의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.3.24.</td><td>접수번호</td><td>20220054330
20220054325</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</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(수40-2-ND)</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/150mg, 300mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">만성신장병 환자의 빈혈 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">초기 용량
통상 성인에는 바다두스타트로서 1회 300mg를 시작 용량으로 하고 1일 1회 경구투여 한다. 이후에는 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감하며, 최대 용량은 1일 1회 600mg까지로 한다.
용량 변경 및 유지
1) 치료 후 헤모글모빈 농도는 10 ~ 12 g/dL을 유지하도록 적절히 조절한다.
2) 증량하는 경우, 증량 폭은 150mg으로 하고 증량 간격은 4주 이상으로 한다. 용량감소는 더 자주 발생할 수 있다.
3) 휴약하는 경우에는 한 단계 낮은 용량으로 투여를 다시 시작한다.
용량조절 표
<table>
<tr><td rowspan="2">최근 Hb 변화</td><td colspan="4">현재 Hb 농도</td></tr>
<tr><td>< 10 g/dL</td><td>10 - 12 g/dL</td><td>12 - 12.9 g/dL</td><td>≥ 13 g/dL</td></tr>
<tr><td>4주 동안 2 g/dL 이상 증가 없음</td><td>최근 4주 동안 용량 증가가 없는 경우 150mg 증량</td><td>현재 용량 유지</td><td>150 mg 감량</td><td rowspan="2">Hb가 12 g/dL 이하가 될 때까지 이약의 투여를 중단한 다음 직전 용량보다 150mg 더 적은 용량으로 다시 시작한다.
중단 직전 150mg를 복용하고 있었다면 150mg로 다</td></tr>
<tr><td>4주 동안 2 g/dL 이상 증가</td><td>150 mg 감량 또는 현재 용량 유지*</td><td>150 mg 감량 또는 현재 용량 유지*</td><td>150 mg 감량</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>시 시작한다.</td></tr></table> *) 단회성 Hb 이탈의 경우 용량감소가 필요하지 않을 수 있다. 투여를 잊은 경우 복용을 잊은 경우 그 날 기억하는 즉시 복용해야 하며, 다음 날 항상 복용하는 시간에 다음 복용량을 복용한다. 한 번에 2회 용량을 복용하지는 않는다.			
최종 허가 사항	허가일자	2023.3.13.				
	효능·효과	붙임 참조				
	용법·용량	붙임 참조				
	사용상의 주의사항	붙임 참조				
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조				
	허가조건	붙임 참조				
국외 허가현황		일본('20.6.)				
허가부서		허가총괄담당관		허가담당자		박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과		심사담당자		유한빛 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장, 박윤주 부장 이희진 주무관, 손경훈 과장 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과		GMP 담당자		이혜민 심사원, 정명훈 사무관, 강영아 과장

* 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

혈액 투석을 받고 있는 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료

○ 용법·용량

성인

이 약은 빈혈 진단 및 치료에 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다. 이 약의 치료 시작 또는 투여량 증량을 결정 시에는 빈혈의 다른 원인을 먼저 평가한다.

이 약으로 치료를 시작할 때 충분한 저장철이 보장되도록 하며, 트랜스페린 포화도(transferrin saturation; TSAT) 및 페리틴 농도를 확인한다.

기존에 적혈구 생성 촉진제(erythropoiesis stimulating agents; ESA)로 치료하지 않은 경우에, 이 약 투여 시작의 기준은 헤모글로빈(hemoglobin; Hb) 농도 10 g/dL 미만으로 한다.

적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로 전환할 수 있다.

이 약으로 치료하는 동안 헤모글로빈(Hb) 농도가 11 ± 1 g/dL에 도달하고 유지할 수 있도록 투여 용량을 환자의 상태에 따라 개인별로 조절한다.

초기 용량

바다두스타트로서 1 일 1 회 300 mg를 시작 용량으로 경구투여 한다.

용량 변경 및 유지 용량

치료 시작 이후에는 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감한다. 최고 용량은 1 일 1 회 600 mg까지로 한다.

헤모글로빈(Hb) 농도는 목표에 도달 및 유지될 때까지 2 주 간격으로, 이후에는 4 주 간격 또는 임상적 판단에 따라 모니터링한다.

용량 조절이 필요한 경우에는 표 1 및 표 2를 참고하여 1 단계씩 투여량을 증량 또는 감량한다. 증량하는 경우, 증량 용량은 150 mg으로 하고 증량 간격은 4주 이상으로 한다.

이 약의 용량을 매 4 주 간격보다 더 자주 조절해서는 안 된다. 예외적으로 헤모글로빈(Hb) 농도가 급격하게 상승하거나(예시: 2 주 간격 이내 > 1 g/dL 또는 4 주 간격 이내 > 2 g/dL) 헤모글로빈(Hb) 농도가 12 g/dL을 초과하는 경우에는 신속하게 감량 또는 휴약하는 등 적절한 조치를 취한다.

휴약 후 투여를 재개하는 경우에는 휴약 전보다 적어도 한 단계 낮은 용량으로 투여를 다시 시작한다.

표 1. 용량 변경 단계 및 순서

단계	1	2(초기 용량)	3	4(최고 용량)
이 약 투여량	150 mg	300 mg	450 mg	600mg

표 2. 용량조절 표

최근 Hb 변화	현재 Hb 농도			
	< 10 g/dL	10 - 12 g/dL	12 - 12.9 g/dL	≥ 13 g/dL
4 주 동안 2 g/dL 이상 증가 없음	최근 4 주 동안 용량 증가가 없는 경우 150 mg 증량	현재 용량 유지	150 mg 감량	Hb가 12 g/dL 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 중단한 다음 직전 용량보다 150 mg 더 적은 용량으로 다시 시작한다. 중단 직전 150 mg를 복용하고 있었다면 150 mg 로 다시 시작한다.
4 주 동안 2 g/dL 이상 증가	150 mg 감량 또는 현재 용량 유지*	150mg 감량 또는 현재 용량 유지*	150 mg 감량	

* 단회성 Hb 이탈의 경우 용량 감소가 필요하지 않을 수 있다.

투여를 잊은 경우

복용을 잊은 경우 복용을 놓친 당일에 기억하는 즉시 복용해야 한다. 복용을 놓친 다음 날에는 놓친 복용량을 생략하고 항상 복용하는 시간에 예정된 복용량을 복용한다. 한 번에 2 회 용량을 복용하지는 않는다.

간장애 환자

치료 시작 시점에서 중등증 간장애 환자 또는 아미노전이효소 수치가 증가한(ALT나 AST 정상 상한치의 2배 이상) 환자에게 이 약의 사용은 권장하지 않는다. 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다.

○ 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 혈전 색전증이 의심되는 징후나 증상의 발현에 주의한다. 혈전 색전증의 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) 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
5) 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. 이상반응

6개의 임상시험(제2상 및 제3상)에서 임상시험용 의약품을 투여한 481명의 환자를 대상으로 52주간 안전성 정보를 수집해 통합 분석하였다. 이 통합 분석에는 투석전 만성 신질환(NDD-CKD) 환자 202명, 혈액 투석(HD-CKD) 환자 237명, 복막 투석(PD-CKD) 환자 42명이 포함되었다.

이 약에서 전체에서 10% 이상 발생한 가장 흔한 이상반응은 비인두염 28.9%(139/481명) 및 설사 13.5%(65명)이었다.

중대한 이상반응(≥0.5%)은 만성 신장병 1.7%(8명), 단락 협착 1.7%(8명), 신기능 장애 1.5%(7명), 폐렴 1.2%(6명), 말초동맥 폐색성 질환 1.0%(5명), 단락 폐색 1.0%(5명), 울혈성 심부전 0.8%(4명), 말기 신장병 0.8% (4명), 척추 압박 골절 0.8%(4명), 복막염 0.6%(3명), 백내장 0.6%(3명), 심근허혈 0.6%(3명) 및 동정맥루(Arteriovenous fistula) 수술 0.6%(3명) 순이었다.

10% 이상 발생한 약물이상반응은 확인되지 않았으며, 발생 비율이 높은 주요 약물 이상반응은 설사 4.0%(19명), 다음으로 오심 1.7%(8명)이었다.

중대한 약물이상반응의 발생비율은 임상시험에서 투여기간 중 NDD-CKD 환자에게서 확인된 간기능 이상 및 PD-CKD 환자에게서 확인된 심근허혈로 각 0.2%(1명)이었다. 그러나 52주 장기 안전성 통합 분석에서 새롭게 발생한 중대한 약물이상반응은 없었으며 전체적으로 발생 비율은 낮았다.

표 1. 52주간의 임상시험 통합분석에서 2% 이상 확인된 이상반응

SOC/PT*	6개 시험 통합 (N=481)	
	5% 이상	2% 이상
각종 눈 장애		망막 출혈
각종 위장관 장애	설사, 구토, 변비, 오심	충치, 위 식도 역류 질환
전신 장애 및 투여 부위 병태		말초 부종, 발열
감염 및 기생충 감염	비인두염	인플루엔자, 결막염, 위장염, 폐렴, 상기도 감염, 기관지염, 방광염, 카테터 부위 감염**
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 단락 폐색	피부 찰과상, 상처
대사 및 영양 장애		식욕 감소
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	사지 통증, 관절 통증, 근육 경련, 근육통
각종 신경계 장애	두통	어지러움
각종 정신 장애		불면
신장 및 요로 장애		신 기능 장애, 만성 신장병
피부 및 피하 조직 장애		소양증, 습진, 접촉 피부염, 피하 출혈, 발진

각종 혈관 장애		고혈압
*MedDRA V. 21.1 **복막 투석(PD-CKD)환자에 한하여 발생한 이상반응		

<주목해야 할 이상반응>

① '각종 위장관 장애'에 관한 이상반응

'각종 위장관 장애'에 관한 이상반응 발생 비율은 21.2%(102/481명)이었다. 가장 많았던 '각종 위장관 장애'와 관련된 이상반응은 설사 13.5%(65명)이었다. '각종 위장관 장애'에 관한 이상반응 발생 비율은 5.8%(28명)이었다. 가장 많았던 '각종 위장관 장애'에 관한 약물이상반응은 설사 4.0%(19명)이었다.

② '두통'에 관한 이상반응

'두통'에 관한 이상반응 발생 비율은 5.4%(26/481명)이었다. '두통'에 관한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③ '요산 수치 증가'에 관한 이상반응

'요산 수치 증가'에 관한 이상반응 발생 비율은 전체적으로 0.4%(2/481명)이었다. '요산 수치 증가'에 관한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 요산에 관한 규정된 기준에 해당하는 피험자는 3.7%(18명)이었다.

④ '간기능 이상'에 관한 이상반응

'간기능 이상'에 관한 이상반응 발생 비율은 전체적으로 2.5%(12/481명)이었다. '간기능 이상'에 관한 약물이상반응 발생 비율은 전체 0.8%(4명)이었다. AST, ALT 및 총빌리루빈에 관한 규정된 기준에 해당한 피험자는 AST>3.0×ULN의 기준으로 0.6%(3명)이고 AST>5.0×ULN의 기준으로 0.2%(1명) 및 ALT>3.0×ULN의 기준으로 0.4%(2명)이었고 기타 기준에 해당한 피험자는 확인되지 않았다.

- 글로벌 임상시험에서의 '간기능 이상'에 관한 이상반응: 해외 임상시험 중 이 약물을 투여받은 약 4500명의 피험자 중 27명에서 약물과 관련 있거나 관련 가능성이 높은 약물-유발 간손상(Drug-Induced Liver Injury, DILI)를 특정하였다. DILI의 비율은 약 0.6%였다.

⑤ '과민증'에 관한 이상반응

'과민증'에 관한 이상반응 발생 비율은 11.0%(53/481명)이었다. 5명이 확인된 약물 발진은 모든 치료 기간 1기까지 발생하고 있었으며 치료 기간 2기에서 발생된 피험자는 확인되지 않았다. '과민증'에 관한 약물이상반응 발생 비율은 전체 0.6%(3명)이었다.

⑥ '고칼륨혈증'에 관한 이상반응

'고칼륨혈증'에 관한 이상반응 발생 비율은 전체적으로 1.2%(6/481명)이었다. '고칼륨혈증'에 관한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 혈청 K에 관한 규정된 기준에 해당한 피험자는 >6.0~7.0mmol/L에 해당한 피험자가 전체에서 12.1%(58명), >7.0mmol/L에 해당한 피험자가 전체에서 1.0% (5명)이었다.

⑦ '고혈압'에 관한 이상반응

'고혈압'에 관한 이상반응의 발생 비율은 전체적으로 4.4%(21/481명)이었다. '고혈압'에 관한 약물이상반응의 발생 비율은 전체적으로 1.5%(7명)이었다. 수축기 혈압 및 확장기 혈압에 관한 규정된 기준에 해당한 피험자는 각각 7.5%(36명) 및 2.1%(10명)이었다.

⑧ '혈전증'에 관한 이상반응

'혈전증'에 관한 이상반응의 발생 비율은 전체적으로 4.2%(20/481명)이었다. '혈전증'에 관한 약물이상반응은 확인되지 않았다. Hb 수치에 관한 규정된 기준에 해당된 피험자 중 NDD-CKD 환자 또는 PD-CKD 환자에서 Hb 수치>13.0g/dL, HD-CKD 환자에서 Hb 수치>12.0g/dL에 해당한 피험자는 전체에서 25.2%(121명)이었고, NDD-CKD 환자 또는 PD-CKD 환자에서 Hb 수치≥14.0g/dL, HD-CKD 환자에서 Hb 수치≥13.0g/dL에 해당한 피험자는 전체에서 3.7%(18명)이었다. NDD-CKD 환자 또는 PD-CKD 환자에서 베이스라인에서의 변화량이>2.0g/dL이고 동시에 Hb 수치≥13.0g/dL, HD-CKD 환자에서 베이스라인에서의 변화량이>2.0g/dL이고 동시에 Hb 수치≥12.0g/dL에 해당한 피험자는 전체에서 16.0%(77명)이고, NDD-CKD 환자 또는 PD-CKD 환자에서 베이스라인에서의 변화량이>2.0g/dL이고 동시에 Hb 수치≥14.0g/dL, HD-CKD 환자에서 베이스라인에서의 변화량이>2.0 g/dL이고 동시에 Hb 수치≥13.0g/dL에 해당한 피험자는 전체에서 2.7%(13명)이었다.

⑨ '심혈관 이벤트 관련 사례'에 관한 이상반응

'심혈관 이벤트 관련 사례'에 관한 이상반응 발생 비율은 3.1% (15/481명)이었다. '심혈관 이벤트 관련 사례'에 관한 약물이상반응의 발생 비율은 전체 0.2%(1명)이었고 그 내역은 치료 기간 1기에 발생한 심근 허혈 1명이었다.

⑩ '망막 장애'에 관한 이상반응

'망막 장애'에 관한 이상반응의 발생 비율은 전체적으로 6.2%(30/481명)이었다. '망막 장애'에 관한 약물이상반응의 발생 비율은 전체적으로 0.4%(2명)이었다. '망막 장애'에 관한 약물이상반응의 내역은 망막 장애가 2명이고 치료 기간 2기에서 발생은 확인되지 않았다.

⑪ '악성 종양'에 관한 이상반응

'악성 종양'에 관한 이상반응 발생 비율은 2.1%(10/481명)이었다. CI-0022 시험에서 피부유두종이 발생한 피험자의 VEGF는 치료 기간 개시일이 33pg/mL, 6주 후가 40pg/mL, 16주 후가 37pg/mL였다. VEGF에 관한 규정된 기준에 해당한 피험자에서 SOC '양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭포 및 폴립을 포함)'에 해당하는 이상반응이 발생한 피험자는 확인되지 않았다.

'악성 종양'에 관한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

2) 혈액 투석 환자

237명의 혈액 투석(HD) 환자를 대상으로 52주간 안전성을 통합 분석하였다.

5% 이상에서 확인된 이상반응은 비인두염 38.4%(91명), 설사15.2%(36명), 단락 폐색 13.5%(32명), 타박상 10.5%(25명), 두통 8.4%(20명) 순이었다.

2% 이상에서 확인된 이상반응은 습진/상처 각 4.6%(11명), 근육 경련/근육통/폐렴 각 4.2%(10명), 식욕 감소/변비/인플루엔자 각 3.8%(9명) 순이었다.

표 2. 혈액 투석 환자에서 2% 이상 확인된 이상반응

SOC/PT*	혈액 투석 환자(N=237)	
	5% 이상	2% 이상

귀 및 미로 장애		현훈
각종 눈 장애	망막 출혈	
각종 위장관 장애	설사, 구토, 오심	변비, 충치, 위 식도 역류 질환
전신 장애 및 투여 부위 병태		말초 부종, 발열
감염 및 기생충 감염	비인두염, 결막염, 위장염	인플루엔자, 폐렴, 상기도 감염, 기관지염, 대상 포진, 맥립종
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 단락 폐색, 피부 찰과상	상처, 열 화상, 시술 관련 저혈압
임상 검사		혈압 강하
대사 및 영양 장애		식욕 감소
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증, 사지 통증, 관절통	근육 경련, 근육통, 근골격 통증, 변형성 관절증, 관절 주위염
각종 신경계 장애	두통	어지러움
각종 정신 장애		불면
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		알레르기성 비염, 상기도 염증
피부 및 피하 조직 장애	소양증	습진, 접촉 피부염, 피하 출혈, 발진, 감입 손발톱, 피부 박탈
각종 혈관 장애		고혈압, 저혈압
*MedDRA V.21.1		

<대조군 비교시험>
기존에 ESA 치료를 받은 혈액 투석 환자를 대상으로 최대 52주간 진행된 J03 임상시험에서, 전체 이상반응 발생률은 이 약 투여군(N=323)과 다베포에틴 알파 투여군(N=300) 각각 95.1%(154/162명), 98.1%(158/161명) 이었다.
이 약을 투여한 혈액 투석 환자에서 발생비율이 5% 이상인 이상반응은 비인두염 [이 약 투여군45.7%(74/162명), 다베포에틴 알파 투여군 45.3%(73/161명), 이하 동순서로 기재], 설사 [15.4%(25명), 14.9%(24명)] 단락 협착 [14.2%(23명), 16.1%(26명)], 타박상 [13.0%(21명), 11.8%(19명)], 망막 출혈[9.9%(16명), 6.2%(10명)], 등허리 통증[9.3%(15명), 6.8%(11명), 두통 [8.0%(13명), 3.1%(5명)], 사지통증[8.0%(13명), 2.5%(4명)], 소양증[7.4%(12명), 5.6%(9명)], 위장염[7.4%(12명), 0.6명(1명)], 결막염[6.8%(11명), 2.5%(4명)], 구토[6.2%(10명), 10.6%(17명)], 관절통[6.2%(10명), 6.8%(11명)], 습진[6.2%(10명), 5.0%(8명)], 창상[6.2%(10명), 4.3%(7명)], 오심[6.2%(10명), 1.2%(2명)], 피부찰과상[5.6%(9명), 9.3%(15명)], 인플루엔자[5.6%(9명), 7.5%(12명)], 근육통[5.6%(9명), 3.1%(5명)] 및 식욕감소[5.6%(9명), 2.5%(4명)] 이었다.

이 약 투여군에서 발생 비율이 5% 이상인 약물이상반응은 확인되지 않았고, 2% 정도로 발생한 약물이상반응은 설사 [2.5%(4명), 1.2%(2명)], 이어서 오심 [1.9%(3명), 0.0%(0명)]이었다.

5. 일반적 주의
1) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하고, 신장성 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, 심혈관

계 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.

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.

5) 이 약 투여에 의해 션트의 폐색 또는 협착 등이 나타나는 경우가 있으므로, 션트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의한다.

6) 적혈구 생성 촉진제(ESA)와의 병용투여에 대하여 연구된 바 없으므로, 병용하지 않는다.

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 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$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 $AUC_{0-\infty}$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 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$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 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 각각 약 2.75 배, 약 2.47 배 상승하였다. 로수바스타틴 최대 10mg 용량 투여를 권장한다.

이 약을 심바스타틴과 병용 투여 시, 심바스타틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$가 각각 약 1.23 배, 약

1.95 배 상승하고, 심바스타틴 활성 대사체의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$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 $AUC_{0-\infty}$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 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$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 증가할 우려가 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.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

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(T_{max})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 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$의 기하 평균치의 비율(%) (식후/공복 시)과 그 90% 신뢰 구간은 73% [68%, 79%] 및 94% [90%, 98%]였다. 공복 시와 비교하여 이 약의 t_{max} 중간값은 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, t_{max} 는 중간값(최소치-최대치)

(2) 분포
이 약의 사람 혈장단백결합율은 99%보다 높았다(in vitro).

(3) 대사
① 건강한 성인 남성(6명)에게 [^{14}C] 표시한 이 약 650 mg을 단회 경구투여 했을 때 혈장 중에 총 방사능 ($AUC_{0-\infty}$)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 [^{14}C] 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

(1) 국외 임상시험

혈액 투석 환자를 대상으로 제 3 상 임상시험 2 건이 실시되었다.

① 일본 제 3 상 시험(활성대조 이중맹검시험: 확증 시험)

ESA를 사용중인 혈액투석환자를 대상으로 바다두스타트를 1 일 1 회 52 주간 경구 투여했다. 바다두스타트의 투여량은 시작 용량을 1 일 1 회 300 mg으로 하고 그 이후에는 헤모글로빈 농도가 목표 범위(10 ~ 12 g/dL)에서 유지되도록 1 일 1 회 150 mg ~ 600 mg 사이에서 조정하였다. 대조약은 다베포에틴 알파(유전자재조합)으로 하였다. 투여 20 주 및 24 주의 평균 헤모글로빈 농도는 하기 표와 같으며 바다두스타트의 다베포에틴 알파(유전자재조합)에 대한 비열등성을 입증하였다.

표 4 20 주 및 24 주의 평균 헤모글로빈 농도(g/dL)

	투여 전	투여 후
바다두스타트군 (증례수=160)	10.74 ± 0.72	10.61 ± 0.08 [10.45, 10.76)
다베포에틴알파군 (유전자재조합) (증례수=160)	10.74 ± 0.72	10.65 ± 0.08 [10.50, 10.80]
양쪽 군의 차이	-	-0.05 ± 0.11 [-0.26, 0.17]

투여 전: 평균값±표준편차, 투여 후: 조정된 평균값±표준오차, [ ]는 양측 95% 신뢰구간

투여 48 주 및 52 주의 평균 헤모글로빈 농도가 목표 범위 내에 있는 시험대상자 비율은 바다두스타트군 64.2%(104/162명) 및 다베포에틴 알파(유전자재조합)군 83.9%(135/161명)였다.

