경우가 있으므로, 션트나 혈액투석 장

치내의 혈류량에 충분히 주의한다.
6) 적혈구 생성 촉진제(ESA)와의 병용투여에 대하여 연구된 바 없으므로, 병용하지 않는다.
7) 이 약의 투여로 인한 ALT 증가, AST 증가, 빌리루빈 증가가 보고되었다('4. 이상반응' 항 참조). 이 약의 투여 전, 투여 시작 이후 임상적으로 지시된 대로 ALT, AST, 빌리루빈 수치를 평가해야 한다. ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3 배 초과로 증가하면서 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 초과로 증가하는 경우이거나, ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 초과로 지속되는 경우 이 약을 중단해야 한다.
8) 이 약 투여로 인해 흔하게 경련이 발생하였다('4. 이상반응' 항 참조). 이 약은 경련이나 발작, 뇌전증 또는 중추신경계(CNS) 감염과 같은 경련 활동의 소인과 관련된 의학적 상태의 병력이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 개별 환자에 대한 유익성-위해성을 고려하여 이 약의 투여 중단 여부를 고려해야 한다.
9) 이 약의 치료에 대한 반응이 부적절한 경우 신속하게 원인 요인을 찾아야 한다. 이 약의 치료 평가의 일부로서 망상 적혈구 수를 고려해야 한다. 무반응의 전형적인 원인을 제외하고 환자에게 망상 적혈구 감소증이 있는 경우 골수 검사를 고려해야 한다. 이 약의 치료 후 24 주차까지 부적절한 반응을 보이며 부적절한 반응에 대한 해결 가능한 원인이 없는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용
바다두스타트는 주로 글루쿠론산포합 대사를 받는다. 바다두스타트는 OAT1 및 OAT3 의 기질이며 BCRP 및 OAT3에 대해 저해 작용을 가진다. 또 바다두스타트의 대사물 O-글루쿠론산포합체는 OAT3의 기질이며 OAT3에 대해 저해 작용을 가진다.
1) 다른 약이 바다두스타트에 미치는 영향
① 다가 양이온을 함유하는 경구 약제(칼슘, 철, 마그네슘, 알루미늄 등을 포함하는 제제):
이 약을 철 함유제와 동시 투여한 결과, 이 약의 Cmax및 AUC0-∞가 감소하였다. 이 약과 다가 양이온을 함유하는 경구 약제가 킬레이트를 형성하여 이 약의 흡수를 억제한다고 생각된다.
이것을 근거로 이 약과 병용했을 때 바다두스타트의 작용이 감소할 우려가 있다. 병용 시 이 약의 복용 전 후 2시간 이상의 간격을 두고 투여해야 한다.
② 프로베네시드:
이 약을 프로베네시드(UGT 및 OAT1/OAT3의 저해제)와 병용한 결과, 이 약의 미변화체 및 대사물 O-글루쿠론산 포합체의 AUC0-∞가 각각 약 1.82배, 약 2.26배 상승하였다. 프로베네시드의 OAT1 및 OAT3 저해 작용으로 인해 이 약의 혈장 중 농도가 상승한다. 이것을 근거로 이 약과 병용하면 이 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 병용 시 이 약의 감량을 고려하고 또한 환자 상태를 신중하게 관찰한다.
2) 바다두스타트가 다른 약에 미치는 영향
① BCRP의 기질이 되는 약(로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 설파살라진):
이 약을 BCRP의 기질이 되는 약들과 병용한 결과, BCRP의 기질이 되는 약의 Cmax및 AUC0-∞가 상승하였다. 이 약의 BCRP 저해 작용으로 인해 BCRP의 기질이 되는 약의 혈장 중 농도가 상승할 우려가 있다. 이것을 근거로 이 약과 병용하면 BCRP의 기질이 되는 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 병용 시 환자 상태를 신중하게 관찰한다.
이 약을 로수바스타틴과 병용 투여 시, 로수바스타틴의 Cmax및 AUC0-∞가 각각 약 2.75 배, 약 2.47 배 상승하였다. 로수바스타틴 최대 10mg 용량 투여를 권장한다.
이 약을 심바스타틴과 병용 투여 시, 심바스타틴의 Cmax및 AUC0-∞가 각각 약 1.23 배, 약 1.95 배 상승하고, 심바스타틴 활성 대사체의 Cmax및 AUC0-∞가 각각 약 2.92 배, 약 2.46 배 상승하였다. 심바스타틴 최대 20 mg 용량 투여를 권장한다.