투여가 시작되고 52 주까지의 약물이상반응 발현 빈도는 바다두스타트에서 11.1%(18/162명)였다. 주된 약물이상반응은 설사 2.5%(4/162명), 오심 1.9%(3/162명)였다.

■ 심혈관계 안전성 정보

혈액 투석을 받고 있는 만성 신장병 빈혈 일본인 환자 323명을 대상으로 실시한 임상 3 상 확증시험에서 주요 심혈관계 사건(MACE) 결과를 도출하였다. 그 결과 MACE 발생 비율은 바다두스타트군 및 다베포에틴 알파군에서 각각 5.6%(9/162명) 및 8.7%(14/161명)이며, 총 사망 {바다두스타트군 1.2%(2명), 다베포에틴 알파군 0.6%(1명), 이하 동순으로 기재}, 치명

적이지 않은 심근경색 {2.5%(4명), 4.3%(7명)} 및 치명적이지 않은 뇌졸중{3.7%(6명), 4.3%(7명)}으로 각 발생 비율은 투여군 간에 큰 차이는 없었다.

표 5 일본 J03 시험에서 MACE 및 개별 심혈관 평가변수 분석결과

	바다두스타트 N = 162 n (%)	다베포에틴 알파 N = 161 n (%)
주요 심혈관계 사건(MACE)	9 (5.6)	14 (8.7)
모든 원인으로 인한 사망	2 (1.2)	1 (0.6)
치명적이지 않은 심근경색	4 (2.5)	7 (4.3)
치명적이지 않은 뇌졸중	6 (3.7)	7 (4.3)

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

② 일본 제 3 상 시험(공개 시험)

ESA를 사용하지 않은 혈액투석환자를 대상으로 바다두스타트를 1일 1회 24주간 경구투여하였다. 바다두스타트의 투여량은 시작용량은 1일 1회 300mg로 하고, 그 후에는 헤모글로빈 농도가 목표 범위(10~12g/dL)에서 유지되도록 1일 1회 150mg~600mg 사이에서 조정하였다. 투여 20주 및 24주의 평균 헤모글로빈 농도는 하기 표와 같았다.

표 6 20 주 및 24 주의 평균 헤모글로빈 농도(g/dL)

	투여 전	투여 후
바다두스타트군 (증례수=23)	9.30 ± 0.67	10.75 ± 0.19 [10.35, 11.14]

투여 전: 평균값±표준편차, 투여 후: 조정된 평균값±표준오차, [ ]는 양측 95% 신뢰구간

투여 20주 및 24주의 평균 헤모글로빈 농도가 목표 범위 내에 있는 시험대상자 비율은 58.3%(14/24례)이었다.

투여를 시작하여 24주까지의 약물이상반응 발현 빈도는 8.3%(2/24명)였다. 주된 약물이상반응은 설사 4.2%(1/24명), 구토 4.2%(1/24명)였다.

(2) 국내 제 3 상 가교 임상시험

① 글로벌 제 3 상 임상시험(INNO$_2$VATE 시험)

투석 중인 환자에 대한 이 약의 활성대조, 무작위배정, 공개 임상시험에서 3923명의 임상시험 대상자가 등록되었고, 그 중 3902명 (바다두스타트 1947명, 다베포에틴알파 1955명)에 대하여 안전성 평가 결과를 도출하였다.

주요 심혈관계 사건(MACE)의 발생률은 DD-CKD 환자에 대한 두 가지 글로벌 효능 연구의 장기 안전성 평가의 일부로 평가되었다. 이 약은 전 세계 연구 모집단에서 MACE가 처음 발생하기까지의 시간에서 이 약이 다베포에틴 알파에 비해 비열등한 것으로 정의된 종합 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 평가변 수의 각 항목에 대해 일관성이 있었다(아래 표 7 참조). 1차 MACE 평가변수에 대한 결과는 확장된 MACE+ 정의를 사용하는 주요 2차 평가변수의 결과에서도 뒷받침되었다. 이러한 결과는 이 약이 MACE와 심부전으로 인한 입원 기간 연장, 혈관 접근을 제외한 혈전 색전증 사건에 대하여 다베포에틴 알파에 비해 비열등하다는 것으로 충족하였다.

표 7 INNO$_2$VATE 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.

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 바다두스타트, 수40-2-ND, Changzhou SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd, No. 589 North Yulong Road, Xinbei District, Changzhou, Jiangsu, 213127, China

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ (안건) 만성 신질환(투석 의존 및 비의존) 환자의 빈혈치료제의 안전성·유효성 자문

* 자문일시/위원회 : '23.2.1./신약-안전성·유효성 평가 소분과위원회

○ (결과) 임상적 유익성/위해성 측면에서 만성 신질환 환자 중 혈액 투석 만성 신질환 환자의 빈혈 치료제로 해당 의약품의 안전성・유효성은 인정 가능함.

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.3.24				2022.3.24
보완요청일자	2022.6.27.	2022.6.27.	2022.6.27.	2022.7.15.	2022.6.27.
보완접수	2022.9.26.	2022.9.26.	2022.9.26.	2022.9.14.	2022.8.26.

일자					
최종처리 일자	2023.3.13.				

[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] 제1부 전문의약품
I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청 품목(제품명: 바다넴정150밀리그램, 바다넴정300밀리그램, 성분명: 바다두스타트)은 저산소 유도인자 프롤린 수산화효소(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 저해제로서, 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료로 개발된 신약임.
- 비임상시험자료는 독성시험자료로 단회투여, 반복투여, 유전독성, 생식발생, 발암성, 기타 독성시험(광독성 및 기전독성)을 제출하였으며, 약리작용에 관한 자료로서 효력시험, 안전성 약리시험, ADME 자료를 제출함.
- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성·유효성을 입증하는 주요 임상시험자료로 제2상 임상시험 2편, 제3상 임상시험 4편, 글로벌 제3상 임상시험(가교자료) 4건을 제출함.

- 임상시험 결과, 바다두스타트가 활성 대조군(다베포에틴알파) 대비 평가기간(20주 및 24주) 내 투여군 간 평균 헤모글로빈(hemoglobin, Hb) 농도 차에서 비열등성을 입증함.

- 투석 의존(혈액 투석, 복막 투석) 및 비의존성 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료에 대한 안전성·유효성에 관한 자료가 제출되었으나, 적혈구 조혈 촉진제에 의한 빈혈 교정은 혈액 점도를 증가시키고 혈전색전증 위험이 있으므로 심혈관계 안전성에 우려가 있음. 신청 제제에 대하여 글로벌 3상 임상시험(해외 임상시험 자료 제출 및 한국인 참여로 국내 가교자료 작성에 활용)에서 투석 비의존성 만성 신질환 환자에서 주요 심혈관 이상반응 발생에 대해 다베포에틴알파 대비 비열등성을 입증하지 못하였고, 약물-유발 간손상 사례 발생에 따른 안전성 우려가 있어 바다투스타트 제제의 환자 집단별 임상시험 결과, 심혈관계 안전성 및 약물-유발 간손상 등을 고려한 임상적 유익성-위해성 평가의 타당성에 대하여 중앙약사심의위원회 자문을 개최함.
- 중앙약사심의위원회 자문 결과, 임상적 유익성/위해성 측면에서 만성 신질환 환자 중 혈액 투석 만성 신질환 환자의 빈혈 치료제로 해당 의약품의 안전성·유효성은 인정 가능함.
- 제출된 안전성·유효성에 관한 자료 및 중앙약사심의위원회 자문 결과를 종합적으로 고려하여, 효능·효과를 혈액 투석을 받고 있는 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료에 한정하여 인정함.
- 혈액 투석 만성 신질환 환자에서 바다두스타트 투여시 정기적인 모니터링을 통하여 Hb 수치 및 혈전 등의 위험을 관리하며, 유효성 측면에서 다베포에틴알파 대비 평균 Hb 농도 차에서 비열등성을 입증하였으므로, 적혈구 생성 촉진제(erythropoiesis stimulating agents, ESA)로 치료하지 않은 환자, ESA에서 이 약으로 전환하는 환자의 빈혈 치료제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

약어	원문(영어)	원문(한글)
AUC	area under the plasma (milk) concentration-time curve	혈장(유즙) 중 농도-시간 곡선하 면적
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma (milk) concentration time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	투여개시로부터 최종농도를 정량 가능한 시점에서의 혈장(유즙) 중 농도-시간 곡선하 면적
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the (plasma) concentrationtime curve from zero up to at the end of a dosing interval	투여 간격의 (혈장 중)농도-시간 곡선하 면적
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	말단 소실상을 무한대 시간까지 외삽한 (혈장 중) 농도-시간 곡선하 면적
BA	bioavailability	생체이용율
BE	bioequivalence	생물학적동등성
BCRP	breast cancer resistance protein	유방암 내성 단백질
CI	confidence interval	신뢰구간
CKD	chronic kidney disease	만성 신장병
C_{max}	maximum (plasma) concentration after administration	(혈장 중) 최고농도
CRP	C-reactive protein	C 반응성 단백질
DD-CKD	dialysis dependent chronic kidney disease	투석 의존성 만성신장병
DILI	drug-induced liver injury	약물 유발 간 손상
eGFR	estimated glomerular filtration rate	사구체 여과율
EPO	erythropoietin	에리스로포이에틴
ESA	erythropoiesis stimulating agent	적혈구조혈자극인자
FAS	full analysis set	전체 분석 세트
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	혈액 투석 의존성 만성 신장병
HIF	hypoxia inducible factor	저산소유도인자
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	저산소유도인자 프롤린수산화효소
HOX-1	heme oxygenase-1	헴 산화효소-1
LSMean	least squares mean	최소 제곱 평균
MATE	multidrug and toxin extrusion	다약제·독소 배출
MCH	mean corpuscular hemoglobin	평균 적혈구 헤모글로빈양
MCV	mean corpuscular volume	평균 적혈구 용적
MMRM	mixed model repeated measures	반복측정 혼합모델
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	정적 약물 속도론
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	비-투석 의존성 만성 신장병
OAT	organic anion transporter	유기 음이온 수송체
OATP	organic anion transporting polypeptide	유기 음이온 수송 폴리펩티드
OCT	organic cation transporter	유기 양이온 수송체
P450	cytochrome P450	시토크롬 P450
PD	pharmacodynamics	약력학
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	복막 투석 의존성 만성 신장병
P-gp	P-glycoprotein	P-당단백질
PHD	prolyl hydroxylase domain enzyme	프롤린수산화효소
PK	pharmacokinetics	약동학
PT	preferred term	대표 용어
QOL	quality of life	삶의 질
SD	standard deviation	표준 편차
SOC	system organ class	기관계 대분류
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life in concentration-time course	농도추이 말단 소실상 반감기
TIBC	total iron binding capacity	총 철 결합능
t_{max}	time to reach maximum (plasma) concentration	(혈장 중)최고농도 도달시간
TSAT	transferrin saturation	트랜스페린 포화
UGT	uridine-5'-diphospho-α-Dglucuronosyltransferase	우리딘-5'-이인산-α-D-글루쿠론산전이효소
ULN	upper limit of normal	기준값 상한
VEGF	vascular endothelial growth factor	혈관내피증식인자

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

- 바다두스타트(Vadadustat)는 저산소 유도인자 프롤린 수산화 효소(HIF-PHs)의 저해제로 경구용 합성 소분자이며, 미국의 Akebia Therapeutics가 최초로 개발함. 이후, 미국에서는 Akebia Therapeutics가 AKB-6548의 코드명으로 개발하였으며, 일본의 다나베미쓰비시제약(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)이 MT-6548이라는 코드명으로 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 : 만성 신장병 환자의 빈혈 치료

- 만성 신장병(chronic kidney disease, CKD): 신장애(단백뇨 등) 또는 사구체여과량이 60 mL/min/1.73m^2 미만인 신기능 저하가 3개월 이상 지속되는 것으로 정의한다.
- 신성빈혈 : CKD의 대표적인 합병증으로, 신장에서 Hb 수치의 저하에 맞춘 충분한 양의 적혈구 생성 인자(erythropoietin, EPO)가 생산되지 않음으로써 야기되고, 빈혈의 주원인이 CKD 이외에 찾을 수 없는 것으로 정의한다. 신성 빈혈은 CKD의 조기 단계에서 발현하며, CKD의 진행에 따라 그 빈도도 상승한다고 보고되고 있다. 일본에서는 스테이지 3~5인 CKD 환자 중, 약 100만 명이 신성 빈혈을 보유하고 있는 것으로 추정하고 있다.
  빈혈에 의해 조직으로의 산소 운반 능력이 저하되면 피로, 불면증, 두통, 활력 저하 및 숨이 차는 증상 등이 나타나 환자의 삶의 질(quality of life, QOL)이 낮아짐. 빈혈은 신부전 진행 자체에도 영향을 미치므로 신성 빈혈 환자의 경우, 말기 신부전에 이를 확률이 높다는 사실이 보고된 바 있다. 또한, 빈혈은 좌심실비대, 심부전 등과 같은 심혈관질환의 악화 인자로, 이들에 따른 사망률의 상승과도 관계가 있다.

- 만성 신장질환과 관련한 빈혈의 표준치료

- 현재의 표준치료는 ESA와 경구 또는 IV 철 보충, 및/또는 RBC 수혈을 포함한다.

* ESA 제제 (정기적으로 SC 또는 IV 투여) : 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 에포에틴 카파, 다베포에틴 알파, 에포에틴 베타페골 (유전자재조합)
  - 신성 빈혈 환자 중에는 절대적 철결핍이 나타나는 환자와 체내에는 충분량의 철이 저장되어있음에도 불구하고 만성 염증으로 인해 골수에서의 이용에 장애를 가지는 기능적 철결핍을 보이는 환자가 있다. 또한, ESA 제제를 투여하고 있는 환자 중에는 조혈에 철이 소비되어 철결핍 상태에 이르는 경우도 있다. 따라서 정기적으로 철의 상태를 평가하는 것이 중요하며, 필요한 경우에는 경구 또는 정맥내투여를 통해 철제제를 보충할 것을 권장하고 있다.
  - ESA 제제의 고용량 투여는 심혈관계 질환이나 사망 확률을 높일 가능성이 있다는 내용이 보고된 바 있으므로, 과잉 투여하지 않도록 주의가 필요하다. 또, 고용량의 ESA 제제를 투여하여도 효과를 얻지 못하는 ESA 저반응성 환자의 경우, 예후가 좋지 않다는 사실도 문제가 되고 있다. ESA 저반응성의 원인으로는 철결핍, 감염, 염증 및 기타 질환에 의한 조혈 장애, 영양 부족 등이 보고되고 있다. ESA 제제의 그 밖의 과제로는 고혈압, 뇌경색, 심근경색과 같은 혈전증 및 순적혈구무형성증 등의 부작용을 수반하는 경우가 있다는 점과 주사제인

점

- 경구용 철제제는 흡수율 저하, 소화기 증상과 같은 문제가 있으며, 정맥주사용 철제제는 철과잉증, 아나필락시스 쇼크의 가능성이 있다. 특히 철과잉증의 경우, 장기로의 철침착의 원인이 될 뿐 아니라, 심혈관계 질환이나 감염 위험을 높일 수 있다는 점에서 주의를 필요로 한다. CKD 환자에 대한 철제제의 장기적 안전성이 아직 확립되었다고 볼 수 없으므로 신중한 투여가 요구된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심근경색 및 뇌졸중을 포함한 혈전 색전증 사건, 고혈압 악화, 악성종양, 망막출혈 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험승인 내역

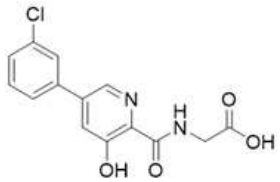
연번	시험번호	임상시험 제목	승인일	보고서 제출여부
1	AKB-6548-CI-0016	초기 투석 의존성 만성 신장 질환(DD-CKD) 시험대상자에서 빈혈의 교정 또는 유지 요법으로 경구 Vadadustat의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험 (INNO2VATE – CORRECTION/ CONVERSION)	2018-06-21	제출 (총 대상자 수 369명 중 한국인 9명 참여)
2	AKB-6548-CI-0017	투석 의존성 만성 신장 질환(DD-CKD) 시험대상자에서 빈혈의 유지 요법으로 경구 Vadadustat 의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험 (INNO2VATE - CONVERSION)	2016-11-18	제출 (총 대상자 수 3554명 중 한국인 92명 참여)
3	AKB-6548-CI-0014	투석 비의존성 만성 신장 질환(NDD-CKD) 대상자에서 빈혈 교정을 위한 경구 VADADUSTAT의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험 (PRO2TECT - CORRECTION)	2016-10-10	제출 (총 대상자 수 1761명 중 한국인 16명 참여)
4	AKB-6548-CI-0015	투석 비의존성 만성 신장 질환(NDD-CKD) 대상자에서 빈혈의 유지 요법으로 경구 VADADUSTAT의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험	2016-08-16	제출 (총 대상자 수 1752명 중 한국인 41명 참여)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 바다두스타트(Vadadustat)
- 일반명: 5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid
- 분자식: $C_{14}H_{11}ClN_2O_4$ (306.70 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액

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)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

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

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

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

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(48개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 바다두스타트(vadadustat, MT-6548)는 prolyl hydroxylase domain enzyme(PHD) 저해제로서, 신성빈혈 치료제로 개발된 신약임.

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 단회투여, 반복투여, 유전독성, 생식발생, 발암성, 기타 독성시험(광독성 및 기전독성)을 수행함.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여독성시험		SD 랫드	경구	단회	0, 400, 1000, 2000	×
		비글견	경구	단회	300, 450, 700	×
반복투여독성시험		SD 랫드	경구	7일	0, 200, 750, 2000	×
		SD 랫드	경구	7일	0, 400, 500, 600	×
		SD 랫드	경구	14일	0, 60, 120, 180, 360	○
		SD 랫드	경구	7일	0, 30, 120, 360	×
		SD 랫드	경구	14일	0, 30, 120, 240	○
		SD 랫드	경구	28일(4주)	0, 40, 80, 120, 200	○
		SD 랫드	경구	90일(3개월)	0, 40, 80/70, 120/90	○
		SD 랫드	경구	182일(6개월)	0, 20, 40, 60	○
		비글견	경구	7일	0, 50, 150, 400	×
		비글견	경구	14일	0, 30, 60, 120, 360	○
		비글견	경구	28일(4주)	0, 30, 60, 60+철, 120	○
		비글견	경구	90일(3개월)	0, 25, 45, 90/65	○
		비글견	경구	274일(9개월)	0, 10, 25, 50	○
유전독성시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium* *E. coli*			MT-6548 최대 5,000μg/plate	○
	염색체이상	CHO세포			최대 250μg/mL	○
		사람말초림프구			최대 125μg/mL	×
	소핵	랫드	경구	5일	0, 60, 120, 360	○
	코멧시험	랫드	경구	단회	0, 500, 1000, 2000	○
생식·발생독성시험	Seg I	랫드	경구	암컷: 교배2주전~임신7일째	0, 40, 80, 120	○
		랫드	경구	수컷: 교배4주전~시험종료	0, 40, 80, 120	○
	Seg II	랫드	경구	임신6~17일	0, 40, 120, 240	×
		랫드	경구	임신6~17일	0, 40, 80, 160	○
		토끼	경구	비임신 최대 7일 임신6~18일	비임신 60, 120, 240, 360 임신 0, 30, 90, 150	×
		토끼	경구	임신6~18일	0, 10, 25, 50	○
	Seg III	랫드	경구	임신6~수유20일	0, 20, 40, 80	○
발암성시험		마우스/CD-1	경구	91일(3개월)	0, 25, 50, 100, 150, 200	○
		마우스	경구	56일(2개월)	0, 50, 100, 300	○

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
	(rasH2 야생형)				
	마우스(rasH2 Tg)	경구	26주(6개월)	0, 5, 15, 50	○
	SD 랫드	경구	104주(2년)	0, 2, 7, 20	○
광독성시험	3T3세포			최대 153μg/mL	×
	랫드 유색	경구	3일	0, 60, 180, 400	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 랫드에 MT-6548을 최대 2000mg/kg까지 단회 경구투여하였을 때 체중감소, 적혈구수, Hb, Hct, 혈소판수, 백혈구수 및 호중구수의 높은 수치, 높은 중성지방 수치, 간의 공포화 및 염증 등이 관찰되었고, 대략적인 치사량은 2000mg/kg 초과로 나타남.
- 비글견에 최대 700mg/kg까지 단회 경구투여한 결과, 450mg/kg 이상에서 구토가 관찰되었으며 대략적인 치사량은 700mg/kg 초과로 관찰됨.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫드를 이용한 14일 반복투여독성시험 240mg/kg 투여군에서 체증량 및 사료섭취량 감소, 신세뇨관 공포화 등의 변화가 관찰되어 [redacted] 적혈구계 파라미터 수치 증가 및 혈소판 수치 감소, 혈청철 감소, CK 및 TG 증가, 글루코오스 감소 등이 관찰됨.
- 랫드를 이용한 4주 반복투여독성시험 200mg/kg에서 5마리가 폐사하였으며, 병리조직학적 검사에서 방실판막의 혈전, 간질 증생 및 출혈과, 폐출혈이 관찰되었으며, 40mg/kg 이상에서 적혈구계 파라미터 수치 증가, 80mg/kg 이상에서 혈소판 수 감소, 혈청철 감소, 폐중량 증가, 비장의 골수외조혈 항진 등이 관찰됨. (120mg/kg 이하에서 관찰된 변화는 모두 약리작용에 의한 것으로 간주됨)
- 랫드를 이용한 3개월 반복투여독성시험 120mg/kg에서 투여 43일째 수컷 1마리 사망, 45일째 실시한 혈액학적 검사 성적에 근거하여 47일째 투여량을 80→70mg/kg, 120→90mg/kg로 감량을 실시함.
  - 감량 후 80/70mg/kg 수컷 3마리, 120/90mg/kg 암수 각 1마리 사망하였으며, 80/70mg/kg 이상에서 심장, 신장 및 골격근 섬유소 혈전증 및 괴사, 심장 판막의 좌실 판막에 혈전, 간질증생 및 출혈, 우실 판막 또는 대동맥 판막에 색소성 대식세포 침윤이 관찰됨.
  - 이러한 소견은 EPO에 의한 적혈구 증가 랫드에서 보고된 판막성 심내막증과 동질의 변화이므로 약리작용에 기초한 적혈구 증가와 관련된 변화로 간주됨.
- 랫드를 이용한 6개월 반복투여독성시험 60mg/kg 투여군에서 수컷 7마리, 암컷 1마리가 폐사하였으며, 사망 전 흑색변/변감소, 복부팽만, 입모, 후지의 동작이상, 활동성 저하, 체온저하 및 안면 주위 오염 등이 관찰됨.
  - 신장, 심장, 폐, 위, 회장 및 맹장에서 섬유소 혈전, 괴사 등의 소견이 관찰됨.
  - [redacted] 적혈구계 파라미터 수치의 증가, 혈소판수, 피브리노겐 감소, 비장의 골수외조혈 항진, 골수의 조혈 항진, 부신피질 비대가 관찰되었으며, 이는 약리작용에 기인한 변화로 회복기간 동안 회복됨. [redacted]
- 개를 이용한 4주 반복투여독성시험 120mg/kg에서 구토, 체중 및 섭취량 감소가 관찰되었으며, [redacted]
  - 30mg/kg 이상에서 부신피질에 소형 림프구 및 대형 단핵세포의 침윤이 관찰되었으나, 30mg/kg의 변화는 경미하여 [redacted]
- 개를 이용한 3개월 반복투여독성시험 90mg/kg에서 투여 39일째 적혈구 증가 범위(Hct 값≥65%)에 도달하여 투여 43일째 90→65mg/kg로 감량함.