이 약을 아토르바스타틴과 병용 투여 시, 아토르바스타틴의 AUC0-∞가 약 1.42 배 상승하였다.
② 유기 음이온 수송체(OAT)의 기질이 되는 약(푸로세미드, 메토트렉세이트 등):
이 약을 푸로세미드(OAT1/OAT3의 기질)와 병용한 결과, 푸로세미드의 Cmax및 AUC0-∞가 각각 약 1.71배, 약 2.09배 상승하였다. 이 약의 OAT3 저해 작용으로 인해 OAT의 기질이 되는 약의 혈장 중 농도가 상승할 우려가 있다. 이 약과 병용하면 OAT의 기질이 되는 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 따라서 병용 시 환자 상태를 신중하게 관찰한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성
임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험 경험은 없다.
이 약은 동물실험 자료에 근거하여 태아 손상의 잠재성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하면 안 된다.
임신한 랫드 및 토끼에 사람의 최대 권장 용량(maximum recommended human dose; MRHD) (600 mg/day)에서의 노출(AUC) 대비 각각 1.7 배 및 0.2 배에 해당하는 용량을 경구투여하였을 때 최기형성은 관찰되지 않았다.
2) 수유부
바다두스타트가 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다.
수유기 랫드를 대상으로 실시한 동물실험에서 이 약은 유즙으로 이행되었다. 랫드를 대상으로 한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험 80 mg/kg (MRHD 1.2 배) 투여군에서 출생시부터 이유 후 초기까지 출생자의 체중 감소가 유의하게 관찰되었다.

8. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

9. 과량 투여 시의 처치
1) 징후 및 증상
이 약을 과량 투여하면 헤모글로빈 농도가 필요 이상으로 증 가할 우려가 있다. 이는 생명을 위협하는 합병증과 관련될 수 있다.
2) 권장 처치법
이 약의 감량 및 중단 등 적절한 처치를 한다. 이 약은 투석으로 제거되지 않는다.

10. 적용상의 주의
PTP 포장의 약제는 PTP 시트에서 꺼내 복용하도록 지도한다. PTP 시트를 잘못 삼키면 단단하고 날카로운 부분이 식도 점막을 자극하고 심하면 천공을 일으켜 종격동염(Mediastinitis) 등 중대한 합병증을 일으킬 수 있다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용 기전
이 약은 저산소증 유도 인자(hypoxia inducible factor; HIF)-α의 분해에 관련된 프롤린수산화효소(prolyl hydroxylase domain enzyme; PHD) 활성을 저해함으로써 HIF-α를 안정화시킨다. 그 결과, 내인성 에리스로포이에틴(erythropoietin; EPO)의 생성이 증가되고 헤모글로빈 및 적혈구 생성이 촉진된다.

(2) 프롤린수산화효소(PHD) 저해작용

이 약은 프롤린수산화효소(PHD)의 동형(isoform)인 인간 PHD1, PHD2 및 PHD3을 모두 저해하였다(in vitro).

(3) 조혈 작용

이 약은 정상 랫드에게 단회 경구 투여하여 혈중 에리스로포이에틴 농도를 상승시켰다. 또한 이 약은 정상 랫드에게 14 일간 반복 경구 투여하여 헤모글로빈 농도 및 적혈구 수 증가 작용을 나타냈다.

2) 약동학적 정보

이 약은 투여량 범위에서 노출이 투여량에 비례하여 증가한다. 또한 시뮬레이션 결과 만성 신질환 환자에서 이 약은 1 일 1 회 투여 후 3 일째에 정상 상태(steady state)에 도달하는 것으로 예측되었다.

(1) 흡수

건강한 성인 남성에서 바다두스타트는 단회 및 반복 경구 투여 후 빠르게 흡수된다. 반복 투여 후 최고 농도 도달 시간(Tmax)의 중앙값은 약 2 ~ 3 시간이며, 유의한 축적이 관찰되지 않았다.

▪ 식사에 대한 영향

건강한 성인에게 이 약 450 mg을 공복 시 또는 식후 단회 투여했을 때의 Cmax및 AUC0-∞의 기하평균치의 비율(%) (식후/공복 시)과 그 90% 신뢰 구간은 73% [68%, 79%] 및 94% [90%, 98%]였다. 공복 시와 비교하여 이 약의 tmax중간값은 식후 투여에서 약 1.5시간 연장되었다.

표 1 건강한 성인에 대한 공복시 또는 식후 투여 시의 약물 동태 파라미터

	C_{max}(μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} (μg · h/mL)
공복 시	63.1±14.58	2.00 (0.97 - 6.00)	371±100.0
식후	46.3±12.17	3.52 (1.03 - 8.97)	351±101.3

증례수=52, 평균치±표준편차, tmax는 중간값(최소치-최대치)

(2) 분포

이 약의 사람 혈장단백결합율은 99%보다 높았다(in vitro).

(3) 대사

① 건강한 성인 남성(6명)에게 [14C] 표시한 이 약 650 mg을 단회 경구투여 했을 때 혈장 중에 총 방사능 (AUC0-∞)의 약 75.0%가 바다두스타트였고 O-글루쿠론산포합체는 약 14.9% 이었다.

② 이 약의 주요 대사물인 O-글루쿠론산포합체의 생성에는 UDP-글루쿠론산 전이효소 (UGT)의 UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 및 UGT1A9가 관여한다(in vitro).

(4) 배설

건강한 성인 남성 (6명)에 [14C] 표시한 이 약 650 mg을 단회 경구투여 했을 때 투여 후 72시간까지 투여된 총 방사능의 58.9%가 소변 중에, 26.9%가 대변 중에 배설되었다. 바다두스타트 (미변화체)의 뇨중 배설율은 총 방사능의 1% 미만이었다.

(5) 특수 집단

① 신장애 환자

혈액투석을 실시 중인 만성신장병 환자에게 이 약을 각각 500 mg 및 450 mg를 단회 투여했을 때의 혈장 중 미변화체의 약물 동태 파라미터를 600 mg 투여 시에 비례 계산한 결과는 하기 표와 같으며 혈액 투석으로 인한 약동학적 영향은 거의 없었다.

표 2 신장애 환자의 약물동태 파라미터

신장애 환자	증례수	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$(μg · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
혈액 투석 실시중인 환자에 투석 전 투여	12	49.6	595	9.1

혈액 투석 실시중인 환자에 투석 후 투여	12	51.5	527	9.6

평균치

② 간장애 환자

중등도 간장애 환자(Child-Pugh 분류등급 B)에게 이 약 450 mg을 단회 경구투여 했을 때 혈장 중 미변화체의 약물동태 파라미터는 표 3과 같았다.

정상의 간기능환자와 중등도 간기능 부전 환자 사이에서 명확한 차이는 없었다.

표 3 간장애 환자의 약물동태 파라미터

간장애의 정도	증례수	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$(μg · h/mL)
정상 간기능자	8	52.6±14.74	397±72.01
중등도 간기능 부전 환자	8	52.9±11.73	436±155.5
정상 간기능자와의 비율(%) [90% 신뢰 구간]		102.46 [79.28, 132.43]	105.89 [82.47, 135.95]

평균치±표준편차

3) 임상시험 정보(INNO2VATE 시험)

투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자(DD-CKD)의 빈혈 치료에 대한 제 3 상, 다국가, 다기관, 활성대조(다베포에틴 알파), 무작위배정, 비열등성, 공개 임상시험 2건(INNO2VATE 1, INNO2VATE 2)에서 이 약의 유효성과 안전성 평가 결과를 도출하였다.

이 약을 투여한 시험대상자는 19~93세, 남성이 55.9% 였다. 백인, 히스패닉, 흑인(아프리카계 미국인 포함) 및 아시아인 환자의 비율은 각각 64.5%, 38.5%, 24.1%, 4.5% 였다.