- 45mg/kg에서 적혈구계 파라미터 수치의 증가, 90/65mg/kg 호염기수 증가, 25mg/kg 이상에서 부신피질의 단핵세포 침윤이 관찰되었으나, [redacted]

- 개를 이용한 9개월 반복투여독성시험 50mg/kg 암컷 1마리를 205일째 빈사기 부검을 실시하였으며, 체중 및 섭취량 감소, AST, ALT, CK, ALP, CK, 빌리루빈 증가, 간세포 비대, 부신피질 단핵세포 침윤, Hct 값을 포함한 적혈구계 파라미터 수치가 205일째 현저히 상승함.
  - 점성을 동반한 혈구 성분이 혈관 내에 형성됨으로써 상태가 악화되었을 가능성이 있으며, 해당 동물의 204일째 AUC는 동일 투여군 다른 개체의 최종 투여 시점(274일째) 암수 평균값 대비 2배 이상 높게 관찰됨.
  - 부신의 변화(단핵세포 침윤 및 비대세포 관찰)는 경미하였고 회복되는 경향이 있었으며, 부신 중량의 변화나 혈청 전해질의 이상 등 부신 기능 저하를 시사하는 변화가 확인되지 않았으므로 독성학적 의의는 낮다고 사료됨.
  - 그 외 약물투여에 의한 유의한 변화가 관찰되지 않아 [redacted]

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 MT-6548은 최대 5,000㎍/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음.
- 포유류 CHO 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서 염색체이상(구조이상)의 유발이 S9 없는 조건에서 20시간 처리의 75㎍/mL 이상에서 ≥6% 빈도로 관찰되었으나, 수적이상(배수성 세포 유발)은 관찰되지 않음.
- 수컷 랫드 조혈세포를 이용한 체내 염색체이상시험에서 120 및 360mg/kg 투여군에서 유사분열 지수가 크게 감소하여 분열 중기상을 관찰하지 못하였으며 60mg/kg 투여군에서의 염색체이상 유발성을 평가한 결과, MT-6548은 음성대조군 대비 유의한 증가를 나타내지 않음.
- 수컷 랫드의 간세포를 이용한 코멧시험에서 최대 2000mg/kg까지 단회투여한 결과, DNA 손상을 유발하지 않음.

4.2.4. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 마우스(rasH2 Tg) 발암성시험에서 5, 15, 50mg/kg를 6개월간 투여한 결과, MT-6548은 생존율, 체중, 섭취량에 영향을 주지 않았으나, [redacted]
  - MT-6548 투여와 관련된 종양 발생은 확인되지 않음
- 랫드에서 발암성시험을 실시한 결과, 경구투여 [redacted]
  - 모든 투여군에서 MT-6548 투여와 관련된 종양의 발생은 확인되지 않음.
  - 수컷의 세기관지 폐포 상피선종, 비장의 혈관육종, 암컷의 Harderian gland 발생의 증가가 관찰되었으나, 시험기관의 배경 데이터 범위 내로 MT-6548와 관련성은 없다고 판단함.

4.2.5. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.5.1. 수태능 및 초기배발생시험

- 랫드 수태능 및 초기배발생시험 투여 33일 이후 80mg/kg 수컷 1마리, 120mg/kg 수컷 2마리가 폐사하였으며, 빈사기 부검 결과 여러 장기에서 적색화, 간의 흑색화, 위의 흑색소가 관찰됨.
  - 랫드 3개월 반복투여독성시험 [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted] 수컷의 정자 비정상 비율 및 암컷의 재흡수 증가가 관찰되었지만 배경자료 범위 내에 포함되어 이상징후로 간주되지 않음.
  - 암컷 동물의 일반 독성 및 암수의 수태능 및 착상까지의 초기 배자 발생에 대한 [redacted]

4.2.5.2. 배·태자 발생시험

- 랫드 배·태자 발생시험 80mg/kg 이상에서 체중 증가량 및 섭취량 감소가 관찰되었으나, 임신 황체수, 착상 수, 조기·후기 흡수 배아 수, 생존 태아 수, 착상 전·후 폐사율 및 성비에서 MT-6548 투여에 기인하는 변화는 확인되지 않음.
  - 태자의 외표검사 및 내부장기검사에서 MT-6548의 영향은 관찰되지 않음.
  - [redacted] 태아의 체중감소가 관찰되었고, 골격검사에서 골화부전이 확인되었으나, 모동물의 체중증가 억제와 관련된 2차적 변화로 간주됨.
  - 모동물의 체중 증가량 및 섭취량 감소에 근거하여 [redacted]
  - 모든 투여군에서 최기형성은 확인되지 않았으나, [redacted] 태자 체중감소, 골화부전이 관찰되어, 배·태자 발생독성 [redacted]
- 토끼 배·태자 발생시험 [redacted] 2마리 사망하였고, 1마리 빈사기 해부를 실시함
  - 모든 투여군에서 임신 황체 수, 착상 수, 조기·후기 흡수 배아 수, 생존 태아 수, 착상 전·후 폐사율 및 성비에서 MT-6548 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않음.
  - 태자의 외표, 내장 및 골격 검사에서도 최기형성을 포함하여 MT-6548 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않음.
  - 모체에 대한 [redacted]

4.2.5.3. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

- 임신 랫드에 20, 40, 80mg/kg 임신 6일째부터 분만 후 20일째까지 투여한 결과, F0세대 모든 투여군에서 MT-6548 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않음.
  - 80mg/kg 투여군 F1세대에서 출생시부터 이유 후 초기까지 체중의 유의미한 감소가 관찰됨.
  - 모동물에 대한 [redacted]
  - F1세대의 기능발달 및 생식기능에 대한 [redacted]

4.2.6. 국소내성시험 (CTD 4.2.3.6)

- 미실시

4.2.7. 기타 독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.2.7.1 광독성시험

가. 광흡수 스펙트럼

- MT-6548은 315nm에서 극대 흡수를 나타내었으며, 290~700nm 사이의 파장에서 몰흡광계수(MEC; Molar extinction coefficient)가 1000L $mol^{-1}cm^{-1}$을 웃돌아 광독성 가능성을 나타냄.

나. in vitro 광독성시험

- 3T3 마우스 세포에 0.05~153 μg/mL의 MT-6548을 1시간 처리시킨 후, 자외선 A(이하 UVA)량으로 2.5J/cm^2, 25분 이상 조사 또는 비조사하여 세포의 neutral red 흡입량을 측정하여 IC_{50} 값을 산출한 결과, 광조사 유무에 따른 IC_{50} 값은 각각 0.864 및 153.35 μg/mL로 PIF(photo irritation factor)는 179.55로 나타남.

다. in vivo 광독성시험

- Long-evans 랫드에 최대 400mg/kg의 MT-6548을 3일간 경구투여하고, 최종 투여 후 60분 또는 120분간 UV, UVA(10.3~11.3J/cm^2) 및 UVB를 조사한 후 피부 반응 및 안구학적 검사를 실시함.
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

- [redacted]

4.2.7.2 기전 독성시험

4.2.7.2.1 in vitro 용혈성시험

- MT-6548의 용혈 효과를 평가하기 위해 랫드, 마우스 및 개의 전혈을 이용하여 시험한 결과, 경미한 pH 감소가 확인되었으나, 1000㎛ol/L까지 용혈은 확인되지 않음.

4.2.7.2.2 랫드 반복투여시험

- 랫드 7일 반복투여독성시험에서 관찰된 급성기의 사인으로 용혈의 관여나 기타 요인을 평가할 목적으로 MT-6548 500mg/kg로 6일, 750mg/kg로 2일간 반복투여한 결과, 1% MC(methylcellulose) 부형제를 사용한 500mg/kg 투여군에서 2마리가 사망하였고, 0.25% HPMC(hydroxypropyl methylcellulose)+0.1% Tween 80 부형제를 사용한 군에서 1마리가 빈사로 관찰됨.
  - 사망/빈사 및 생존례에서 원배위, 거친털, 활동성 저하, 노력 호흡, 체중 및 섭취량 감소가 관찰되었으며, 적혈구 파라미터 수치의 증가, 혈청의 적갈색화, ALT 및 AST 증가, 크레아티닌 증가가 관찰됨.
  - 사망 1건에서 폐의 중증 출혈이 사인으로 간주되었으며, 기타 사망/빈사 사례에서는 MT-6548의 약리작용 과잉 발현과 관련된 흉선의 림프구 고갈, 비장의 골수외조혈 항진, 요세관 변성 등의 변화가 확인됨.
  - 다른 사망례에서는 적혈구 형태, 혈청 빌리루빈과 같은 명확한 용혈성 변화가 관찰되지 않아 급성기 폐사 원인은 용혈성 변화에 따른 헤모글로빈뇨성 신증이나 메트헤모글로빈혈증에 기인하는 단일 요인이 아니라 동물의 상태 악화에 따른 복합적 요인으로 판단함.
  - 각성 상태에서의 텔레메트리 측정 결과, 혈압 및 맥압의 경미한 감소가 관찰되었으나, 심박수의 변화는 나타나지 않음.
  - 부형제에 의한 노출 차이는 관찰되지 않음.

4.2.8. 독성동태

- 주요 핵심시험 항목에서 NOAEL 노출 대비 임상 노출비를 산출함.

Type of study	NOAEL (mg/kg/day)	AUC (ng·h/mL) a)		Margin of safety b)	
		Drug concentration	Free form c)	Drug concentration	Free form
Rat general toxicity: 6 months	[redacted]				
Dog general toxicity: 9 months					
Rat carcinogenicity					
Mouse carcinogenicity					
Rat fertility/early embryonic development					
Rat embryofetal development					
Rabbit embryofetal development					
Rat pre- and post-natal development/maternal function					
In vivo phototoxicity					

a) 특별히 명기하지 않은 경우는 각 시험의 최종 TK 측정일 값을 기재하고, 상단에 수컷, 하단에 암컷의 노출량을 기재
b) 정상 일본인에게 MT-6548 600mg/일을 10일간 반복 투여하였을 때의 AUC(총 약물 농도는 624000ng·h/mL, 유리형은 1872ng·h/mL)에 대한 비율
c) 각 동물종의 단백 결합율은 [2.6.4.4.3]항에 기재되어 있는 각 농도의 값 중 무독성량에서 Cmax 값이 가장 가까운 농도의 단백 결합율을 사용
d) 수태 능력·초기배아 발생에 대한 무독성량
e) 랫드 4주간 반복 투여 독성 시험의 노출량(Day 28)을 사용
f) 배아·태아 발생에 대한 무독성량
g) 출생아(F1)의 생후 발육에 대한 무독성량
h) 랫드 3개월간 반복 투여 독성 시험의 암컷 노출량(Day90)을 사용
i) 출생아(F1)의 기능 발달 및 생식 기능에 대한 무독성량
j) 랫드 4주간 반복 투여 독성 시험에서의 수컷 200mg/kg/일의 노출량(Day1)을 2배로 만들어 사용

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 이용한 6개월 반복투여독성시험에서 40mg/kg 이상 투여군에서 적혈구계 파라미터의 증가, 혈소판수, 피브리노겐 감소 등이 관찰되었으나, 이는 약물투여와 관련된 약리작용의 증가에 따른 것으로 경미하게 나타나 [redacted]
- 원숭이 9개월 반복투여독성시험 50mg/kg 암컷 1마리를 205일째 빈사기 부검을 실시하였으며, 망상적혈구수 및 순환적혈구량 지표인 Hct 값을 포함한 적혈구계 파라미터가 205일째 현저히 상승된 상태였고, 점성을 동반한 혈구 성분이 혈관 내에 형성됨으로써 상태가 악화된 것으로 간주됨.
  - 그 외 약물투여에 의한 유의한 변화는 관찰되지 않았고 50mg/kg 암컷 1마리 빈사상태에 근거하여 [redacted]

  ⇒랫드 및 원숭이에서 확인된 NOAEL에서 임상 노출 대비 안전역이 확보되지 못하였으므로, 임상1상 안전성평가에 근거하여 임상 용량이 설정된 것으로 사료됨.
- 유전독성시험에서 MT-6548은 AMES 음성을 나타내었으며, 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상시험에서 구조적 이상이 관찰됨.
  - 염색체이상시험 결과에 추적시험으로 ICH 가이드라인에 따라 생체 내 소핵시험 및 코멧시험을 수행하였으며, 시험약에 의한 유전독성은 관찰되지 않음. 적합.
  - 랫드(2년) 및 형질전환 마우스(6개월)를 이용한 발암성시험에서 종양 발현빈도의 증가는 관찰되지 않음.

  ⇒랫드 발암성시험의 NOAEL 대비 신청 임상 1일 최고 권장용량의 안전역이 확보되지 못하였으나, ≥40mg/kg에서 관찰된 과도한 약리작용 때문에 [redacted] 설정되었으며 이는 타당함.
- 랫드 수태능시험에서 MT-6548은 암컷의 일반독성, 암수컷의 수태능 및 초기배 발생에 영향을 미치지 않아 [redacted]
  - 랫드 및 토끼의 배·태자 발생시험에서 기형 유발의 증거는 없었으나, 랫드 160mg/kg 투여군에서 태자 체중의 감소 및 골화부전이 관찰되어 배·태자 발생에 대한 [redacted]
  - 토끼의 배·태자 발생시험에서 50mg/kg에서 모체의 사망이 관찰되어 모체 일반독성에 대한 [redacted]
  - 랫드 출생전·후 발생 및 모체기능시험에서 80mg/kg 투여군 F1에서 체중감소가 관찰되어 생후 발육에 대한 [redacted], 기능발달 및 생식기능에 대한 [redacted] 로 결정됨.
  - 생식발생시험 태자 발생독성 관련 NOAEL 노출 대비 신청 최고 용량 임상 노출에 대한 안전역이 좁아 임부에 대한 안전조치가 필요한 것으로 사료됨.

  →'임부 및 수유부에 대한 투여' 항에 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하는 것으로 신청하였으나, 안전역이 좁아 임부 및 수유부 모두 투여금기에 반영하는 것이 타당함(시정).
- (→ADME 배설 항)수유 랫드에 방사능 표지 MT-6548을 투여한 결과, 시험물질이 유즙으로 이행되는 것이 확인되었으므로 수유부에 대한 적절한 조치 또한 필요한 것으로 사료됨.→임부 및 수유부 항에 안전성정보 반영하여 신청함.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 만성 신장병(CKD)은 신장애(단백뇨 등) 또는 사구체여과량이 60mL/min/1.73m^2 미만인 신기능 저하가 3개월 이상 지속되는 것으로 정의됨.
- 신성빈혈은 CKD의 대표적인 합병증으로 신장에서 헤모글로빈 수치의 저하에 맞춘 충분한 양의 에리스로포이에틴(EPO)이 생산되지 않음으로써 야기됨.
- MT-6548(Vadadustat)은 Akebia Therapeutics사(미국 메사추세츠주)에서 개발한 저산소의 유도인자 프롤린 수산화

효소(HIF-PH) 억제제임.

- 저산소유도인자(HIF, hypoxia inducible factor)는 산소 감수성 기능을 가진 전사인자이며, EPO 생산 및 철 조절에 관여함.
  - 정상 산소농도 하에서는 프롤린 수산화효소(PHD, prolyl hydroxylase domain)로 인해 HIF 경로를 통한 저산소 반응이 억제되지만, [redacted]
- HIF-PH 억제제는 PHD 활성 저해로 인한 HIF-α의 안정화를 통해 내인성 EPO의 생산을 촉진함과 동시에 철의 이용 효율을 높일 가능성이 있음.
- MT-6548은 인간 PHD에 대한 저해작용을 나타내었고, HIF-α의 단백 발현량을 증가시킴.
  - 정상 마우스에 반복경구투여 후 혈중 EPO 농도 증가 및 적혈구 조혈 촉진을 시사하는 혈액학적 파라미터의 상승이 확인됨.

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 CTD 2.6)

- MT-6548의 PHD에 대한 저해작용을 시험관 내 시험을 통해 평가하였으며, 배양세포를 이용하여 HIF-α 발현량, EPO 및 VEGF 분비에 대한 영향을 평가함.
- 정상 마우스 및 랫드를 이용하여 혈중 EPO 농도 증가 및 적혈구 조혈항진 작용을 평가함.

5.2 효력시험 (CTD 4.2.1.1)

5.2.1. 생체 외 시험

5.2.1.1 인간 PHD1, PHD2 및 PHD3 저해작용

- [redacted]

5.2.1.2 MT-6548 *O*-글루크론산 포합체의 인간 PHD2의 저해작용

- [redacted]

5.2.1.3 Hep3B 및 HUVEC에서의 HIF-1α 및 HIF-2α 단백 발현에 대한 작용, EPO 및 VEGF 분비에 대한 작용

- [redacted]
- [redacted]

5.2.2. 생체 내 시험

5.2.2.1 단회 및 4일 반복투여에 의한 망상적혈구 비율 증가 작용

- [redacted]
  - [redacted]

- 정상 마우스에 MT-6548 270mg/kg를 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회로 분할하여 단일 및 4일 반복경구투여한 후 망상적혈구 비율 및 비장 중량비에 미치는 영향을 평가함.

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

5.2.2.2 7일 반복투여에 의한 적혈구 조혈항진작용

- [redacted]

  - [redacted]

5.2.2.3 28일 반복투여에 의한 적혈구 조혈항진작용

- CByB6F1 마우스에 MT-6548을 28일간 반복투여(25, 100mg/kg, qd)한 결과, 100mg/kg에서 암수 모두 대조군 대비 적혈구 수, Hb, Hct, MCV, MCH 및 RDW가 유의미하게 증가함.

Table 2.6.2.2-9 Effect in stimulating erythropoiesis after 28 days of repeated oral doses in normal male mice

Group / Sex		RBC $10^6/\mu L$	HGB g/dL	HCT %	MCV fL(μm^3)	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %
1M	Mean	9.24	14.2	43.5	47.1	15.4	32.7	12.8
	SD	0.53	0.6	2.5	0.5	0.5	1.0	0.2
	N	4	4	4	4	4	4	4
2M	Mean	9.02	14.6	45.3	47.1	15.2	32.3	12.7
	SD	0.34	0.4	1.3	0.8	0.2	0.4	0.2
	N	4	4	4	4	4	4	4
	%Diff G1	4.17	2.8	4.1	0.0	-1.1	-1.2	-0.6
3M	Mean	12.87c	21.4c	67.4c	52.4c	16.7c	31.8	16.9c
	SD	0.67	0.8	2.8	0.8	0.3	0.1	0.2
	N	4	4	4	4	4	4	4
	%Diff G1	39.35	50.4	54.8	11.1	8.3	-2.6	32.1

Table 2.6.2.2-10 Effect in stimulating erythropoiesis after 28 days of repeated oral doses in normal female mice

Group / Sex		RBC $10^6/\mu L$	HGB g/dL	HCT %	MCV fL(μm^3)	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %
1F	Mean	9.32	14.4	44.5	47.8	15.4	32.3	13.7
	SD	0.20	0.4	0.6	0.4	0.2	0.5	0.1
	N	4	4	4	4	4	4	4
2F	Mean	9.11	14.5	44.3	48.7	15.9d	32.7	13.8
	SD	0.20	0.2	0.4	0.8	0.3	0.2	0.6
	N	4	4	4	4	4	4	4
	%Diff G1	-2.25	1.0	-0.4	1.9	3.4	1.3	1.1
3F	Mean	11.83f	20.8f	64.4f	54.5f	17.5f	32.2	17.3a
	SD	0.34	0.4	1.2	0.9	0.3	0.3	0.6
	N	4	4	4	4	4	4	4
	%Diff G1	26.88	44.6	44.0	14.2	13.6	-0.2	26.3

5.2.2.4 단회 경구투여에 의한 혈중 EPO 및 VEGF 농도 증가 작용

- 정상 랫드에서 MT-6548 단회 경구투여의 혈중 EPO 및 VEGF 농도에 미치는 영향을 평가한 결과, 모든 용량(50 및 150mg/kg)에서 6시간째 정점으로 EPO 농도를 상승시키며 VEGF 농도 변화는 검출되지 않음.

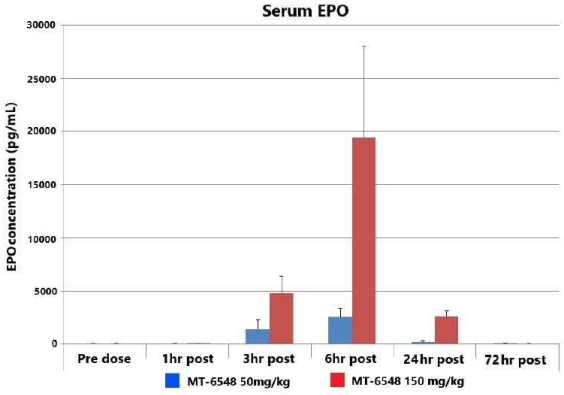


Figure 2.6.2.2-3 Blood EPO concentrations after single oral doses of MT-6548 in normal rats

5.2.2.5 8일 반복 경구투여에 의한 적혈구 조혈항진작용

- 정상 랫드에서 MT-6548 8일 반복투여시 적혈구 수 투여 전 대비 변화율 31.6%, Hb 32.8%, Hct 43.6%, RDW 31.2% 및 망상적혈구 42.1% 증가하였으며, 병리조직학적 검사에서 간에서의 간에서의 골수외 조혈 항진이 확인됨.