시험대상자는 무작위로 1:1 배정하여 52주 동안 바다두스타트(1 일 1 회 경구투여) 또는 다베포에틴 알파(피하 또는 정맥 투여)를 투여하였다. 바다두스타트의 투여량은 시작 용량을 1 일 1 회 300 mg 으로 하고 그 이후에는 헤모글로빈(Hb) 농도가 목표 범위(미국 10.0~11.0 g/dL, 미국 외 국가 10.0~12.0 g/dL,)에서 유지되도록 1 일 1 회 150 mg - 600 mg 사이에서 조정하였다. 52주 후에도 충분한 수의 주요 심혈관계 사건(MACE) 평가변수가 기록될 때까지는 시험대상자의 장기간 안전성 평가를 위해 임상시험약 투여를 지속하였다.

1차 안전성 평가변수는 MACE 최초 발생까지의 시간이었으며, MACE는 모든 원인으로 인한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 뇌졸중으로 정의되었다.

각 시험의 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 1차 유효성 평가 기간 (제24주~제36주)의 평균 Hb 변화량의 차이였다. 주요 2차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 2차 유효성 평가 기간 (제40주~제52주)의 평균 Hb 변화량의 차이였다.

① 유효성

INNO2VATE 1 시험은 베이스라인 Hb가 8.0~11.0 g/dL 범위인 성인 DD-CKD 시험대상자에서, INNO2VATE 2 시험은 베이스라인 Hb가 미국의 경우 8.0 - 11.0 g/dL이고 미국 외 국가의 경우 9.0~12.0 g/dL 범위인 성인 DD-CKD 시험대상자에서 수행되었다. INNO2VATE 1 시험에는 이 시험 참여 개시 전 16주 이내에 투석이 시작된 발생 투석 만성 신질환(incident dialysis -dependent chronic kidney disease) 시험대상자가 포함되었다. INNO2VATE 2 시험에는 12주 넘게 만성적 투석을 유지 중이고 빈혈로 인해 ESA를 투여 중인 시험대상자가 포함되었다.

두 시험 모두에서 바다두스타트는 사전 정의된 비열등성 마진(-0.75 g/dL)에 따라 1차 유효성 평가변수를 충족하여, 다베포에틴 알파에 비해 비열등함을 보였다(아래 표 4 참조).

각 임상시험에서 Hb의 경과를 그림 1 과 그림 2에 제시하였다.

표 4. DD-CKD 집단의 1차 유효성 평가결과(INNO2VATE)

	INNO2VATE 1		INNO2VATE 2	
Hb (g/dL)	바다두스타트 N = 181	다베포에틴 알파	바다두스타트 N = 1777	다베포에틴 알파

		N = 188		N = 1777
베이스라인 평균(SD)	9.37 (1.07)	9.19 (1.14)	10.25 (0.85)	10.23 (0.83)
1차 유효성 평가 기간(제24주~제36주)(SD)	10.36 (1.13)	10.61 (0.94)	10.36 (1.01)	10.53 (0.96)
평균 Hb 변화의 추정 평균값의 두 투여군 간 차이(LSM)[95% CI]	1.26 [1.05, 1.48]	1.58 [1.37, 1.79]	0.19 [0.12, 0.25]	0.36 [0.29, 0.42]
핵심 2차 유효성 기간 (제40주~제52주)(SD)	10.51 (1.19)	10.55 (1.14)	10.40 (1.04)	10.58 (0.98)
평균 Hb 변화의 추정 평균값의 두 투여군 간 차이(LSM)[95% CI]	1.42 [1.17, 1.68]	1.50 [1.23, 1.76]	0.23 [0.16, 0.29]	0.41 [0.34, 0.48]

CI: 신뢰구간(confidence interval); LSM: 최소제곱평균(least squares mean); SD: 표준편차(standard deviation)