5.2.2.6 14일 반복 경구투여에 의한 혈중 EPO, VEGF 농도 및 적혈구 조혈항진작용

- 정상 랫드에서 MT-6548 14일 반복투여시 모든 용량(30, 90mg/kg)에서 EPO 농도는 증가하였으며, 1일차 대비 7일차 및 14일차에 저하되는 경향을 나타냄. VEGF에 대한 영향 없음.
  - 90mg/kg에서 대조군 대비 14일 또는 15일차에 적혈구수, Hb, Hct, MCV, RDW 및 망상적혈구수가 유의미하게 증가하였으며, 30mg/kg에서는 Hb 값만 유의미하게 증가함.

Table 2.6.2.2-12 Blood EPO concentration after 14 days of repeated oral doses of MT-6548 in normal rats

Day	Post Dose (hour)	Dose (mg/kg)	Mean (pg/mL)	SD (pg/mL)	%Diff Control [a]
1	3	0	56.483	11.428	-
		30	140.013	11.217	148
		90	2447.267	738.634	4233
	6	0	50.430	8.380	-
		30	265.307	36.952	426
		90	9265.003	2086.041	18272
	12	0	65.963	9.635	-
		30	119.977	22.368	82
		90	9633.127	5119.270	14504
	24	0	91.270	27.469	-
		30	54.330	12.511	-40
		90	1520.093	319.638	1565
7	6	0	43.353	4.083	-
		30	85.050	20.248	96
		90	4590.983	3487.940	10490
	12	0	28.827	2.802	-
		30	56.850	20.331	97
		90	266.177	86.797	823
14	3	0	34.810	5.593	-
		30	144.163	109.775	314
		90	1375.163	955.837	3850
	6	0	40.197	4.637	-
		30	145.410	48.932	262
		90	1671.973	906.702	4059
	12	0	24.510	5.691	-
		30	37.590	4.186	53
		90	225.007	67.348	818
	24	0	48.107	16.948	-
		30	15.033	8.718	-69
		90	36.270	12.296	-25

Table 2.6.2.2-13 Hematological parameters after 14 days of repeated oral doses of MT-6548 in normal rats

	Dose (mg/kg)	Mean	SD	%Diff Control [a]
RBC	0	7.453	0.233	-
(10^6/μL)	30	7.718	0.497	3.563
	90	8.793 [c]	0.638	17.984
Hb	0	14.87	0.66	-
(g/dL)	30	15.75 [b]	0.70	5.94
	90	19.85 [c]	1.09	33.55
Hct	0	43.58	1.37	-
(%)	30	45.63	2.04	4.70
	90	59.18 [c]	3.92	35.79
MCV	0	58.48	0.96	-
(fL)	30	59.21	1.67	1.26
	90	67.42 [c]	3.52	15.29
MCH	0	19.95	0.49	-
(pg)	30	20.44	0.72	2.46
	90	22.65 [c]	0.99	13.56
MCHC	0	34.11	0.72	-
(g/dL)	30	34.51	0.54	1.18
	90	33.60	0.77	-1.49
RDW	0	14.10	0.88	-
(%)	30	14.30	0.51	1.42
	90	19.21 [c]	1.43	36.23
PLT	0	1170.4	147.7	-
(10^3/μL)	30	1049.8	126.3	-10.3
	90	846.3 [c]	117.6	-27.7
Ret	0	313.61	36.78	-
(10^9/μL)	30	308.40	84.37	-1.66
	90	706.17 [d]	117.66	125.18

5.2.3. 2차 약력학시험

- MT-6548의 비특이적 작용을 평가하기 위하여, 112종의 수용체 및 42종의 효소에 대한 영향을 평가한 결과, pBZD(peripheral benzodiazepine)에 대한 리간드 결합을 10 μmol/L의 농도로 70% 저해시켰으며, ACE(angiotensin converting enzyme) 및 CAMK2α에 대하여 각각 60% 및 -89% 저해작용을 나타냄. (ACE에 대해서는 MT-6548 자체가 측정계에 영향을 미쳤을 가능성도 시사됨)
  - MT-6548의 중추신경계로 이행도가 낮다는 점, FOB 시험에서 일반상태 및 행동관찰 독성시험에서 행동소견이 확인되지 않아 CAMK2*α에 대한 추가 평가는 실시하지 않음.
    *calcium/calmodulin-dependent protein kinase: CAMKII accounts for 1~2% of all proteins in brain, and has 28 different isoforms.
  - 농도의존성을 평가한 결과 MT-6548 300 μmol/L까지 pBZD에 대해 작용하지 않았으나, ACE에 대하여 농도의존적 저해작용을 나타내었으며 IC_{50} 값은 72 μmol/L로 산출됨.
- 랫드 폐동맥압에 대한 작용 평가
  - MT-6548 29일 반복투여하고 텔레메트리 측정을 통해 폐동맥압에 대한 영향을 평가한 결과, 30mg/kg에서 폐동맥압 및 심박수에 영향을 미치지 않았으나, 90mg/kg에서 대조군 대비 15일차에 수축기 및 평균 폐동맥압의 유의미한 증가, 27일차에 수축기, 확장기 및 평균 폐동맥압의 유의미한 증가(대조군 대비 최대 각각 82, 167 및 79%)가 확인됨.
  - 투여 1, 15 및 27일차에 심박수의 유의미한 증가(대조군 대비 최대 각각 11, 9.3 및 14% 증가)가 관찰됨.
  - 30 및 90mg/kg 투여시 적혈구계 파라미터의 증가가 관찰됨.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- MT-6548는 각성 랫드 및 원숭이를 이용한 심혈관계에 대한 영향 평가 원격측정시험에서 각각 최저 용량 이상에서 심박수 증가 또는 혈압 저하를 나타내었으며, 각성 랫드 호흡기계 평가 360mg/kg에서 투여 8~9시간 후에 1회 호흡량 및 분당 호흡량을 증가시켰으나 호흡수에는 영향이 없음.
- 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	

중추신경계	기능관찰종합평가 (FOB)	랫드	po	120, 180, 360mg/kg	모든 투여군에서 8시간 후 배변량 감소가 나타남	○	[redacted]
순환기계	in vitro (HERG assay)	hERG HEK293세포		최대 284.4 μM	저해율은 23% 일정한 수준	○	[redacted]
	in vivo (telemetry)	랫드	po	120, 180, 360mg/kg	≥180mg/kg에서 혈압저하 체온저하, 모든 용량군에서 심박수 증가 관찰	○	[redacted]
	in vivo (telemetry)	개	po	60, 120, 360mg/kg	심박수 증가가 투여량 증가에 따라 연장되었다가 17시간 후에는 회복됨 모든 용량에서 일과성 혈압저하가 관찰됨	○	[redacted]
호흡기계	in vivo	랫드	po	120, 180, 360mg/kg	360mg/kg에서 1회 호흡량 및 분당 호흡량의 유의미한 증가 관찰	○	[redacted]
신장	in vivo	랫드	po	120, 180, 360mg/kg	영향 없음	○	[redacted]

5.3.1 중추신경계에 대한 영향

- 수컷 랫드를 이용하여 MT-6548(120, 180, 360mg/kg) 단회투여 후 FOB 일반증상 및 행동을 관찰한 결과, 어느 용량에서도 평가 파라미터에 영향을 미치지 않았으나, 모든 투여군에서 투여 8시간 후에 배변량 감소가 나타남(대조군 대비 각각 44, 59, 68%).

5.3.2 심혈관계에 대한 영향

- hERG HEK293 세포를 이용하여 MT-6548(9.5, 28.4, 94.8, 284.4 μmol/L)이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, 모든 농도에서 hERG 전류를 저해하였으나, 농도 의존성은 명확하지 않고 저해율은 23% 일정한 수준에 도달함.
- 각성 랫드를 이용하여 MT-6548(120, 180, 360mg/kg) 단회투여의 심혈관계 영향을 평가한 결과, 180 및 360mg/kg에서 투여 3~6시간 후에 대조군 대비 8~15% 혈압 저하가 나타났으며, 모든 용량군에서 투여 1.5~8시간 후에 대조군 대비 9~23% 심박수 증가가 관찰됨.
  - 체온의 경우 180mg/kg에서 투여 2.25~3.25시간 후에, 360mg/kg에서 투여 2.25~6시간 후에 각각 유의미한 저하가 확인됨.
- 각성 개를 이용하여 MT-6548(60, 120, 360mg/kg) 단회투여의 영향을 평가한 결과, 저용량군부터 심박수 증가와 혈압의 저하가 나타남.
  - 심박수 증가는 명확한 용량 의존성을 나타내지 않았으나, 작용 지속시간이 투여량 증가에 따라 연장되었으며, 고용량 투여 17시간 후에는 대조군과 유사한 정도로 회복됨.
  - 혈압의 경우, 60mg/kg 투여 2.5~5시간 후에 기저치 대비 13.4~23.3% 저하, 120mg/kg 투여 2.5~3.5시간 후에 11.8~18.3% 저하되었고 그 후에는 대조군과 유사한 정도로 회복됨.
  - 360mg/kg 투여 2.5~3.5시간 후에 22.4~23.95% 감소하였으며 투여 8시간 후에도 약 20% 감소됨.

5.3.3 호흡기계에 대한 영향

- 각성 수컷 랫드에 MT-6548(120, 180, 360mg/kg) 단회투여의 영향을 평가한 결과, 360mg/kg 투여 8~9시간 후에 1회 호흡량 및 분당 호흡량의 유의미한 증가(대조군 대비 각각 52 및 19%)가 확인되었으며, 호흡수에는 변화가 확인되지 않음.

5.3.4 신장/비뇨기계에 미치는 영향

- 수컷 랫드에 MT-6548(120, 180, 360mg/kg) 단회투여의 영향을 평가한 결과, 최고 용량 투여군까지 모든 항목에서 변화는 확인되지 않음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- MT-6548는 경구 생체이용률이 우수하며, 경구투여 후 주로 소변과 변으로 배설되고, 주요 대사체는 글루쿠론산 포합체임.
- MT-6548는 CYP2C8을 IC_{50} 25.1㎛ol/L로 저해하고, CYP2B6 mRNA 발현을 유도하며, BCRP의 기질이며, OAT1 및 OAT3의 억제제로 확인됨.

5.4.1. 흡수

- 랫드 및 개에 MT-6548을 단회 경구투여 후 혈장 중 MT-6548 농도는 각각 0.5~2시간 및 0.4~0.5시간에 C_{max}에 도달하였고, 반감기는 1.1~2.3시간 및 3.2~4.2시간으로 나타남.
  - 경구투여의 생체이용률을 산출하였으며, 각각 75~117% 및 93~154%로 확인됨.
- 랫드에 MT-6548을 6개월간 반복투여하였을 때, C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}last}$는 암수 모두 투여량에 따라 증가하거나 용량비보다 약간 낮게 증가함.
- 개에 MT-6548을 9개월간 반복투여하였을 때 암수 모두 거의 투여량에 따라 증가하거나 용량비보다 더 높게 증가함.
- Caco-2 세포를 사용한 막투과성 시험에서 MT-6548은 높은 막투과성을 나타냄.

5.4.2 분포

- ^{14}C-MT-6548 60mg/kg을 랫드에 경구투여하였을 때, 모든 조직 중 방사능 농도는 투여 후 2시간에서 가장 높았으며, 이후 혈장 중 방사능 농도의 소실과 함께 신속하게 감소하여 반감기는 2.3~6.7시간으로 나타남.
  - 안구 중 방사능 농도는 투여 후 4시간 동안 가장 높았고, 기타 조직 중 방사능 농도는 투여 후 2시간 동안 가장 높게 나타남.
  - 고환 및 부신의 조직 중 방사능 농도는 투여 후 2시간 동안 가장 높았고, 반감기는 19.5 또는 14.9시간에서 다소 완만하게 소실됨.
  - 그 밖의 조직에서는 혈장 중 방사능 농도의 소실과 함께 신속하게 감소하여 반감기는 3.8~8.3시간임.
- 임신 랫드에 ^{14}C-MT-6548을 단회 경구투여하였을 때, 투여 1시간 및 8시간 후 모체의 간, 신피질 및 신수질의 방사능 농도는 혈액보다 높았고, 태자를 포함한 기타 조직의 방사능 농도는 모체 혈액보다 낮았으나, 태자에서 방사능이 검출되었으므로 MT-6548 또는 대사물이 태자로 이행됨.
- 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 사람의 시험관내 혈장단백결합률은 각각 93.2~96.6%, 96.4%~99.2%, 98.1%~99.3%, 95.6%~98.2%, 99.5%~99.8%로 나타남.
  - MT-6548의 O-글루쿠론산 포합체에서 사람의 시험관내 혈장단백결합률은 86.5%~87.8%임.

Table 2.6.4.4–3 *In vitro* plasma protein binding rates of MT-6548 in animals and humans

Species	Plasma protein binding (%)				
	MT-6548 (μg/mL)				
	3	10	30	100	300
Mice	96.5 ± 0.1	96.6 ± 0.1	95.7 ± 0.2	95.1 ± 0.1	93.2 ± 0.6
Rats	99.1 ± 0.1	99.2 ± 0.0	99.1 ± 0.0	98.6 ± 0.1	96.4 ± 0.3
Rabbits	99.3 ± 0.1	99.3 ± 0.1	99.2 ± 0.1	98.9 ± 0.0	98.1 ± 0.1
Dogs	98.2 ± 0.1	98.2 ± 0.1	98.1 ± 0.2	97.2 ± 0.1	95.6 ± 0.2
Humans	99.8 ± 0.0	99.8 ± 0.0	99.8 ± 0.0	99.7 ± 0.0	99.5 ± 0.1

Table 2.6.4.4–4 *In vitro* plasma protein binding rate of O-glucuronide conjugate of MT-6548 in humans

Species	Plasma protein binding (%)			
	O-glucuronide conjugate of MT-6548 (μg/mL)			
	5	15	50	100
Humans	87.8 ± 1.4	87.1 ± 0.8	87.1 ± 0.8	86.5 ± 1.4

- 랫드 및 개에 ^{14}C-MT-6548을 단회 경구투여하였을 때, 방사능의 혈액/혈장 농도비는 모두 1 이하로 혈구로의 이행성은 낮은 것으로 나타남.

5.4.3 대사

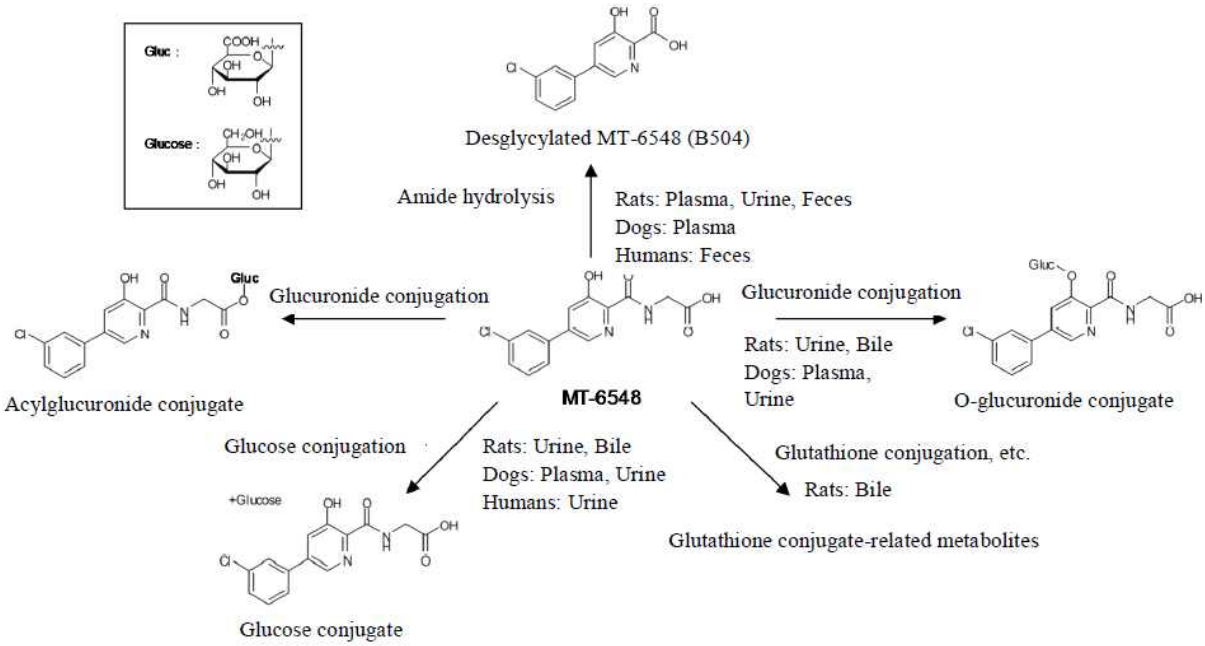
5.4.3.1 in vivo 대사

- ^{14}C-MT-6548(50mg/kg) 투여 후 1, 4, 8시간째 랫드의 혈장에서 주로 MT-6548이 검출되었으며(79.1~94.5%), 투여 8시간째 혈장에서 B504가 검출됨(9.6~11.6%).
  - MT-6548의 *O*-글루쿠론산 포합체가 2.3~4.6% 소변으로 배출되었으며, B504는 대변으로 10.3~14.2%가 배설됨.
  - 소변 및 대변으로의 MT-6548 배설률은 각각 0.9~2.6% 및 13.1~19.3%으로 나타남.

Table 2.6.4.5–1 Excretion rate of parent compound and metabolites after single oral doses of [^{14}C]-labeled MT-6548

MT-6548 and metabolites	Excretion rate (%)					
	Urine (0 to 24 h)		Feces (0 to 72 h)		Bile (0 to 24 h)	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females
MT-6548	0.9	2.6	19.3	13.1	4.0	3.2
O-glucuronide conjugate of MT-6548	4.6	2.3	ND	ND	26.7	22.6
B504	0.4	0.3	10.3	14.2	ND	ND
GSH conjugate and related metabolites	ND	ND	6.2	7.1	32.0	38.5

ND: below detection limit; Mean, n=3 males/females each; GSH: Glutathione



- 절식 랫드에 MT-6548 80mg/kg 단회투여하였을 때, 랫드 혈장 중 MT-6548의 $AUC_{0\text{-last}}$에 대한 *O*-글루쿠론산 포합체

및 아실글루쿠론산 포합체의 비율은 각각 4.29% 및 0.09%로 나타남.

- 절식 개에 ^{14}C-MT-6548(50mg/kg) 단회 경구투여 1, 4, 8시간 후의 혈장에서는 주로 MT-6548이 검출되었으며(47.9~91.2%), 가장 많이 검출된 대사물은 투여 4시간 후 *O*-글루쿠론산 포합체(7.1~11.7%)였으며, 투여 8시간 후에는 B504(18.1~38.0%)로 나타남.
  - 소변 중에 투여 24시간 후까지 *O*-글루쿠론산 포합체가 7.5~11.3%, 글루코오스 포합체로 2.9~3.0%, MT-6548은 0.5% 미만으로 검출됨.
  - 대변 중에 투여 48시간 후까지 MT-6548가 67.1~71.2% 배설됨.

Table 2.6.4.5–5 Excretion rate of parent compound and metabolites after single oral doses of [^{14}C]-labeled MT-6548 in dogs

MT-6548 and metabolites	Excretion rate (%)			
	Urine (0 to 24 h)		Feces (0 to 48 h)	
	Males	Females	Males	Females
MT-6548	0.4	ND	71.2	67.1
O-glucuronide conjugate of MT-6548	7.5	11.3	ND	ND
Glucose conjugate of MT-6548	3.0	2.9	ND	ND

ND: below detection limit; Mean, n=3 males/females each

5.4.3.2 in vitro 대사

- MT-6548(1 μmol/L)을 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람의 간 마이크로솜과 배양시킨 결과, MT-6548의 잔존율은 각각 92%, 98%, 101%, 106% 및 102%로 현저한 기질 감소는 확인되지 않음.
- MT-6548(10 μmol/L)을 UDPGA 존재하에 인간 소장, 신장 및 간 마이크로솜과 배양시킨 결과, 간 및 신장 마이크로솜에서는 MT-6548의 *O*-글루쿠론산 포합체가 검출되었고, 소장 마이크로솜에서는 아실글루쿠론산 포합체로 생각되는 피크가 검출됨.
- MT-6548의 *O*-글루쿠론산 포합체는 UGT1A1, 1A7, 1A8 및 1A9에 의해, 아실글루쿠론산 포합체는 UGT1A1 및 2B7에 의해 생성되는 것이 확인됨.

5.4.4 배설

- 랫드에 ^{14}C-MT-6548(50mg/kg) 단회 경구투여하였을 때, 투여 168시간 후까지 소변 및 대변으로 누적 배출률은 수컷에서 각각 투여 방사능의 12.3% 및 86.1%, 암컷에서 각각 12.0% 및 86.6%로 나타남.
- 개의 경우 수컷에서 각각 투여 방사능의 14.6% 및 84.1%, 암컷에서 각각 18.8% 및 79.6%로 나타남.
- 모든 동물 종에서 MT-6548 및 그 대사물의 주요 배설 경로는 대변이었고, 성별 차이는 확인되지 않음.
- bile duct cannulated 랫드에 절식하에 ^{14}C-MT-6548(50mg/kg) 단회 경구투여하였을 때, 투여 72시간 후까지 담즙, 소변 및 대변으로 누적 배출률은 수컷에서 각각 투여 방사능의 80.4%, 13.8% 및 4.5%, 암컷에서 82.9%, 8.5% 및 6.2%로 나타남.
  - 담즙과 소변으로 배출된 방사능의 합으로 보아 총 투여량의 91.4~94.1%가 소화관에서 흡수되는 것으로 추정됨.
  - 상기 담즙 시료를 다른 bile duct cannulated 랫드 십이지장 내에 투여한 결과, 담즙, 소변 및 대변 중으로의 누적 배출률은 수컷에서 각각 투여 방사능의 17.4%, 5.6%, 76.1%, 암컷에서 각각 17.3%, 5.4%, 76.4%로, 담즙과 소변으로 배출된 방사능의 합으로 보아 총 투여 방사능의 23%가 소화관에서 재흡수되는 것으로 추정됨.
- 랫드에서 MT-6548 및 그 대사물의 주된 배설 경로는 담즙을 통한 대변이며, 일부는 재흡수되어 장간 순환하는 것을 시사함.
- 비금식 하에 분만 후 11일째 되는 랫드에 ^{14}C-MT-6548(50mg/kg) 단회 경구투여한 결과, 혈장 중 방사능 농도는 투여 1시간 후 C_{max}(96,029ng eq./mL)에 도달하였으며, 투여 24시간 후 957ng eq./mL까지 감소함.
  - 유즙의 방사능 농도는 투여 4시간 후 C_{max}(212,549ng eq./mL)에 도달하였으며, 투여 24시간 후 6,425ng eq./mL

까지 감소함.

- 수유 랫드의 혈장 중 방사능 농도에 대한 유즙 중 방사능 농도비는 투여 8시간 후 14.49로 최대치를 나타내었으며, $AUC_{0\text{-last}}$의 유즙/모체 혈장비는 6.13임.

Table 2.6.4.6–3 Excretion in milk after single oral doses of [^{14}C]-labeled MT-6548 in lactating rats

	Radioactivity concentration (ng eq./mL)		Milk/maternal plasma concentration ratio
Time	Milk	Maternal plasma	
1 h	108411 ± 18975	96029 ± 12759	1.13 ± 0.18
4 h	212594 ± 31041	22905 ± 3999	9.63 ± 3.18
8 h	118584 ± 26212	8684 ± 1927	14.49 ± 5.66
24 h	6425 ± 4047	957 ± 564	7.15 ± 2.28
PK Parameters:	Milk	Maternal plasma	Milk/maternal plasma ratio
C_{max}(ng eq./mL)	212594 ± 31041	96029 ± 12759	–
t_{max} (h)	4.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	–
$AUC_{0\text{-last}}$(ng eq.·h/mL)	2198135 ± 316480	366725 ± 46263	6.13 ± 1.54

Mean±S.D, n=3; –: Not calculated

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5의 대사활성에 미치는 MT-6548의 저해작용을 평가한 결과, CYP2B6, CYP2C8 및 CYP2C9에 대한 가역적 저해 Ki 값은 각각 110 μmol/L, 25.1 μmol/L 및 48.6 μmol/L로 산출됨.

Table 2.6.4.7–1 IC_{50} values and K_i values of MT-6548 for cytochromes P450 in human liver microsomes

Isozymes	Substrate	IC_{50} value (μmol/L)	K_i value (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin	344	–
CYP2B6	Bupropion	129	110
CYP2C8	Amodiaquine	42.7	25.1
CYP2C9	Diclofenac	119	48.6
CYP2C19	S-Mephenytoin	459	–
CYP2D6	Bufuralol	580	–
CYP3A4/5	Testosterone	861	–
CYP3A4/5	Midazolam	764	–

–: Not done; Mean, n=3

- MT-6548의 TDI를 평가한 결과, CYP2B6 및 CYP3A4/5(기질: 테스토스테론 및 미다졸람) 활성 잔존율은 1300 μmol/L에서 NADPH 비존재 하에 비해 NADPH 존재 하에서 각각 17.3%, 14.6% 및 16.7% 감소함.
- CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4/5에 대한 MT-6548(1.12~130 μmol/L)의 유도능을 평가한 결과, CYP1A2의 mRNA 발현량 및 대사활성, CYP3A4 mRNA 발현량 및 CYP3A4/5 대사활성의 상승배율은 2배 미만 또는 양성 대조군의 20% 미만으로 나타남.
  - CYP2B6 mRNA 발현량 증가 배율은 최대치에서 4.19, 14.6 및 7.98 배였으며, CYP2B6 대사활성의 상승 배율은 최대치에서 2.23, 2.47 및 1.61배로 나타남.
- UGT(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7)의 대사활성에 미치는 MT-6548(0.4~400 μg/mL)의 저해작용을 평가한 결과, UGT1A1에 대한 IC_{50} 값은 110 μg/mL(358.7 μmol/L)으로 나타남.
  - UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7에 대한 IC_{50} 값은 어느 분자종에서나 >400 μg/mL (1304 μmol/L)으로 나타남.
- UGT1A1에 대한 MT-6548(1.12~130 μmol/L)의 유도능을 평가한 결과, UGT1A1 mRNA 발현량 증가 배율은 최대 농도의 130 μmol/L로 최대인 1.68, 5.48 및 2.43배를 나타냄.
  - UGT1A1 대사활성의 상승 배율은 최대 1.18, 0.870 및 0.892배로 관찰됨.
- MT-6548의 *O*-글루쿠론산 포합체는 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 및 UGT1A9에 대한 저해제가 아님(IC_{50} 값은 >600 μmol/L).

- P-gp 발현 LLC-PK1 세포 단층막을 이용하여 P-gp 저해제 존재 유무에 따른 MT-6548의 efflux ratio를 측정하여 P-gp의 기질 여부를 평가한 결과, MT-6548은 P-gp의 기질이 아님.
- BCRP 발현 MDCKⅡ 세포 단층막을 이용하여 MT-6548(1~50㎍/mL)의 BCRP 기질 여부를 평가한 결과, MT-6548은 BCRP의 기질임.
- P-gp, BCRP 및 BSEP에 대한 MT-6548의 저해능을 평가 한 결과, BCRP에 대한 IC_{50} 값은 10.4㎍/mL으로 나타났으나, BSEP는 저해하지 않았으며, P-gp에 대하여 최고 농도에서 26.8%의 저해만 나타냄.
- *O*-글루쿠론산 포합체는 MRP2의 기질이며, P-gp 및 BCRP를 저해하지 않음.
- MT-6548은 5㎍/mL에서 OATP1B1의 기질일 가능성이 시사되었으며, OATP1B3의 기질은 아닌 것으로 여겨짐.
  - MT-6548(1㎍/mL)은 OAT1 및 OAT3의 기질임이 시사되었으나, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질은 아니라고 간주됨.
- MT-6548의 O-글루쿠론산 포합체는 OATP1B1의 기질은 아니나 OATP1B3의 기질임이 시사됨.
  - OAT3의 OAT1, MATE1 및 MATE2-K에 대해서는 기질이 아닌 것으로 간주됨.
- OATP1B1, OAT1 및 OAT3에 대하여 MT-6548은 농도 의존적인 저해를 나타내었으며, IC_{50} 값은 각각 4.02, 3.76 및 0.336㎍/mL로 나타남.
  - 한편 OATP1B3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K 발현세포에서의 전형적 기질의 흡수에 대해서는 평가한 최대 농도까지 50% 이상의 명확한 저해가 확인되지 않음.
- OAT1 및 OAT3 대하여 O-글루쿠론산 포합체는 농도 의존적인 저해를 보였으며, IC_{50} 값은 각각 5.93 및 9.10㎍/mL 산출됨.
  - OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K에 대해서는 평가한 최대 농도까지 50% 이상의 명확한 저해가 확인되지 않음.

5.5. 약리작용에 대한 심사자 의견

- MT-6548은 PHD에 대해 최대 7.63nmol/L의 IC_{50} 값을 가지며, 주요 대사체 O-글루쿠론산 포합체는 PHD2에 대하여 IC_{50} 2.31㎛ol/L로 MT-6548에 비해 약 195배 약한 것으로 관찰됨.
- 생체 내에서 MT-6548의 효력은 정상 동물을 대상으로 평가되었으며, 마우스 100mg/kg에서 적혈구계 파라미터의 증가, 랫드 90mg/kg(14일 반복투여)에서 EPO 농도 및 적혈구계 파라미터를 유의하게 증가시키는 것으로 관찰됨.
  - 랫드 90mg/kg 노출 대비 신청 사람 최고 용량 1일 600mg 노출은 C_{max} 기준 90~119% AUC 기준 63~82%에 해당되어 임상에서 MT-6548의 효과가 발현될 것으로 예상됨.
- 2차 효력시험에서 MT-6548은 ACE 효소를 저해하는 것으로 나타났으며, IC_{50} 값은 72㎛ol/L임.

⇒MT-6548(MW 306.7)의 임상 최고 용량 노출 C_{max} free 0.254㎍/mL 기준 87배의 안전역을 가지므로 ACE 효소 저해제로서 약리작용은 임상에서 예상되지 않음.

⇒랫드 및 개 안전성약리시험에서 나타난 혈압저하는 ACE에 대한 MT-6548의 저해작용에 의해 발생한 것으로 추정됨.

- 랫드에 MT-6548을 28일간 반복투여시 90mg/kg에서 유의한 폐동맥압 상승이 나타났으며, 이는 임상 최고 용량 투여시 총 노출비로는 안전역이 확보되지 않았으나 임상에서 활성대조군 대비 유의한 변화는 관찰되지 않음.
  - 사람 EPO 유전자를 삽입한 마우스에서 대조 동물 대비 52.3%의 Hct 값 증가 및 56% 폐동맥압 상승이 인정되었으나, 우심실 비대나 폐동맥의 리모델링은 확인되지 않은 보고*가 있음.

    *Hasegawa J et al. Altered pulmonary vascular reactivity in mice with excessive erythrocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7): 829-35.
  - (통합 글로벌 제3상 CKD집단) 바다두스타트 투여군 2.4%, 다베포에틴α 투여군 2.6%에서 폐고혈압이 보고되었다(상대적 위험[95% CI], 바다두스타트/다베포에틴α: 0.916 [0.6873, 1.2208]). 가장 흔한 PT는 폐고혈압이었다(바다

두스타트 및 다베포에틴α 투여군의 1.6% 및 1.9%). (CTD 2.7.4.1.1)

- 안전성 약리시험에서 MT-6548은 중추신경계(랫드 최대 360mg/kg) 및 신장(랫드 최대 360mg/kg)에 영향을 미치지 않았으나, 심혈관계에 대한 평가 랫드 및 개에서 혈압 저하, 심박수 증가 등이 관찰되었으나, 임상에서 관련하여 특이사항 관찰되지 않음.

  - 개를 대상으로 한 심전도에서 P-QRS-T파 형태 및 약물 유발성 QTc 변화는 관찰되지 않음.

  ⇒활력징후(SBP, DBP 및 심박수) 평가에서 기저치로부터의 평균 변화는 대체로 작았으며, 바다두스타트 및 다베포에틴α 투여군 간에 유사하게 나타남(CTD 2.7.4.1.1).
- MT-6548의 경구투여 생체이용률은 랫드 및 개에서 각각 75~117% 및 93~154%로 매우 높게 나타났으며, 식이영향 평가는 실시되지 않음.
- 개에 방사능 표지된 MT-6548을 투여하였을 경우, 투여 2시간째 간 및 신장에서 방사능 농도가 높게 관찰되었으며, 반감기는 각각 6.1 및 4.8시간으로 나타남.

  - 고환에서 방사능의 반감기(19.5시간)가 가장 길게 나타났으나, 반복투여독성시험에서 고환의 영향은 관찰되지 않음.
- 개에서 MT-6548의 배설 경로는 소변으로 14.6~18.8%, 대변으로 79.6~84.1%로 나타났으며, 담즙 배설을 통해 장간 재흡수됨.
- MT-6548의 사람 혈장단백결합율은 99.5~99.8%로 높게 나타났으며, 혈구이행률은 낮고, 임신 및 수유 랫드를 이용한 분포시험에서 MT-6548은 모유로 이동되며 태자의 조직 및 혈장에서 검출됨.

  ⇒수유부에 대한 안전성 조치가 필요한 것으로 판단됨. 사용상의 주의사항 '임부 및 수유부에 대한 투여' 항에 해당 안전성정보가 반영되었으며, 생식발생독성에 근거하여 임부 및 수유부를 투여금기에 반영함.
- 사람 간 마이크로솜을 이용한 대사 안정성 시험에서 MT-6548은 CYP에 의해 대사되지 않고, 주요 대사체는 글루쿠론산 포합체인 것으로 나타나 독성학적 우려는 없을 것으로 예상됨.
- 신청 최고용량 600mg 임상 노출 $AUC_{0-\tau}$ 624 μg·h/mL(free 1.872 μg·h/mL) 및 C_{max} 84.8 μg/mL (free 0.254 μg/mL) 중 C_{max} free 값을 기준으로 할 경우, 임상에서 MT-6548이 OAT3를 저해할 가능성이 있으므로 OAT3 기질(furosemide 등)과 임상 DDI 시험 여부 확인이 필요함.

  ⇒AKB-6548-CI-0031 시험에서 푸로세미드와 병용시 MT-6548이 푸로세미드의 노출을 증가시킴.
- MT-6548은 OAT1 및 OAT3의 기질임이 시사되었으므로 해당 저해제(probenecid 등)와 임상 DDI 시험 여부 확인 필요함.

  ⇒AKB-6548-CI-0029 시험에서 프로베네시드와 병용시 프로베네시드가 MT-6548의 노출(AUC)을 증가시킴.
- MT-6548(1~50 μg/mL)은 BCRP의 기질일 가능성이 있으므로, BCRP 저해제(cyclosporine A)와의 임상 DDI 시험 여부 확인 필요함.

  ⇒AKB-6548-CI-0029 시험에서 사이클로스포린A와 병용시 MT-6548의 노출은 크게 변하지 않는 것으로 나타남.
- MT-6548은 농도 의존적으로 BCRP를 저해(IC50: 10.4 μg/mL)하는 것으로 나타났으나 산출된 IC50 값은 임상 최대 노출 Cmax free 값에 비해 약 41배 안전역을 갖고 있음.

  ⇒AKB-6548-CI-0030 임상시험에서 BCRP 기질(로수바스타틴, 설파살라진 등)과의 MT-6548 병용투여가 로수바스타틴 및 설파살라진 노출을 증가시키는 것으로 나타남.
- 로수바스타틴은 OATP1B1의 기질이기도 하므로 다른 OATP1B1 기질(프라바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴)에 대한 MT-6548 DDI 시험도 수행하였으며, 프라바스타틴의 경우 AUC는 유사하게 나타났으나, C_{max}는 30% 감소함.

  - 아토르바스타틴의 경우 C_{max}는 유사하였으며, AUC의 경우 약 40% 증가함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서(일본)
- 한국 시험대상자를 포함한 3상 임상시험 4건에 대하여 일본 자료제출 증명서에 해당 임상 미반영

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 33건의 임상시험 (1상 17건, PK 기타 2건, 2상 6건, 3상 8건)

시험번호	지역	시험명	대상	시험에 이용된 연구 디자인의 종류	투여량(투여 방법)	시험의 목적	투여한 증례 수	투여 기간
CI-0006	해외	정제와 캡슐제의 상대적 생물학적 이용 가능성 시험	건강한 성인 남성	단기관 무작위 비맹검 2기 2제 크로스오버	• MT-6548 정 315mg(단회 투여) • MT-6548 캡슐 315mg(단회 투여)	BA, PK, 안전성	8명	단회
CI-0013	해외	시험 제제의 상대적 생물학적 이용 가능성 시험/식사 영향 시험	건강한 성인	단기관 무작위 비맹검 3기 6군 크로스오버	• MT-6548 시험 제제 150mg(공복 시 또는 식후, 단회) • MT-6548 대조 제제 150mg(금식하, 단회)	BA, PK, 안전성	18명	단회
CI-0027	해외	2종류의 바다두스타트 150mg정의 생물학적 동등성 시험	건강한 성인	단기관 무작위 비맹검 2기 2제 크로스오버	• MT-6548 150mg(85F 필름코팅정)(단회) • MT-6548 150mg(03K 필름코팅정)(단회)	BE, PK, 안전성	50명	단회
CI-0028	해외	바다두스타트 150mg정과 450mg정의 생물학적 동등성시험/식사 영향 시험	건강한 성인	단기관 무작위 비맹검 3기 6군 크로스오버	• MT-6548 150mg 3정(85F 필름코팅정)(공복시, 단회) • MT-6548 450mg 1정(85F 필름코팅정)(공복시 또는 식후, 단회)	BE, PK, 안전성	54명	단회
CI-0001	해외	건강한 성인을 대상으로 한 단회 투여 시험	건강한 성인 남성	단기관 무작위 이중맹검 위약대조 용량점증	• MT-6548 80, 160, 300, 600, 900, 1200mg (단회 투여) • 위약(단회 투여)	안전성, PK, PD	MT-6548군 36명 위약군 12명	단회
CI-0002	해외	건강한 성인을 대상으로 한 반복 투여 시험	건강한 성인 남성	단기관 무작위 이중맹검 위약대조 반복투여	• MT-6548 500, 700, 900mg(1일 1회) • 위약(1일 1회)	안전성, PK, PD	MT-6548군 25명 위약군 9명	10일
CI-0008	해외	Mass balance 시험	건강한 성인 남성	단기관 비맹검	• [^{14}C] 표지 MT-6548 충진 캡슐 650mg(단회 투여)	소변/대변 중 누적 배설률, PK, 안전성	6명	단회
CI-0003	해외	제2상 NDD-CKD 환자를 대상으로 한 단회 투여 시험	NDD-CKD	다기관 공동 비맹검	• MT-6548 500mg(단회 투여)	PK, 안전성, PD	22명	단회

CI-0020	해외	가교 시험	건강한 성인	단기관 무작위 이중맹검 위약대조 용량점증	• MT-6548 150mg, 300mg, 600mg(1일 1회) • 위약(1일 1회)	건강한 일본인 및 백인 성인의 PK, PD, 안전성	MT-6548군 36명 위약군 12명	10일
CI-0024	해외	간기능 장애 환자를 대상으로 한 약물동태시험	중등도 간기능 장애 환자, 간기능 정상자	다기관 공동 비맹검 병행군간 비교	• MT-6548 450mg(단회)	PK, 안전성	16명	단회
MT-6548-J05	해외	일본 제1상 경구 철제 또는 철함유 인흡착제와의 약물상호작용시험	건강한 성인 남성	단기관 무작위 비맹검 2기 또는 3기 크로스오버	[코호트 1: 3기 3제 크로스오버] • MT-6548 150mg을 단독 투여(단회) • MT-6548 150mg(단회) 및 구연산 제1철나트륨 제제(단회)를 병용 투여 • MT-6548 150mg(단회) 및 구연산 제2철수화물 정(1일 3회)을 병용 투여 [코호트 2: 2기 2제 크로스오버] • MT-6548 150mg을 단독 투여(단회) • MT-6548 150mg(단회) 및 수크로페릭 옥시수산화물 츄어블정(1일 3회)을 병용 투여 [코호트 3: 2기 2제 크로스오버] • MT-6548 150mg을 단독 투여(단회) • MT-6548 150mg(단회) 및 황산철 서방정(단회)을 병용 투여	MT-6548과 경구 철제 또는 철함유 인흡착제를 병용하였을 때의 PK, 안전성	61명	단회
CI-0009	해외	혈액 투석 전후의 약물동태시험	HD-CKD	단기관 무작위 비맹검 2기 2군 크로스오버	• MT-6548 450mg(혈액 투석 전 또는 혈액 투석 후, 단회)	PK, 안전성	12명	단회
CI-0012	해외	황산제1철과의 약물상호작용시험	건강한 성인 남성	단기관 무작위 비맹검 2기 2군 크로스오버	• MT-6548 450mg을 단독 투여(단회) • MT-6548 450mg 및 황산제1철 325mg을 병용 투여(단회)	BA, PK, 안전성	10명	단회
CI-0019	해외	세레록시브와의 약물상호작용시험	건강한 성인 남성	단기관 비맹검 병용요법	• Day 3-9에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 8에 세레록시브 캡슐 200mg(단회)	PK, 안전성	12명	7일
CI-0029	해외	프로베네시드, 시클로스포린 및 리팜피신과의 약물상호작용시험	건강한 성인	단기관 비맹검	[파트 1, 암 1: 2기 2군 크로스오버] • MT-6548 300mg을 단독 투여(단회) • MT-6548 300mg 및 시클로스포린 500mg을 병용 투여(단회) [파트 1, 암 2: 병용요법] • Day 1, 5에 MT-6548 300mg(단회) 및 Day 3-6에 프로베네시드 500mg(1일 2회)	PK, 안전성	40명	단회
CI-0030	해외	로수바스타틴, 설파살라진, 프라바스타틴, 아토르바스타틴 및 심바스타틴과의 약물상호작용시험	건강한 성인	단기관 비맹검 병용요법	[파트 1] • Day 7-14에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 10에 로수바스타틴 20mg(단회) [파트 2, 암 1] • Day 6-12에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 9에 설파살라진 500mg(단회) [파트 2, 암 2] • Day 3-6에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 6에 프라바스타틴 40mg(단회) [파트 3, 암 1] • Day 5-8에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1-8에 아토르바스타틴 40mg(1일 1회) [파트 3, 암 2] • Day 2-5에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 5에 심바스타틴 40mg(단회)	PK, 안전성	134명	8일 또는 7일 또는 4일
CI-0031	해외	디곡신, 아테포비어 및 푸로세미드와의 약물상호작용시험	건강한 성인	단기관 비맹검 병용요법	[암 1] • Day 13-19에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 16에 디곡신 0.5mg(단회) [암 2] • Day 4-8에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 7에 아테포비어 10mg(단회) [암 3] • Day 3-6에 MT-6548 600mg(1일 1회) 및 Day 1, 6에 푸로세미드 40mg(단회)	PK, 안전성	62명	7일 또는 5일 또는 4일
CI-0033	해외	라베프라졸과의 약물상호작용시험	건강한 성인	단기관 비맹검 병용요법	• Day 1, 6에 MT-6548 300mg(단회) 및 Day 2-6에 라베프라졸 20mg(1일 2회)	PK, 안전성	20명	단회