그림 1. 베이스라인 대비 헤모글로빈(g/dL)의 평균 변화(SD) - INNO2VATE 1 시험

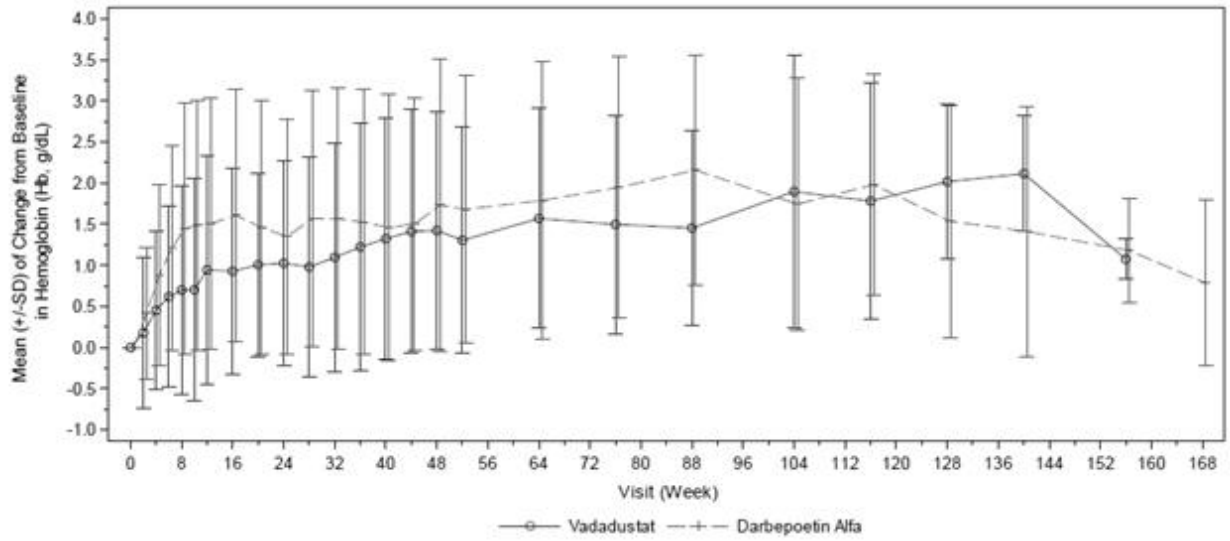
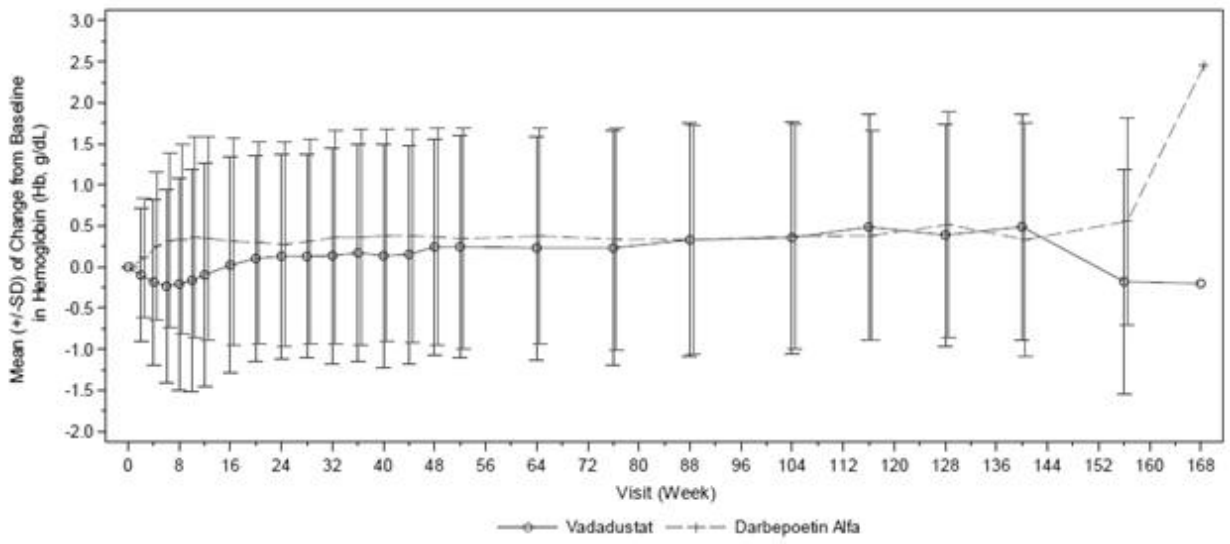


그림 2. 베이스라인 대비 헤모글로빈(g/dL)의 평균 변화(SD) - INNO2VATE 2 시험



② 심혈관계 안전성

주요 심혈관계 사건(MACE)의 발생률은 DD-CKD 환자에 대한 두 건의 글로벌 효능 연구의 장기 안전성 평가의 일부로 평가되었다. 이 약은 전 세계 연구 모집단에서 MACE 최초 발생까지의 시간에서 이 약이 다베포에틴 알파에 비해 비열등한 것으로 정의된 1차 안전성 평가변수를 충족했다(비열등성 마진: FDA(1.25), EMA(1.3), [HR(95% CI)은 0.96(0.83, 1.11)]. 결과는 1차 평가변수 및 1차 평가변수의 각 항목에 대해 일관성이 있었다(아래 표 5 참조).