CI-0010	해외	Thorough QT/QTc 시험	건강한 성인	단기관 무작위 일부 이중맹검 위약 및 양성대조 4기 4제 크로스오버	• MT-6548 600mg, 1200mg(단회) • 목시플록사신 400mg(단회) • 위약(단회)	MT-6548의 QT/QTc에 미치는 영향, PK, 안전성	50명	단회
CI-0021	일본국내	일본 제2상 NDD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 용량 설정 시험	NDD-CKD (Correction 집단)	다기관 공동 무작위 이중맹검 위약대조 병행군간 비교 용량 설정	[주요 유효성 평가기간(Week 1-6)] • MT-6548 150mg, 300mg, 600mg(1일 1회) • 위약(1일 1회) [용량 조절 유지기간(Week 7-16)][b] • MT-6548 150-600mg(1일 1회)	유효성, 안전성, PK, PD	MT-6548군 37명 위약군 14명	16주 (주요 유효성 평가기간: 6주, 용량 조절 유지기간: 10주)
CI-0022	일본국내	일본 제2상 HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 용량 설정 시험	HD-CKD (Correction 집단)	다기관 공동 무작위 이중맹검 위약대조 병행군간 비교 용량 설정	[주요 유효성 평가기간(Week 1-6)] • MT-6548 150mg, 300mg, 600mg(1일 1회) • 위약(1일 1회) [용량 조절 유지기간(Week 7-16)][b] • MT-6548 150-600mg(1일 1회)	유효성, 안전성, PK, PD	MT-6548군 45명 위약군 15명	16주 (주요 유효성 평가기간: 6주, 용량 조절 유지기간: 10주)
CI-0005	해외	제2상 NDD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 반복 투여 시험	NDD-CKD	다기관 공동 무작위 이중맹검 위약대조	• MT-6548 240mg, 370mg, 500mg, 630mg (1일 1회) • 위약(1일 1회)	유효성, PD, PK, 안전성	MT-6548군 72명 위약군 19명	42일
CI-0007	해외	제2상 NDD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 위약대조시험	NDD-CKD	다기관 공동 무작위 이중맹검 위약대조 병행군간 비교	• MT-6548 150-600mg(1일 1회) • 위약(1일 1회)	유효성, PD, 안전성	MT-6548군 138명 위약군 72명	20주
CI-0011	해외	제2상 HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 시험	HD-CKD	다기관 공동 비맹검	• MT-6548 150-600mg(1일 1회 또는 주 3회)	유효성, PD, 안전성	94명	16주
MT-6548-J01	일본국내	일본 국내 제3상 NDD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 다베포에틴 알파 대조 비맹검 시험	NDD-CKD (Conversion 집단, Correction 집단)	다기관 공동 무작위 비맹검 실약대조 병행군간 비교	• MT-6548 150-600mg(1일 1회) • 다베포에틴 알파(유전자 재조합) 15-180μg(1주 내지는 2주 내지는 4주에 1회, 피하)	유효성, 안전성	MT-6548군 151명 darbepoetin군 153명	52주 (치료기간 1기 24주, 치료기간 2기 28주)
MT-6548-J03	일본국내	일본 국내 제3상 HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 다베포에틴 알파 대조 이중맹검 시험	HD-CKD (Conversion 집단)	다기관 공동 무작위 이중맹검 실약대조 병행군간 비교	• MT-6548 150-600mg(1일 1회) • 다베포에틴 알파(유전자 재조합) 5-180μg(1주 내지는 2주 내지는 4주에 1회, 정맥 내)	유효성, 안전성	MT-6548군 162명 darbepoetin군 161명	52주 (치료기간 1기 24주, 치료기간 2기 28주)
MT-6548-J02	일본국내	일본 국내 제3상 PD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 비맹검시험	PD-CKD (Conversion 집단, Correction 집단)	다기관 공동 비맹검 비대조	• MT-6548 150-600mg(1일 1회)	유효성, 안전성	42명	24주
MT-6548-J04	일본국내	일본 제3상 HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 비맹검시험	HD-CKD (Correction 집단)	다기관 공동 비맹검 비대조	• MT-6548 150-600mg(1일 1회)	유효성, 안전성	24명	24주
CI-0004	해외	제2상 NDD-CKD에 수반되는 빈혈 환자를 대상으로 한 파일럿 시험	NDD-CKD	다기관 공동 비맹검 파일럿 시험	• CKD stage 3의 피험자: MT-6548 200-700mg(1일 1회) • CKD stage 4의 피험자: MT-6548 200-600mg(1일 1회)	PD, PK, 안전성	10명	28일

[a] MT-6548과 시클로스포린 사이에서 약물상호작용이 관찰되지 않았으므로 리팜피신과의 약물상호작용시험은 실시하지 않았다.

[b] 위약군은 용량 조절 유지기간의 개시 시부터 전 증례를 MT-6548 투여로 전환하였다.

CI-0014	Outside Japan	A Phase 3, randomized, open-label, active-controlled clinical study of AKB-6548 for the correction of anemia in NDD-CKD patients	NDD-CKD (PRO2TECT CORRECTION)	Multicenter Randomized, open-label, active-controlled study	• MT-6548 150-600 mg, once daily • Darbepoetin alfa (by recombinant DNA technology) 15-180 μg	Efficacy, Safety	MT-6548 arm: 879 Darbepoetin arm: 872	24 to 36 weeks for Primary efficacy evaluation, week 40 - 52 for secondary efficacy evaluation
CI-0015	Outside Japan	A Phase 3, randomized, open-label, active-controlled clinical study of AKB-6548 for the maintenance treatment of anemia in NDD-CKD patients	NDD-CKD (PRO2TECT CONVERSION)	Multicenter Randomized, open-label, active-controlled study	• MT-6548 150-600 mg, once daily • Darbepoetin alfa (by recombinant DNA technology) 15-180 μg	Efficacy, Safety	MT-6548 arm: 862 Darbepoetin arm: 863	24 to 36 weeks for Primary efficacy evaluation, week 40 - 52 for secondary efficacy evaluation
CI-0016	Outside Japan	A Phase 3, randomized, open-label, active-controlled clinical study of AKB-6548 for the correction of anemia in DD-CKD patients	DD-CKD (INNO2VATE CORRECTION)	Multicenter Randomized, open-label, active-controlled study (incident dialysis)	• MT-6548 150-600 mg, once daily • Darbepoetin alfa (by recombinant DNA technology) 15-180 μg	Efficacy, Safety	MT-6548 arm: 181 Darbepoetin arm: 188	24 to 36 weeks for Primary efficacy evaluation, week 40 - 52 for secondary efficacy evaluation
CI-0017	Outside Japan	A Phase 3, randomized, open-label, active-controlled clinical study of AKB-6548 for the maintenance treatment of anemia in DD-CKD patients	DD-CKD (INNO2VATE CONVERSION)	Multicenter Randomized, open-label, active-controlled study (prevalent dialysis)	• MT-6548 150-600 mg, once daily • Darbepoetin alfa (by recombinant DNA technology) 15-180 μg	Efficacy, Safety	MT-6548 arm: 1777 Darbepoetin arm: 1777	24 to 36 weeks for Primary efficacy evaluation, week 40 - 52 for secondary efficacy evaluation

6.3. 생물약제학시험

- 제형개발 과정 개요

- 3상에서는 150mg 정제(E1)가 사용, 국내 시판 품목(최종 제제, F)
- 신청 제제는 처방 F의 150 mg정 및 300 mg정이다. 처방 F 150mg정(각인 있음)은 일본 제2상 및 제3상 임상 시험에 이용된 처방 E1 150mg정(각인 없음)과는 필름코팅 성분만 다르다.
- 3상 제형(E1 150mg)과 E2 150mg(각인없음) 제형은 BE(CI-0027)에서 동등한 결과를 나타냄
- E2 150mg과 시판 후 제형간(F 150mg)는 pH6.8에서, F 150mg 제형 및 F 300mg 은 pH1.2, pH4.5, pH6.8 시험액에서 비교용출을 실시하여 동등함을 나타냄

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
임상약리시험							
1상	CI-0001	단회 투여 시험, 안전성, 인용성, PK 및 PD를 평가 -PK에 미치는 식사의 영향에 관해서도 비(非)맹검 하에서 평가					- 투여량별 시험대상자수

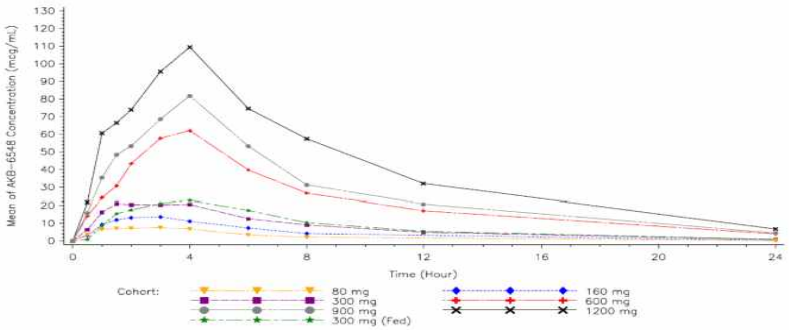
단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		이중맹검, 무작위, 위약대조, **단회 투여** 용량 점증 시험 건강한 남성 성인 48명 점증 투여할 6개 코호트(각 코호트 8명) 중 한 가지에 할당 코호트 별 투여량 **80, 160, 300, 600, 900, 1200mg** **식사 영향 평가**에서는 공복하에서 300mg 투여한 피험자 계 5명을 다시 내원시키고 식사 직후에 2회차 300mg을 투여					

표 2.7.6.5-3 피험자의 내역(무작위 할당된 피험자)

Disposition	Placebo n (%)	VAD 80 mg n (%)	VAD 160 mg n (%)	VAD 300 mg n (%)	VAD 600 mg n (%)	VAD 900 mg n (%)	VAD 1200 mg n (%)	Total n (%)
Randomized	12	6	6	6	6	6	6	48
ITT Population	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
PK Evaluable Population	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Food Effect Analysis Population				5 (83.3)				
Completed (Fasted)	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Completed (Fed)				5 (83.3)				

- 공복 시 및 식후 투여 PK

AUC는 용량 범위(80~1200mg)에서 거의 용량 비례적으로 증가최저 용량 및 최고 용량에서 t1/2은 약4.3~5.4시간. tmax는 2.8~3.8시간



- AUC

표 2.7.6.5-6 MT-6548의 약물 동태 파라미터: $AUC_{0\text{-last}}$(μg·h/mL)

(약물 동태 해석 대상 집단)

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	6	6	6
Mean	59.467	107.657	183.959	537.253	674.326	1009.517
SD	15.187	23.976	26.835	176.764	246.962	183.742
CV%	25.539	22.271	14.587	32.901	36.624	18.201
SE	6.200	9.788	10.955	72.164	100.822	75.012
Median	57.270	111.461	183.321	482.735	642.909	1004.177
Minimum	42.064	69.444	145.058	418.283	411.564	759.868
Maximum	81.733	141.855	216.647	879.966	1026.505	1222.866
Geom. Mean	57.884	105.243	182.285	517.653	637.035	995.253
Geom. CV%	25.832	24.313	15.019	29.043	38.384	18.795

- Cmax

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

표 2.7.6.5-8 MT-6548의 약물 동태 파라미터: C_{max}(μg/mL)(약물 동태 해석 대상 집단)

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	6	6	6
Mean	9.098	15.494	27.923	65.317	85.620	114.222
SD	2.356	6.449	7.672	24.789	24.654	28.712
CV%	25.893	41.623	27.477	37.952	28.794	25.137
SE	0.962	2.633	3.132	10.120	10.065	11.722
Median	8.644	13.090	29.710	60.620	87.930	105.695
Minimum	6.939	8.994	12.770	34.810	52.590	93.270
Maximum	13.450	26.950	34.130	104.200	123.700	168.800
Geom. Mean	8.875	14.526	26.665	61.450	82.594	111.647
Geom. CV%	24.108	39.851	37.849	40.127	30.480	22.862

-공복 및 식후 비교

공복 시에서 단회 경구 투여한 후 300mg을 투여받은 피험자(코호트 3) 6명 중 5명에게 표준식을 섭취한 직후에 2회차를 투여했다. 이 식후 투여 코호트에서는 공복 시와 비교해 Cmax가 15% 저하했고 AUC가 5% 증가했다. MT-6548은 식사 유무와 상관없이 복용 가능하다고 생각되었다.

표 2.7.6.5-15 약물 동태 파라미터에 미치는 식사 영향 해석: 분산분석(식사 영향 해석 대상 집단)

PK Parameter	Fasted Geom.LSM*	Fed Geom.LSM*	Ratio of Geom. LSM (%)	90% CI for Ratio** (%)	Intra-Subject CV*** (%)
AUC_{0-t} (mcg*hr/mL)	183.3	192.2	104.8	(84.5, 130.0)	18.14
AUC_{0-inf} (mcg*hr/mL)	188.3	197.9	105.1	(84.6, 130.6)	0.25
C_{max} (mcg/mL)	30.9	26.3	85.1	(67.8, 106.9)	19.52

-약력학 (EPO)

혈장 중 EPO는 600mg 투여 후 8시간의 시점에서 베이스라인에서 59.2% 상승하였다. 900mg 및 1200mg 코호트에서는 보다 큰 용량 반응이 확인되었고 투여 후 18시간 시점에서의 혈장 중 EPO는 900mg 코호트에서 베이스라인으로부터 165%, 1200mg 코호트에서 베이스라인으로부터 322% 상승하였다.

EPO는 600mg 코호트에서는 투여 후 24시간까지의 베이스라인치로 회복했으나 900mg 및 1200mg 코호트에서는 투여 후 24시간의 시점에서도 조금 베이스라인치를 상회한 상태였다.

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

표 2.7.6.5-16 에리스로포이에틴의 약력학적 파라미터(약물 동태 해석 대상 집

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Placebo			
N	12	12	12
Mean	17.558	19.507	306.401
SD	5.650	3.726	81.072
CV%	32.177	19.103	26.460
SE	1.631	1.076	23.403
Median	16.400	18.025	295.650
Minimum	9.200	12.000	174.200
Maximum	28.100	24.000	470.298
Vadadustat 80 mg			
N	6	6	6
Mean	17.817	14.000	344.010
SD	6.194	8.295	109.113
CV%	34.767	59.247	31.718
SE	2.529	3.386	44.545
Median	15.700	12.000	291.038
Minimum	11.900	4.000	256.900
Maximum	28.400	24.000	508.635
Vadadustat 160 mg			
N	6	5	6
Mean	12.933	10.667	269.445
SD	9.726	8.262	207.412
CV%	75.204	77.460	76.978
SE	3.971	3.373	84.676
Median	9.250	12.000	191.950
Minimum	7.100	0.000	145.000
Maximum	32.300	24.000	686.100
Vadadustat 300 mg			
N	6	6	6
Mean	14.800	16.006	273.491
SD	2.544	3.103	52.317
CV%	17.189	19.385	19.129
SE	1.039	1.267	21.358
Median	15.650	18.000	289.035
Minimum	10.000	12.000	175.500
Maximum	16.700	18.033	327.878
Vadadustat 600 mg			
N	6	6	6
Mean	20.333	12.000	399.279
SD	8.999	5.514	190.512
CV%	44.258	45.947	47.714
SE	3.674	2.251	77.776
Median	17.450	12.000	323.795
Minimum	9.800	4.000	185.400
Maximum	31.900	18.000	691.583
Vadadustat 900 mg			
N	6	6	6
Mean	30.033	16.000	523.891
SD	12.629	3.098	205.707
CV%	42.050	19.365	39.265
SE	5.156	1.265	83.979
Median	32.000	18.000	575.550
Minimum	14.600	12.000	278.800

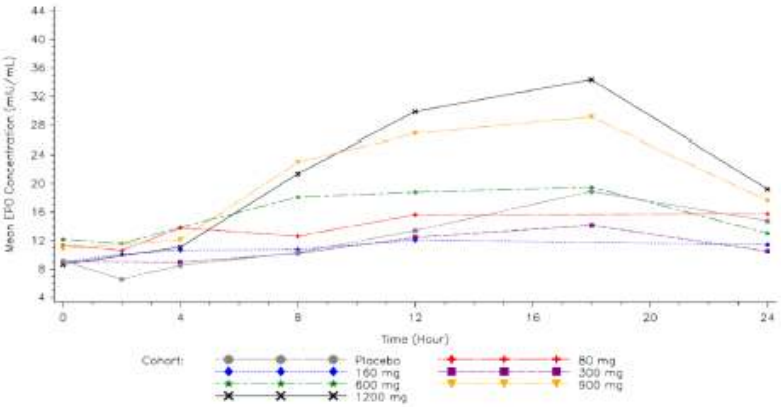
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/저널명)</th><th>시험 목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여 용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Maximum</td><td>47.900</td><td>18.000</td><td>747.245</td></tr>
<tr><td colspan="4">Vadadustat 1200 mg</td></tr>
<tr><td>N</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>34.483</td><td>17.042</td><td>560.268</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>12.056</td><td>2.421</td><td>176.285</td></tr>
<tr><td>CV%</td><td>34.963</td><td>14.208</td><td>31.464</td></tr>
<tr><td>SE</td><td>4.922</td><td>0.989</td><td>71.968</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>33.950</td><td>18.000</td><td>566.761</td></tr>
<tr><td>Minimum</td><td>14.100</td><td>12.100</td><td>263.235</td></tr>
<tr><td>Maximum</td><td>49.800</td><td>18.117</td><td>796.200</td></tr>
</table>


그림 2.7.6.5-6 평균 에리스로포이에틴의 추이(ITT 집단)
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CI-0002</td><td>건강한 피험자를 대상으로 MT-6548을 3가지 다른 용량으로 10일간 반복 경구 투여했을 때 안전성과 PK를 평가

ITT 집단: 34명(위약군; 9명, 500mg군; 8명, 700mg군;9명, 900mg군; 8명)
PK 해석 대상 집단: 24명(500mg군; 8명, 700mg군; 8명, 900mg군; 8명)

모든 피험자는 MT-6548의 투여 개시일부터 Day 14까지 철 보충요법(철로 50mg/일)을 받았다.</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>(평가항목)
-10일간 반복투여시 안전성
-Day 8, 11, 15 및 22의 망상적혈구 수의 베이스라인에서의 변화량
-7일간 반복투여시 PK
-Day 1, 4, 7, 11, 15 및 22 아침에 에리스로포이에틴(이하 EPO)
-Day 8, 11, 15 및 22 Hb 값의 베이스라인에서의 변화량

(결과)
1. 약물동태
-AUC
표 2.7.6.6-5 MT-6548의 약물 동태 파라미터: AUC0-t(μg·h/mL)(약물 동태 해석 대상 집단)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Vadadustat 500 mg/day</th><th colspan="2">Vadadustat 700 mg/day</th><th colspan="2">Vadadustat 900 mg/day</th></tr>
<tr><th></th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th></tr>
<tr><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>357.871</td><td>352.531</td><td>473.017</td><td>487.066</td><td>573.620</td><td>658.365</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>40.710</td><td>47.100</td><td>76.427</td><td>65.133</td><td>136.778</td><td>158.194</td></tr>
<tr><td>Geom. Mean</td><td>355.929</td><td>349.909</td><td>467.984</td><td>483.312</td><td>558.354</td><td>641.052</td></tr>
<tr><td>Geom. CV%</td><td>11.083</td><td>12.983</td><td>15.472</td><td>13.326</td><td>25.945</td><td>25.948</td></tr>
</table>
-Cmax</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

표 2.7.6.6-7 MT-6548의 약물 동태 파라미터: C_{max}(μg/mL)(약물 동태 해석 대상 집단)

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
Mean	47.218	52.765	69.079	72.779	59.581	84.091
SD	12.707	18.687	16.315	10.936	12.637	18.673
Geom. Mean	45.674	49.840	67.304	72.016	58.506	82.316
Geom. CV%	28.670	37.635	25.300	15.877	20.258	22.683

BMI와 PK 파라미터 사이에서 통계학적으로 유의한 상관은 없다고 생각되었다.

표 2.7.6.6-13 MT-6548의 약물 동태 파라미터와 BMI와의 상관(약물 동태 해석 대상 집단)

Treatment Day	Cmax	AUC (0-t)	AUC (0-inf)
ANB-6548 500 mg/day			
Day 1	0.167 (p=0.6932)	0.286 (p=0.4927)	0.286 (p=0.4927)
Day 7	-0.405 (p=0.3199)	-0.190 (p=0.6514)	-0.238 (p=0.5702)
ANB-6548 700 mg/day			
Day 1	-0.333 (p=0.4198)	-0.214 (p=0.6103)	-0.214 (p=0.6103)
Day 7	0.357 (p=0.3851)	0.048 (p=0.9108)	0.071 (p=0.8665)
ANB-6548 900 mg/day			
Day 1	-0.500 (p=0.2070)	-0.143 (p=0.7358)	0.500 (p=0.3910)
Day 7	0.250 (p=0.5887)	-0.071 (p=0.8790)	0.000 (p=1.0000)

<PD>

- **EPO** : 코호트 3개 모두에서 Day 1의 투여 8시간 후 및 16시간 후에 평균값의 베이스라인에서의 상승이 확인되었다.

베이스라인에서 Day 1의 투여 16시간 후까지 평균 변화율로 EPO 상승은 47.54%~110.16%의 범위였다. Day 7의 투여 8시간 후 및 16시간 후에 코호트 3개 모두에서 평균 EPO상승 확인. 베이스라인에서 Day 7의 투여 16시간 후까지의 평균 변환율로 EPO 상승은 500mg 코호트의 31.10%에서 900mg 코호트의 105.56%의 범위였다

- **망상적혈구 수** 베이스라인에서 상승한 것으로 확인

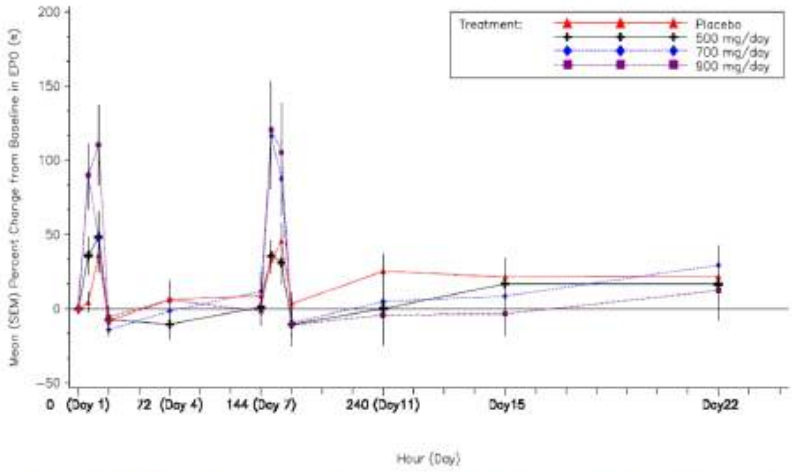
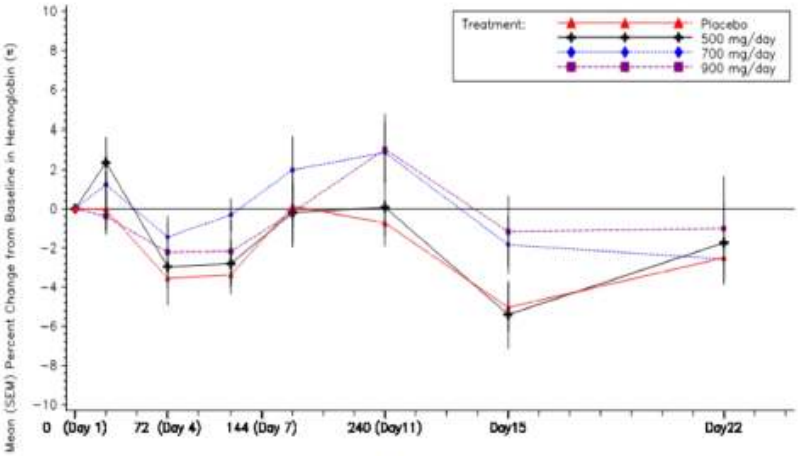
- **Hb** : Day 6에 모든 MT-6548 코호트 및 위약군에서 평균 Hb 수치가 베이스라인에서 저하됨. 평균 저하율이 가장 컸던 것은 위약군의 -3.37%였다. 700mg 코호트에서는 베이스라인으로부터의 평균 저하율이 -0.30%로 가장 낮았다. 700mg 코호트 및 900mg 코호트에서 Day 11에 평균 Hb 수치가 약간 상승한 것으로 확인되었다. Day 11에 Hb 수치의 평균 변화율은 700mg 코호트에서 2.87%, 900mg 코호트에서 3.04%였다. 500mg 코호트에서는 평균 Hb 수치의 변화는 확인되지 않았다.

- **RBC**: 500mg 코호트 및 900mg 코호트에서 Day 11에 평균 RBC가 베이스라인으로부터 약간 상승한 것으로 확인되었다. Day 11에 RBC의 평균 변화율은 500mg에서 0.55%, 900mg 코호트에서 1.69%였다. 700mg 코호트에서는 평균 RBC가 변화한 것은 확인되지 않았다. 투여전치로 보정한 경우와 보정하지 않은 경우 모두에서 모든 용량에서 용량 의존적인 EPO 노출량의 증가가 확인되었다.

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

표 2.7.6.6-16 베이스라인에서 Day 1, Day 7 및 Day 11의 에리스로포이에틴, 망상적혈구 수, Hb 수치 및 RBC의 평균값(ITT 집단)

	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)
Mean and (SD) at baseline				
Erythropoietin	10.19 (3.285)	11.89 (3.100)	13.19 (6.079)	13.74 (6.407)
Absolute reticulocytes	46815.56 (19713.292)	55325.00 (14357.281)	64680.67 (11186.866)	65800.25 (21100.775)
Hemoglobin	14.82 (0.682)	14.70 (0.735)	15.39 (0.437)	14.98 (0.985)
Red Blood Cell s	4.94 (0.243)	5.02 (0.290)	5.10 (0.208)	5.11 (0.400)
Mean and (SD) at Day 1 – 8 hours post-dose				
Erythropoietin	10.30 (2.619)	15.64 (4.048)	24.50 (9.870)	25.46 (11.582)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 1, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	0.11 (2.070)	3.75 (4.043)	10.78 (6.374)	11.73 (7.508)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 1, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	4.46 (20.217)	35.81 (35.524)	89.16 (62.378)	90.04 (56.201)
Mean and (SD) at Day 1 – 16 hours post-dose				
Erythropoietin	13.12 (2.149)	17.04 (5.889)	19.70 (8.981)	26.51 (10.633)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 1, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	2.93 (2.095)	5.15 (5.952)	5.98 (4.195)	12.78 (8.414)
Mean % Δ from baseline and (SD)to Day 1, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	35.90 (33.456)	48.25 (48.623)	47.54 (31.635)	110.16 (77.141)
Mean and (SD) at Day 6				
Hemoglobin	14.32 (0.795)	14.28 (0.534)	15.26 (0.400)	14.61 (0.641)
Absolute reticulocytes	50766.67 (15786.219)	88002.50 (22320.550)	84642.50 (15009.632)	84740.00 (19980.321)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 6				
Hemoglobin	-0.50 (0.433)	-0.43 (0.489	-0.05 (0.346)	-0.36 (0.648)
Absolute reticulocytes	3951.11 (15598.394)	32677.50 (26900.136)	21215.00 (15409.040)	18985.71 (9778.730)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 6				
Hemoglobin	-3.37 (2.897)	-2.80 (3.322)	-0.30 (2.288)	-2.18 (4.167)
Absolute reticulocytes	20.11 (43.668)	68.92 (65.643)	36.49 (30.543)	34.14 (22.584)
Mean and (SD) at Day 7 – 8 hours post-dose				
Erythropoietin	13.02 (3.049)	15.65 (3.481)	25.70 (7.396)	28.39 (17.701)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 7, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	2.83 (2.908)	3.76 (3.356)	11.98 (8.005)	14.80 (14.213)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 7, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	32.96 (28.468)	35.67 (29.997)	116.18 (100.840)	120.51 (86.426)
Mean and (SD) at Day 7 – 16 hours post-dose				
Erythropoietin	14.40 (3.840)	14.85 (3.425)	23.58 (8.219)	25.51 (14.118)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 7, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	4.21 (2.615)	2.96 (4.188)	9.85 (5.718)	11.93 (11.202)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 7, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	45.54 (33.841)	31.10 (39.383)	87.58 (68.755)	105.56 (85.650)
Mean and (SD) at Day 11				
Erythropoietin.	12.96 (6.179)	11.79 (3.064)	13.28 (3.935)	11.69 (6.357)
Absolute reticulocytes	61587.78 (18314.846)	84406.25 (7907.994)	96850.00 (16227.832)	110205.71 (37152.230)
Hemoglobin	14.71 (0.783)	14.70 (0.707)	15.75 (0.707)	15.40 (0.849)
Red Blood Cells	4.88 (0.331)	5.04 (0.160)	5.08 (0.189)	5.19 (0.384)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 11				
Erythropoietin.	2.77 (3.938)	-0.10 (1.485)	-0.45 (4.633)	-1.90 (6.024)
Absolute reticulocytes	14772.22 (19106.418)	29081.25 (17463.391)	33422.50 (15425.326)	44451.43 (27557.446)
Hemoglobin	-0.11 (0.518)	0.00 (0.583)	0.44 (0.630)	0.43 (0.660)
Red Blood Cells	-0.06 (0.170)	0.02 (0.220)	0.00 (0.179)	0.08 (0.203)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 11				
Erythropoietin.	25.21 (34.897)	0.06 (12.935)	4.84 (30.781)	-4.18 (53.874)
Absolute reticulocytes	49.56 (65.171)	62.83 (49.413)	56.00 (31.190)	76.17 (56.705)
Hemoglobin	-0.73 (3.547)	0.08 (4.152)	2.87 (4.130)	3.04 (4.584)
Red Blood Cells	-1.34 (3.454)	0.55 (4.011)	0.08 (3.434)	1.69 (4.071)

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							 그림 2.7.6.6-3 에리스로포이에틴의 베이스라인으로부터의 평균(표준오차) 변화율 추이(ITT 집단)  그림 2.7.6.6-5 Hb 수치의 베이스라인으로부터의 평균(표준오차) 변화율 추이(ITT 집단)
PD	CI-0010	단기관, 무작위, 일부 이중맹검, 및 위약대조, 양성 대조, 4기 크로스오버, 건강한 성인, 단회투여 시험목적: QT/QTc에 미치는 영향 시험약: MT-6548 600mg, 1200mg 단회 경구 투여 비교대조약: 목시플록사신 400mg, 단회 경구 투여 위약, 단회 경구 투여 52명(각 군 13명) 계획					<시험기간> Period 1은 Day -1~2, Period 2는 Day 7~9, Period 3은 Day 14 ~16, Period 4는 Day 21~23으로 하였다. 각 투여 사이의 Wash-out 기간: 약 7일 후관찰 기간: Period 4 퇴원 후 14일 이내 <평가변수> 심전도, PK, 안전성 평가 HR(심박수), PR 간격, QRS 간격, T 파형, QTcF 간격, 이상반응 <평가결과> -MT-6548의 임상 용량(600mg) 또는 임상 용량을 초과한 용량(1200mg)으로 단회 경구 투여는 QTcF에 임상적으로 의미 있는 영향은 미치지 않았다(90% CI의 상한이 10msec 미만). - 규정한 3시점 모두에서 목시플록사신의 ΔΔQTcF 평균값은 10msec를 초과했으며 90% CI의 하한이 5msec를 초과했기 때문에 본 시험의 분석 감도가 입증되었다.

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		등록/완료 시험대상자 ABCDa: 13/12 BDAC: 13/13 CADB: 12/11 DCBA: 12/11 a A: MT-6548 위약, B: MT-6548 600mg, C: MT-6548 1200mg, D: 목시플록사신 400mg					- MT-6548의 심박수, PR 간격 및 QRS 간격에 대한 영향은 작고 모든 심전도 파라미터에 대해서 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. - MT-6548의 농도와 QTcF 사이에 작은 양의 상관관계{1㎍/mL 당 0.0233msec(90% CI: 0.0036~0.043)}가 확인되어 통계학적으로 유의하였다(p=0.0529). 90% CI의 상한은 명확히 10msec 미만이었기 때문에 임상적으로 문제가 되는 영향이 아니라고 판단되었다. - MT-6548의 Cmax 및 AUC의 기하평균값은 용량 의존적인 증가를 보였으며 임상 용량을 초과하는 1200mg에서는 임상 용량 600mg에 대해서 각각 약 1.7배 및 최대 2.1배로 증가하였다. -MT-6548 투여 후에 고빈도(5% 초과)에서 확인되었고 동시에 위약 또는 목시플록사신보다도 현저히 발현 비율이 높았던 약물이상반응은 오심, 설사, 복통, 두통 및 어지러움이었다(인과관계있음)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

MT-6548은 경구 투여 후 신속하게 흡수되어 150mg, 300mg 또는 600mg을 투여했을 때의 tmax는 최초 투여 시 및 반복 투여 시 각각 1.52~2.28 h 및 0.750~2.02 h (중앙값)였다. 비-투석 의존성 만성 신장병(NDD-CKD) 및 혈액투석 중인 의존성 만성 신장병(HD-CKD) 환자의 tmax는 2.00~5.50h(중앙값)이었다.

건강한 일본인 및 백인성인에게 MT-6548 150mg, 300mg 및 600mg을 10일간 반복 투여했을 때 Day 1 및 Day 10의 Cmax 및 AUC0τ (τ=24시간)은 용량에 비례해 증가했다. 또한 건강한 성인에게 MT-6548을 80~1200mg의 용량으로 단회 투여했을 때, 용량에 대한 Cmax, AUClast 및 AUC∞의 기울기(95% CI)는 각각 0.963(0.856~1.070), 1.057(0.967~1.146) 및 1.073(0.979~1.167)이었다. 이상에서 MT-6548은 80~1200mg의 범위에서 용량 비례성이 확인됐다. NDD-CKD 환자 및 HD-CKD 환자에게 MT-6548을 150mg, 300mg 또는 600mg의 용량으로 1일 1회 4주간 투여했을 때 투여 전 혈장 중 MT-6548 농도는 투여량을 증가시킴에 따라 상승했으며, 투여량으로 표준화시켰을 때의 혈장 중 농도 분포는 전체 투여량 사이에서 대체로 겹쳤으므로 만성 신장병(CKD) 환자에게도 용량 비례성이 있다고 볼 수 있다.

- 흡수

MT-6548은 물에 대한 용해도는 낮고 막투과성은 높은 것으로 나타났다. MT-6548의 생물약제학 분류시스템(BCS) 상 분류는 class II로 저용해성, 고막투과성으로 분류됐다.

- 분포

MT-6548의 인간 혈장 단백 결합율은 99%를 웃돌았으며, 100 ㎍/mL까지 임상적으로 중요한 농도에서 농도 의존성은 확인되지 않았다. 또한 혈장 단백 결합율은 CKD의 유무와 관계없이 높았다(>99%)(2.7.2.2.1.2). Mass balance 시험(CI-0008 시험) 결과, [14C] 표식 MT-6548 투여 후 방사능의 평균 혈액/혈장 중 농도비는 1 미만(0.50~0.54)이므로 혈구로 거의 이행되지 않는다는 것을 나타낸다.

- 대사

MT-6548은 in vitro에서 대사적으로 안정적이었으며 시토크롬 P450의 영향은 적었다. 관여하는 대사 경로는 주로 글루쿠론산 포합 반응이었다.

O-글루쿠론산 포합체는 복수의 인간 우리딘-5′-2인산-α-D-글루쿠론산 전이 효소(이하 UGT) 분자종(UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 및 UGT1A9)에 의해 생성되고 극히 소량의 아실글루쿠론산 포합체가 UGT1A1 및 UGT2B7에 의해 생성되었다. [14C] 표식 MT-6548을 이용한 Mass balance 시험(CI-0008 시험) 결과, 혈장 중에는 주로 MT-6548 및 O-글루쿠론산 포합체로 존재하며, 각각 혈장 중 총 방사능의 75.0% 및 14.9%를 차지했다. 그러므로 인간 혈장 중 주요 대사물은 O-

글루쿠론산 포합체인 것으로 보인다. O-글루쿠론산 포합체의 약리활성은 MT- 6548의 약 1/200이었다.

- 배설

Mass balance 시험(CI-0008 시험)을 실시한 결과, [14C] 표식 MT-6548 650mg을 투여했을 때, MT-6548 및 대사물은 투여 72시간 후까지 소변 중으로 58.9% 및 대변으로 26.9% 배출되었고 총 배설율은 85.9%였다. 대변으로 배출된 방사능 중 MT-6548이 35%를 차지했고 이는 투여량의 약 10%에 상당했다. 소변 중 배설에서는 대부분의 방사능이 O-글루쿠론산 포합체였으며, MT-6548 미변화체의 소변 중 배설율은 1% 미만이었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 간기능 장애

간기능장애 환자를 대상으로 한 약물 동태 시험(CI-0024 시험)에서 중등도 간기능 장애(Child-pugh 분류 B)가 MT-6548의 PK에 미치는 영향을 검토한 결과, 정상 간기능자에 대한 중등도 간 기능 장애 환자의 MT-6548의 Cmax, AUC0-last 및 AUC0-∞의 기하평균치의 비율은 각각 1.02, 1.05 및 1.06이었으며, 간기능 장애는 MT-6548의 PK에 거의 영향을 미치지 않았다. 모집단 약물 동태를 해석한 결과, 간 기능의 지표인 총 빌리루빈은 MT-6548의 AUC에 영향을 주는 공변량으로 나타났으며 총 빌리루빈이 증가함에 따라 MT-6548의 AUC는 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 총 빌리루빈의 영향은 NDD-CKD 및 HD-CKD 환자의 총 빌리루빈 분포폭(5~95 퍼센타일)에서 정상 상태의 AUC에 미치는 영향은 총 빌리루빈이 중앙값인 경우에 대하여 약 -27%~17%로 영향은 작았다

- 신장 기능 장애

건강한 성인(CI-0001 시험, CI-0002 시험 및 CI-0020 시험), NDD-CKD 환자(CI-0003 시험) 및 HD-CKD 환자(CI-0009 시험)의 MT-6548의 PK 파라미터에 대해 투여량을 600mg으로 환산한 후 비교했다. Cmax는 건강한 성인의 경우 39.7~83.1 μg/mL, stage 3 및 stage 4 NDD-CKD 환자의 경우 각각 53.7 μg/mL 및 51.8 μg/mL이었다. 또한 HD-CKD 환자의 Cmax는 혈액 투석 전 및 혈액 투석 후 투여에서 각각 49.6 μg/mL 및 51.5 μg/mL이었다. AUC∞는 건강한 성인의 경우 371~561 μg·h/mL였으며 stage 3 및 stage 4의 NDD-CKD 환자의 경우는 각각 648 μg·h/mL 및 693 μg·h/mL였다. 또한 HD-CKD 환자의 AUC∞는 혈액 투석 전 및 혈액 투석 후 투여에서 각각 595 μg·h/mL 및 527 μg·h/mL이었다. 이런 결과로 볼 때, 건강한 성인과 CKD 환자의 경우 MT-6548의 Cmax 및 AUC∞에 큰 차이는 없는 것으로 보인다.

모집단 약물동태를 해석한 결과, 추정 사구체 여과율(이하 eGFR)이 증가함에 따라 MT-6548의 CL/F는 증가하는 것으로 나타났으며 eGFR과 AUC는 역상관관계인 것으로 나타났다. 그러나 eGFR의 영향을 볼 때 NDD-CKD 환자 및 HD-CKD 환자의 eGFR 분포 폭(5 백분위(percentile)~95 백분위(percentile))에서 정상 상태의 AUC에 미치는 영향은 eGFR이 중앙값인 경우와 비교해 약 -26%~24%의 범위로 한정적이었다. 이에 따라 MT-6548의 AUC는 건강한 성인과 CKD 환자간 큰 차이는 없는 것으로 나타났다.

- 인종

인종 간 가교 시험(CI-0020 시험) 결과, 정상 상태에서 MT-6548의 Cmax 및 AUCτ는 일본인이 백인보다 약간 높은 경향을 보였으나 각각의 25~75 백분위(percentile)은 일본인과 백인 간 대부분의 범위에서 중복되었다. 또한, 일본인과 백인의 PK 파라미터를 투여량으로 표준화한 후의 공분산 분석 결과, Cmax 및 AUC0-τ의 기하평균치 비는 대체로 1인 것으로 나타났다. 또, 모집단 약물동태 해석에서 인종은 MT-6548의 AUC에 영향을 미치는 공변량으로 나타나지 않았다. 따라서 MT-6548의 PK에는 인종 간 차이가 없는 것으로 보인다.

- 성별

MT-6548의 PK에 성별이 미치는 영향을 검토한 임상시험은 실시되지 않았으나 성별이 PK에 미치는 영향을 모집단 약물 동태 해석을 통해 평가하였다. 모집단 약물동태를 해석한 결과, 성별은 통계적으로 유의미한 공변량으로 나타나지는 않았다.

- 연령

MT-6548의 PK에 대한 연령의 영향을 검토한 임상시험은 실시되지 않았으나 연령이 PK에 미치는 영향을 모집단 약물 동태 해석을 통해 평가하였다. 모집단 약물 동태를 해석한 결과, 연령은 통계적으로 유의한 공변량으로 나타나지않았다.

- 체중

모집단 약물동태를 해석한 결과, 체중은 MT-6548의 AUC에 영향을 미치는 것으로 나타났고 체중과 AUC는 역상관 관계에 있는 것으로 나타났다(2.7.2.3.1.9). 모집단 약물 동태 해석에서 대상으로 한 NDD-CKD 환자 및 HD-CKD 환자의 체중 분포 폭(5~95 percentile)에서 정상 상태에서 AUC에 미치는 영향은 체중이 중앙값인 경우에 대해 각각 -38.8%~46.8% 및 -40.4%~40.0%이었다.

- 소아

소아에게 MT-6548을 투여한 경험은 없다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

1) 약물 상호 작용

표 2.7.2.3－6 MT-6548의 인간 P450에 대한 저해인 IC_{50} 및 K_i 값과 정적 약물 속도론 모델로 추정한 AUC 비

P450	Assay	IC_{50} (μM)	K_i (μM)	AUCR[a] (600 mg)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylase	344	ND	1.01
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	129	110	1.01
CYP2C8	Amodiaquine *N*-deethylase	42.7	25.1	1.17
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylase	119	48.6	1.04[b]
CYP2C19	S-Mephenytoin 4′-hydroxylase	459	ND	1.01
CYP2D6	Bufuralol 1′-hydroxylase	580	ND	1.01
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	861	ND	ND
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylase	764	ND	1.08
UGT1A1	17β-Estradiol 3-glucuronidation	359	ND	1.15

AUCR: ratio of area under the concentration time curve; ND: not determined as IC_{50} were >200 μM;
[a]AUCR was calculated as the MSPK model described in DDI guideline. The highest reported C_{max} value of 84.8 μg/mL (277 μM), obtained following the dosing of 600 mg QD in CI-0020, was used in the calculation.
[b]Using warfarin as in vivo substrate for the AUCR calculations.

- MT-6548이 다른 약물로부터 받는 영향

① 다가 양이온을 함유하는 경구 약제(칼슘, 철, 마그네슘, 알루미늄 등을 포함하는 제제):

이 약을 철 함유제와 동시 투여한 결과, 이 약의 Cmax 및 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 프로베네시드와 병용한 결과, 이 약의 미변화체 및 대사물 O-글루쿠론산 포합체의 AUC0-∞가 상승하였다. 프로베네시드의 OAT1 및 OAT3 저해 작용으로 인해 이 약의 혈장 중 농도가 상승한다. 이것을 근거

로 이 약과 병용하면 이 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 병용 시 이 약의 감량을 고려하고 또한 환자 상태를 신중하게 관찰한다.

- MT-6548이 다른 약물에 미치는 영향

① BCRP의 기질이 되는 약(로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 설파살라진): 이 약을 BCRP의 기질이 되는 약들과 병용한 결과, BCRP의 기질이 되는 약의 Cmax 및 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.

② 유기 음이온 수송체(OAT)의 기질이 되는 약(푸로세미드, 메토트렉세이트 등): 이 약을 푸로세미드와 병용한 결과, 푸로세미드의 Cmax 및 AUC0-∞가 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.