표 5. INNO2VATE 시험에서 MACE 및 개별 심혈관 평가변수 분석결과

	바다두스타트 N = 1947 n (%)	다베포에틴 알파 N = 1955 n (%)	위험비(Hazard Ratio) [95% CI]
주요 심혈관계 사건(MACE)	355 (18.2)	377 (19.3)	0.96 [0.83, 1.11]
모든 원인으로 인한 사망	291 (14.9)	310 (15.9)	
치명적이지 않은 심근경색	82 (4.2)	88 (4.5)	
치명적이지 않은 뇌졸중	32 (1.6)	43 (2.2)	

MACE: 모든 원인으로 인한 사망(all-cause mortality), 치명적이지 않은 심근경색(non-fatal myocardial infarction), 치명적이지 않은 뇌졸중(non-fatal stroke)

4) 독성시험 정보

(1) 안전성약리

각성 상태의 개를 이용한 심혈관계 안전성 약리시험에서 바다두스타트 경구투여에 의해 심박수 증가 및 혈압 감소가 관찰되었으나, 심전도에는 영향을 미치지 않았다.

(2) 유전독성시험

바다두스타트는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 관찰되었으며, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상시험 대사활성계가 없는 조건에서 구조적 염색체 이상을 유발하였으나, 랫드 생체내 염색체이상시험 및 코멧시험에서 음성으로 관찰되었다.

(3) 발암성시험

바다두스타트의 발암성은 Tg·rasH2 마우스를 이용한 6개월 시험과 랫드를 이용한 2 년 시험에서 평가되었으며 바다두스타트는 두 종 모두에서 발암성을 나타내지 않았다.

Tg·rasH2 마우스 시험에서 투여된 최고 용량(50 mg/kg)은 MRHD 추정 노출(AUC) 대비 0.2 ~ 0.3 배에 해당되며, 랫드 투여 최고 용량 20 mg/kg은 0.3배에 해당된다.

(4) 생식발생독성시험

랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생독성시험에서 바다두스타트는 수태능 및 초기배 발생에 영향을 미치지 않았으며, 투여된 최고 용량(120 mg/kg)은 MRHD 대비 1.9 배에 해당된다.

랫드 배·태자 발생시험 160mg/kg(MRHD 노출(AUC)의 1.7 배)에서 모동물의 체중 증가 억제 및 식사 섭취량 저하에 따른 태자 체중 저하 및 골화부전이 관찰되었으나 최기형성은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023-08-25	
보완요청일자	2023-10-30	2023-10-24
보완접수일자	2023-12-22	2023-12-22
최종처리일자	2024-04-02	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제25조제2항제7호(적응증 추가에 따른 변경)

○ 제출자료 목록

6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      5) 유효성과 안전성 시험 보고서
      6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 바다넴정150, 300밀리그램, 성분명: 바다두스타트)은 저산소 유도인자 프롤린 수산화효소(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 저해제로서, '혈액 투석 중인 만성 신질환 환자의 빈혈 치료'에 대해 국내 기허가된 품목으로, 변경허가 신청을 통해 투여 대상 환자에 '복막 투석 중인 만성 신질환 환자'를 추가하고자 함.
- 보완자료로서 다국가 임상시험의 투석 환자별(혈액투석, 복막투석) 하위 분석 결과 및 일본 시판 후 조사 자료를 제출함. 품목허가 시 복막 투석 환자에 대한 안전성 자료 검토 필요 등의 의견을 고려하여 전문가자문회의를 개최함.
- 전문가 자문회의 결과, 복막 투석 환자에서의 안전성은 혈액 투석 환자와 유사한 것으로 판단되어, 변경 신청한 효능·효과는 인정 가능함.
- 제출된 투석 환자별 하위 분석 자료 및 전문가 자문회의 자문 결과를 종합적으로 고려하여, 변경신청한 효능·효과를 인정함. 시판 후 조사 대상수 3,000명 중 최소 180명의 복막 투석환자가 조사될 예정임.

[약어 및 정의]

• CKD	Chronic kidney disease	만성 신질환 환자
• DVT	Deep vein thrombosis	심부정맥혈전증
• HD	Hemodialysis	혈액 투석
• MACE	Major adverse cardiovascular event	주요 심혈관계 사건
• PD	Peritoneal dialysis	복막 투석
• PE	Pulmonary embolism	폐색전증

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 바다넴정150밀리그램(바다두스타트), 바다넴정300밀리그램(바다두스타트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [339] 기타의 혈액 및 체액용약
- 약리작용 기전: 저산소 유도인자 프롤린 수산화효소(HIF-PH) 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약의 투여 대상 환자에 '복막 투석을 받고 있는 만성 신질환 환자'를 포함하기 위해 변경허가를 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (변경신청 효능·효과) 투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 빈혈 치료

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2023-03-13 바다넴정150, 300밀리그램(바다두스타트)에 대한 품목허가

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(투석 환자 대상 다국가 제3상 임상시험)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 다국가 임상시험 2건의 투석 환자별 안전성 하위 분석 결과와 일본 시판 후 안전성 자료

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
DD-CKD 환자								
CI-0016 (INNO$_2$VATE CORRECTION/CONVERSION)								
3상	randomized, open label, active controlled study (대상자수, 투여량) • (179명) MT-6548 150-600 mg, once daily • (186명) Darbepoetin alfa 15-180 μg 시험 완료 비율은 각각 88.4%와 87.8% (시험기간) 24-36주 주요 유효성 평가 40-52주 2차 유효성 평가				(선정기준) 스크리닝 전 16주 이내에 투석을 개시하였고 시험 등록 전에 ESA 투여 경험이 있거나 경험이 없는 발생적(incident) 투석 환자(혈액 또는 복막 투석), 18세이상 성인 Hb ≥8.0 g/dL and ≤11.0 g/dL (투여량) 시작 용량으로 300 mg QD를 투여하고 150, 300, 450, 600 mg QD 용량으로 감량 및 증량 증감하여 목표 Hb 농도를 유지 (1차 유효성평가) 베이스라인과 PEP (제24주 – 제36주) 사이의 평균 Hb 변화 - 결과 : 베이스라인 대비 평균 Hb 변화는 vadadustat군과 darbepoetin alfa군에서 각각 1.26 g/dL과 1.58 g/dL이었으며 투여군 간 차이는 -0.31 g/dL (95% CI: -0.53, -0.10)였다. 비열등성(non-inferiority)이 입증되었다. (2차 주요 유효성평가) 베이스라인과 PEP (제40주 – 제52주) 사이의 평균 Hb 변화 - 결과 : 베이스라인 대비 평균 Hb 변화는 vadadustat군과 darbepoetin alfa군에서 각각 1.42 g/dL과 1.50 g/dL이었으며 투여군 간 차이는 -0.07 g/dL (95% CI: -0.34, 0.19)였다. 비열등성(noninferiority) 이 입증되었다.		
CI-0017 (INNO$_2$VATE CONVERSION)								
3상	randomized, open label, active controlled study (대상자수, 투여량) • (1768명) MT-6548 150-600 mg, once daily • (1769명) Darbepoetin alfa 15-180 μg 시험 완료 비율은 각각 80.2%와 80.0% (시험기간) 24-36주 주요 유효성 평가 40-52주 2차 유효성 평가				(선정기준) 스크리닝 전 적어도 12주 이상 만성적 유지 투석을 받아왔고 스크리닝 전 6주 이내 또는 스크리닝 중에 투여하고 있던 ESA 용량을 유지하고 있는 18세이상 성인 Hb ≥8.0 g/dL and ≤11.0 g/dL at US sites Hb ≥9.0 g/dL and ≤12.0 g/dL at ex- US (투여량) 시작 용량으로 300 mg QD를 투여하고 150, 300, 450, 600 mg QD 용량으로 감량 및 증량 증감하여 목표 Hb 농도를 유지 (1차 유효성평가) 베이스라인과 PEP (제24주 – 제36주) 사이의 평균 Hb 변화			

		- 결과 : 베이스라인 대비 평균 Hb 변화는 vadadustat군과 darbepoetin alfa군에서 각각 0.19 g/dL과 0.36 g/dL이었으며 투여군 간 차이는 -0.17 (0.033) g/dL (95% CI: -0.23, -0.10)였다. 비열등성(non-inferiority)이 입증되었다. (2차 주요 유효성평가) 베이스라인과 PEP (제40주 – 제52주) 사이의 평균 Hb 변화 - 결과 : 베이스라인 대비 평균 Hb 변화는 vadadustat군과 darbepoetin alfa군에서 각각 0.23 g/dL과 0.41 g/dL이었으며 투여군 간 차이는 -0.18 (0.035) g/dL (95% CI: -0.25, -0.12)였다. 비열등성(non-inferiority)이 입증되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다국가 임상시험의 하위 분석 결과

1) 이상사례 및 약물이상반응

- HD-CKD 환자와 PD-CKD 환자의 이상사례 비교 시 두 군간 이상사례 및 약물이상반응 발생률은 유사함
- 10% 이상 보고된 이상사례 중, PD-CKD 환자에서 HD-CKD 환자보다 발생률이 높은 이상사례로는 복막염(17.8% vs 0.4%), 비인두염(13.8% vs 4.5%), 폐렴(11.8% vs 10.6%), 고혈압(14.5% vs 10.8%), 무력증(10.5% vs 4.4%)이 있으나, 대조군에서도 유사한 경향이 관찰됨
- 2% 이상 보고된 약물이상반응은 HD-CKD 환자군에서 보고된 설사가 유일함
- 2% 이상 보고된 중대한 이상사례는 바다두스타트를 투여받은 PD-CKD 및 HD-CKD 군에서 복막염(11.8% vs 0.3%), 폐렴(8.6% vs 7.5%), 패혈증(5.3% vs 4.0%), 급성심근경색(5.3% vs 4.0%), 체액과부하(2.6% vs 5.8%) 순으로 나타남

2) 심혈관계 사건

- 주요 심혈관계 사건(MACE)* 발생까지의 시간을 대조군과 비교한 결과, 투석 환자에서는 HR의 95% 신뢰구간 상한이 사전에 정의된 비열등성 한계(FDA 1.25, EMA 1.3) 미만으로 안전성을 확인함
  * MACE: 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 뇌졸중
- 투석 종류에 따라 하위 분석하였을 때, MACE 발생 비율은 PD-CKD 및 HD-CKD 군에서 각 16.4% 및 18.3%로 유사하였음
  * PD-CKD 환자군의 제한적인 환자 수(309명, 7.9%)로 HR 통계 검정 불가(HR=1, 80% 검정력으로 비열등성 입증을 위한 최소 MACE 발생건수: 631건)

3) 혈전색전증

- 혈전색전증*을 경험한 환자의 비율은 NDD-CKD 환자에 비하여 DD-CKD 환자에서 높게 나타났으나, 투여 종류에 따른 하위분석 시 PD-CKD 환자의 혈전색전 사건 발생 비율은 HD-CKD 환자에 비해 낮음
  * 혈전색전증: 혈관 접근 부위 혈전증, 동맥혈전증, 심부정맥혈전증(DVT), 폐색전증(PE)

4) 간독성

- 간독성을 경험한 환자 중 Hy's law 기준을 만족하는 환자는 없었으며, 간독성을 환자의 투석 종류에 따라 구분하였을 때 PD-CKD 환자에서 특이적인 결과는 관찰되지 않음
  * Hy's law : ALT 또는 AST의 정상치 3배 초과 및 총 빌리루빈의 정상치 2배 초과

- 일본 시판 후 안전성 자료

- PMS는 현재 진행 중이고 이상사례 발현 양상이 임상시험과 유사하여 새로운 정보를 제공하지 않음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 다국가 임상시험에서 혈액 투석 환자와 복막 투석 환자에 대한 하위 분석 결과 두 군간 이상사례 및 MACE 발생률이 유사하고, 혈전증 발생률은 혈액 투석 환자에 비해 복막 투석 환자에서 높지 않아 복막 투석 환자에서의 안전성은 혈액 투석 환자와 유사한 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음