2) 혈액투석

혈액투석 전후의 약물동태시험(CI-0009시험)에서 혈액투석이 MT-6548의 PK에 미치는 영향을 검토하기 위해 혈액투석 시작 4시간 전 또는 혈액투석 2시간 후에 MT-6548 450mg을 투여했을 때의 PK를 검토하였다. 혈액투석 전후에 MT-6548을 투여했을 경우 MT-6548 및 O-글루쿠론산 포합체가 Cmax 및 AUC에 미치는 명확한 영향은 확인되지 않았다. 또한 혈액 투석으로 MT-6548은 투여량 중 약 1.9%가 제거되었다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 건강한 사람(EPO)

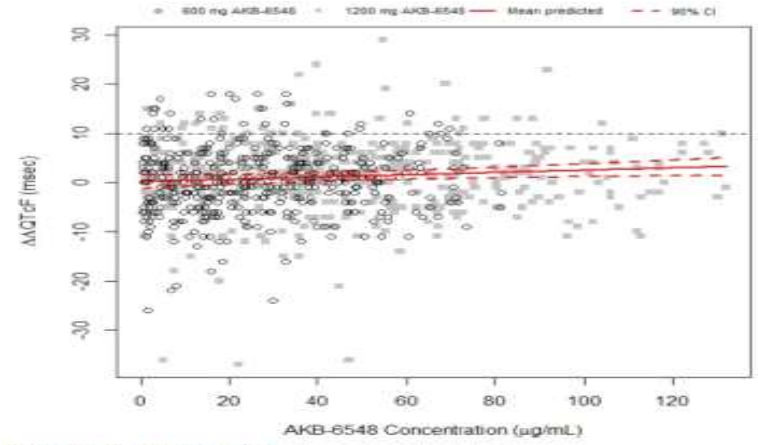
건강한 성인을 대상으로 한 단회 투여 시험(CI-0001 시험)에서 MT-6548을 투여함으로써 혈청 중 에리스로포이에틴(이하 EPO)은 증가하고 EPO 증가는 투여량에 의존해 증가하는 경향을 보였다. 인종 간 가교 시험(CI-0020 시험)에서 투여량으로 보정한 건강한 백인 및 일본인 성인의 베이스라인에서 EPO의 AUC 상대변화량은 건강한 일본인 성인과 건강한 백인 성인에서 동일했으며 일본인 및 백인에서 위약 투여군 또는 MT-6548을 150mg 또는 300mg 투여한 군에서 EPO 경과 시 추이 및 AUC에 현저한 차이는 없었다. 600mg 투여군에서는 일본인의 EPO인 AUC가 백인에 비해 약 40% 높았으나 이는 주로 건강한 일본인 성인 1명의 EPO가 다른 5명에 비해 현저히 높았기 때문인 것으로 생각된다. 또한 MT-6548로 인한 EPO 증가는 모든 투여량에서 투여 24시간 후에 거의 베이스라인 값으로 떨어졌다.

제2상 NDD-CKD 환자를 대상으로 한 단회 투여 시험(CI-0003 시험)에서 MT-6548 500mg을 단회 투여했을 때 투여 8시간 및 12시간 후 평균 EPO 상승이 나타났다. 또한 EPO는 투여 24시간 후에 베이스라인 값으로 떨어졌다.

- QT 시험

Thorough QT/QTc 시험(CI-0010 시험)에서 MT-6548의 임상 최대 용량(600mg) 및 임상 용량을 초과하는 용량(1200mg)을 사용해 MT-6548이 QTc 간격에 미치는 영향을 검토한 결과, 두 투여군의 모든 시점에서 위약으로 보정한 베이스라인으로부터 Fridericia 법으로 보정한 QT 간격의 변화량(ΔΔQTcF)의 90% CI 상한은 10msec 미만이었다. 또는 ΔΔQTcF와 혈장 중 MT-6548 농도의 회귀직선 기울기는 작고(0.0233msec/μg/mL, 90%CI:

0.0036~0.0430), 혈장 중 MT-6548 농도가 측정된 범위에서 회귀직선의 90%CI 상한은 확실히 10msec보다 낮은 값이었다. 이에 따라 MT-6548이 QTc 간격을 연장시킬 위험은 확인되지 않았다.



Abbreviation: CI = confidence interval
Note: Prediction was based on Model 1
AKB-6548: MT-6548

그림 2.7.2.2－32 혈장 중 MT-6548 농도와 ΔΔQTcF의 관계 및 그 회귀식의 90% 신뢰구간

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 주요 임상시험 총 6건 : 제2상 2건, 제3상 4건

- 6건의 임상시험(일본 수행)에서 초회 용량 투여 후 24주 동안 ESA에서 전환 후 Hb 유지 효과(전환 효과), ESA 미치료 또는 wash-out 후 Hb 상승 및 유지 효과(개선 효과)를 평가함

- 다국가 글로벌 임상시험 총 4건 : 제3상 4건

- 2건의 투석(복막 투석 또는 혈액 투석) 의존성 CKD 환자 대상 임상시험과 2건의 비투석 CKD 환자 대상 임상시험 수행

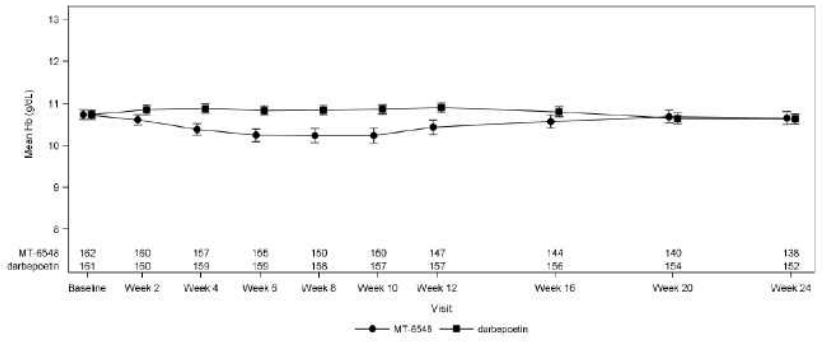
(요약표)

대상	임상번호	임상 단계	시험디자인 투여기간 *유효성 평가시점(투여용량)	ESA 치료 여부
투석 비의존 CKD 환자	CI-0021	일본 2상	[주요 유효성 평가기간(Week 1-6)] MT-6548 150mg, 300mg, 600mg(1일 1회)/위약(1일 1회) [용량조절 유지기간(Week 7-16)] 용량 조절 가능	치료군
	MT-6548-J01	일본 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : 유지용량 1주, 2주 또는 4주에 1회, 15~180ug, SC 52주(치료기간 I기 24주, 치료기간 II기 28주)	미치료군(휴약군) /치료군
PD 환자	MT-6548-J02	일본 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg 치료기간 24주	미치료군(휴약군) /치료군
HD 환자	CI-0022	일본 2상	[주요 유효성 평가기간(Week 1-6)] MT-6548 150mg, 300mg, 600mg(1일 1회)/위약(1일 1회) [용량조절 유지기간(Week 7-16)] 용량 조절 가능	미치료군/ 치료군(휴약군)
	MT-6548-J03	일본 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : 유지용량 1주, 2주 또는 4주에 1회, 15~180ug, SC 52주(치료기간 I기 24주, 치료기간 II기 28주: 장기)	치료군
	MT-6548-J04	일본 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg 치료기간 24주	미치료군 (휴약군)
투석 비의존 CKD 환자	CI-0014	다국가 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : (미국) 초회용량 4주 1회 0.45ug/kg, SC 또는 IV 52주(치료기간 I기 24-36주, 치료기간 II기 40-52주)	휴약군
	CI-0015	다국가 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : (미국) 초회용량 4주 1회 0.45ug/kg, SC 또는 IV 52주(치료기간 I기 24-36주, 치료기간 II기 40-52주)	치료군
DD 환자 (HD+PD)	CI-0016	다국가 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : (미국) 초회용량 1주 1회 0.45ug/kg, SC 또는 IV, 2주 1회 0.75ug/kg, SC 또는 IV 52주(치료기간 I기 24-36주, 치료기간 II기 40-52주)	미치료군/치료군
	CI-0017	다국가 3상	초회용량 1일 1회 300mg, 유지용량 1일 1회 150 ~ 600mg *다베포에틴 알파 : (미국) 초회용량 1주 1회 0.45ug/kg, SC 또는 IV, 2주 1회 0.75ug/kg, SC 또는 IV 52주 치료기간 I기 24-36주, 치료기간 II기 40-52주)	치료군

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(일본 수행 임상시험 결과) 혈액 투석 환자군

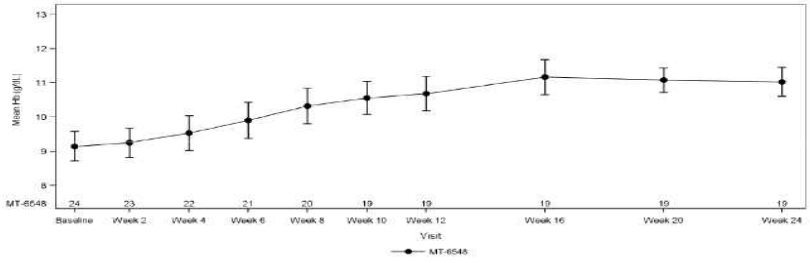
단계	시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
CI-0022 (Correction)								
2상	다기관 공동, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 병행군간 비교, 용량 설정 시험약:MT-6548 150-600mg, 1일 1회, 경구 투여 위약 1일1회 경구투여 등록/완료 시험대상자수 45/35 위약군 15/5 16주 (주요 유효성 평가기간: 6주, 용량 조절 유지 기간: 10주)				(선정기준) HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자 Hb 수치: 10.0g/dL 미만 (주요평가) 투여 전 평균값에서 6주 후까지의 Hb 수치의 변화량 (유효성 평가결과) 6주간의 주요 유효성 평가 기간 종료 시 MT-6548의 3개 투여군에서 Hb 값의 평균 변화량(평균 변화율)은 MT-6548 150mg군에서 -0.289g/dL(- 3.47%), 300mg군에서 0.033g/dL (0.25%) 및 600mg군에서 0.476g/dL(5.28%)이고 용량 의존적이었다. 또한 위약군에서는 Hb 값의 평균 변화량(평균 변화율)은 -1.486g/dL(-16.75%)이었다. Hb 수치의 투여 전 평균값{투여 전 3개의 Hb 값(스크리닝 2시점 및 베이스라인)의 평균값}부터 6주 후까지의 평균 변화량에 대하여 MT- 6548군과 위약군의 차 및 그 p값이 300mg군에서 1.56g/dL(p<0.0001)로 나타나 MT-6548 300mg군에서 위약군에 대한 통계학적으로 유의미한 Hb 수치의 상승이 인정됨 (안전성 평가결과)			

		약물이상반응 : 위장관장애(설사, 구토 각 1건) 2/24건(6.3%) 이상반응 중 발현 비율이 20% 이상인 SOC는 '상해, 중독 및 처치 합병증' 54.2%(13명), '감염증 및 기생충증' 45.8%(11명), '위장장애' 33.3%(8명)였다.
MT-6548-J03 (Conversion) HD-CKD		
3상	다기관 공동, 무작위, 비맹검,대조, 병행군간 비교 시험약:MT-6548 150-600mg, 1일 1회, 경구 투여 비교대조약: 다베포에틴 알파 5 -180㎍, 1주 혹은 2주 혹은 4주에 1회, 피하투여 등록/완료 시험대상자수 MT-6548군:162/136 darbepoetin군: 161/152 52주(치료기간 24주 + 연장기간 28주)	(선정기준) HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자(Conversion 집단c) Hb 수치: 9.5g/dL 이상 12.0g/dL 이하 (유효성 평가) - 1차유효성 평가 : 20주 및 24주의 평균 Hb 수치 ESA 제제로부터의 전환 후에 갑작스러운 변동 없이 추이하여 24주간에 걸쳐 목표 범위 내에서 유지하였다. MMRM을 이용한 24주 후의 Hb값의 LSMean 및 그 95% CI는 MT-6548군에서 10.59g/dL 및 10.45~10.72g/dL, darbepoetin군에서 10.63g/dL 및 10.50~10.76g/dL 이었다. **표 2.7.6.26-8 20주 및 24주 후의 평균 Hb 값(MMRM, FAS)** Treatment Group / Visit / N / Mean at Baseline (SD) / LSMean / SE / 95% CI MT-6548 / Week 20 and Week 24 / 160 / 10.74 (0.72) / 10.61 / 0.08 / (10.45, 10.76) darbepoetin / Week 20 and Week 24 / 160 / 10.74 (0.72) / 10.65 / 0.09 / (10.50, 10.80) Difference / Week 20 and Week 24 / / / -0.05 / 0.11 / (-0.26, 0.17) MT-6548 - darbepoetin 20주 및 24주 후의 평균 Hb 수치의 MT-6548군과 darbepoetin군과의 차이의 LSMean 및 그 95%CI는 -0.05g/dL 및 -0.26~0.17g/dL였다. 군간 차(MT-6548군 - darbepoetin군)의 95%CI 하한이 -0.75g/dL 이상으로 나타나 MT-6548군의 darbepoetin군에 대한 비열등성이 검증되었다.  bs(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean. **그림 2.7.3.3－20 Hb 수치의 추이(FAS) (MT-6548-J03 시험/Conversion 집단)** (안전성 평가결과) → 약물이상반응 발생 비율은 MT-6548군에서 높았다. -24주 약물이상반응 발생 비율이 darbepoetin군에 비해 MT-6548군이 높았으나 기타 발생 비율은 투여군 간에 큰 차이는 없었다. MT-6548 (N=162) n (%) / darbepoetin (N=161) n (%) Subjects with at least one adverse event / 145 (89.5) / 142 (88.2) Subjects with at least one adverse drug reaction / 17 (10.5) / 4 (2.5) Subjects with at least one serious adverse event / 21 (13.0) / 17 (10.6) Subjects with at least one serious adverse drug reaction / 0 (0.0) / 0 (0.0) Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation / 10 (6.2) / 4 (2.5) Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event / 10 (6.2) / 4 (2.5) Deaths due to adverse event / 1 (0.6) / 1 (0.6) Data Source: Listing 16.2.5.1 Source: t_14_3_1_1.sas MT-6548군에서 발생 비율이 5% 이상인 이상반응은 비인두염, 설사, 단락 협착, 타박상, 망막 출혈 및 두통이었다. 이들 사례 중 darbepoetin군과 비교해 3% 이상 높았던 이상반응은 망막 출혈 및 두통이었다. darbepoetin군에서 5% 이상 발생이 있었고 동시에 MT-6548군과 비교해 발생 비율이 3% 이상 높았던 이상반응은 비인두염 및 단락 협착이었다. MT-6548군에서 발생 비율이 5% 이상인 약물이상반응은 확인되지 않았다. MT-6548군에서 발생 비율이 높았던 약물이상반응은 설사{2.5%(4명), 1.2%(2명)}, 이어서 오심{1.9%(3명), 0.0%(0명)}이었다. 두통은 모두 경증이었고 시험약과의 모든 인과 관계가 없는 것으로 판단되었다. 중대한 것으로

		판단된 사례는 없었다. 사망, 중지 및 시험약의 감량·휴약에 이른 피험자도 확인되지 않았다. 사망에 이른 이상반응 발생 비율은 MT-6548군 및 darbepoetin군에서 각각 0.6%(1/162명, 폐렴) 및 0.6%(1/161명, 말초동맥류 파열) 이었으나, 약물관련없음으로 평가됨 -52주 이상반응 발현 비율은 MT-6548군에서 95.1%(154/162명), darbepoetin군에서 98.1%(158/161명)였다. 약물 이상반응은 MT-6548군에서 11.1%(18명), darbepoetin군에서 3.7%(6명)였다. 중대한 이상반응의 발현 비율은 MT-6548군에서 25.3%(41명), darbepoetin군에서 27.3%(44명)였다. 중대한 약물 이상반응은 두 군에서 확인되지 않았다. 중지하게 된 이상반응 발현 비율은 MT-6548군에서 9.9%(16명), darbepoetin군에서 8.7%(14명)였다. 시험약의 휴약 또는 감량에 이른 이상반응의 발현 비율은 MT-6548군에서 8.0%(13명), darbepoetin군에서 2.5%(4명)였다. 구제 치료에 이른 이상반응의 발현 비율은 MT-6548군에서 3.7%(6명), darbepoetin군에서 1.2%(2명)였다. 사망에 이른 이상반응은 MT-6548군에서 1.2%(2명), darbepoetin군에서 0.6%(1명)였다. MT-6548군에서 약물 이상반응으로서 가장 발현 비율이 높았던 '설사', MT6548군에서 '설사' 다음으로 발현 비율이 높았던 약물 이상반응이자 darbepoetin군에 비해 발현 비율이 높았던 이상반응 '오심', darbepoetin군에 비해 발현 비율이 높았던 이상반응 '위장염', '사지통증', '두통', '결막염', '망막출혈' 및 '식욕감퇴'임. -사망 : MT-6548군에서 2명(폐렴, 만성 신장병으로 인한 사망, 시험종료 후 유방암으로 인한 사망 1명 추가됨, 인과성 없음), darbepoetin군 1명(말초동맥류 파열, 인과관계없음)
MT-6548-J04 (Correction) HD-CKD		
3상	다기관 공동, 비맹검, 비대조 시험약:MT-6548 150-600mg, 1일 1회, 경구 투여 등록/완료 시험대상자수 24/21 24주 투여	(선정기준) HD-CKD에 수반되는 빈혈 환자 Hb 수치: Correction 집단 8.0g/dL 이상 10.5g/dL 이하 (투여량) 시험약은 300mg/일로 투여를 개시하고 20주~24주 후의 시험약의 1일 평균 투여량의 평균치 및 그 95% CI는 332.29mg/일 및 240.60~423.98mg/일이었다. (1차 유효성 평가) - 20주 및 24주의 평균 Hb 수치 20주 및 24주 후의 평균 Hb 수치의 LSMean 및 그 95% CI는 10.75g/dL 및 10.35~11.14g/dL이었으며 95% CI는 목표 범위 내(10.0g/dL 이상 12.0g/dL 미만)였다. **표 2.7.6.28-9 각 평가 시점의 Hb 값 기술통계량(FAS)** Hb 값 평균값은 상승하여 8주 후에 목표범위 내에 도달 후, 24주 후까지 목표범위 내를 유지하였다. 24주 후의 Hb 값의 베이스라인으로부터의 평균 변화량 및 그 95%CI는 1.64g/dL 및 1.24~2.03g/dL이었다. 24주후의 Hb 수치의 LSMean 및 그 95%CI는 10.89g/dL 및 10.47~11.31g/dL였다. **표 2.7.6.28-10 각 평가 시점의 Hb 값(MMRM, FAS)**

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	24	9.15	1.00	9.35	(5.6, 10.6)	(8.73, 9.57)							
	Week 2	23	9.25	0.98	9.40	(6.9, 11.0)	(8.83, 9.68)	23	-0.05	0.71	0.00	(-1.8, 1.5)	(-0.36, 0.26)	0.719
	Week 4	22	9.53	1.14	9.50	(7.4, 11.8)	(9.03, 10.04)	22	0.21	0.96	0.10	(-1.5, 2.5)	(-0.21, 0.64)	0.311
	Week 6	21	9.90	1.16	9.90	(7.7, 11.9)	(9.37, 10.43)	21	0.54	1.04	0.40	(-1.0, 3.3)	(0.06, 1.01)	0.029
	Week 8	20	10.33	1.12	10.30	(8.1, 12.1)	(9.80, 10.85)	20	0.93	1.19	0.90	(-1.5, 3.1)	(0.40, 1.45)	0.002
	Week 10	19	10.56	1.00	10.70	(8.6, 12.0)	(10.08, 11.04)	19	1.17	1.08	1.20	(-1.0, 3.0)	(0.67, 1.67)	<0.001
	Week 12	19	10.68	1.04	11.00	(8.6, 12.1)	(10.18, 11.19)	19	1.29	1.03	1.30	(-0.7, 3.2)	(0.80, 1.79)	<0.001
	Week 16	19	11.17	1.06	11.00	(9.5, 13.1)	(10.66, 11.68)	19	1.75	1.00	1.70	(0.0, 3.6)	(1.30, 2.26)	<0.001
	Week 20	19	11.08	0.73	11.10	(9.7, 12.3)	(10.73, 11.43)	19	1.69	0.72	1.60	(0.2, 2.7)	(1.34, 2.04)	<0.001
	Week 24	19	11.03	0.88	11.10	(9.5, 12.6)	(10.60, 11.45)	19	1.64	0.81	1.60	(-0.1, 2.5)	(1.24, 2.03)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	23	10.56	1.40	10.40	(7.4, 12.6)	(9.95, 11.17)	23	1.26	1.18	1.30	(-1.4, 2.9)	(0.75, 1.77)	<0.001

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	23	9.30 (0.67)	9.30	0.20	(8.90, 9.71)
	Week 4	22	9.32 (0.69)	9.53	0.20	(9.12, 9.94)
	Week 6	21	9.36 (0.67)	9.82	0.20	(9.41, 10.23)
	Week 8	20	9.40 (0.66)	10.14	0.21	(9.77, 10.60)
	Week 10	19	9.35 (0.68)	10.42	0.21	(10.01, 10.84)
	Week 12	19	9.35 (0.68)	10.55	0.21	(10.13, 10.97)
	Week 16	19	9.39 (0.68)	11.04	0.21	(10.62, 11.45)
	Week 20	19	9.39 (0.68)	10.95	0.21	(10.53, 11.36)
	Week 24	19	9.39 (0.68)	10.89	0.21	(10.47, 11.31)

		 Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean. 그림 2.7.3.3－24 Hb 수치의 추이(FAS) (MT-6548-J04 시험/Correction 집단) 용량조절을 실시한 피험자의 비율은 4주~6주 후가 가장 많은 63.6%였으며, 20주~24주 후에는 9.5%였다. (안전성 평가결과) 이상반응 및 약물 이상반응 발현 비율은 각각 95.8%(23/24명) 및 8.3%(2/24명)였다. 중대한 이상반응 발현 비율은 29.2%(7명)였다. 중대한 약물 이상반응은 확인되지 않았다. 이상반응 중 발현 비율이 20% 이상인 SOC는 '상해, 중독 및 처치 합병증' 54.2%(13명), '감염증 및 기생충증' 45.8%(11명), '위장장애' 33.3%(8명)였다. 발현 비율이 5% 이상인 약물 이상반응은 확인되지 않았다. 약물 이상반응은 설사와 구토 증세가 각 1명에게서 확인되었다. 치료 기간 중에 중지한 피험자의 비율은 12.5%(3/24명)이었다. 중지 이유는 '이상반응'가 2명 및 '기타 임상시험 책임(분담) 의사의 판단'이 1명이었다. 중지된 이상반응은 '출혈성 십이지장궤양' 및 '헤모글로빈 감소'가 각 1명으로 확인되었다. 시험용 약물과의 인과관계는 가능성이 없다고 판단되었으며, 병세는 회복되었다. -안저검사 : 백내장 1건발생(인과관계 없음) -사망 등 중대이상반응 없음

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

(글로벌 임상시험 결과)

단계	시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
DD-CKD 환자								
CI-16 (INNO2VATE 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-17 (INNO2VATE CONVERSION)								
3상	randomized, open label, active controlled study				(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			

	(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	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.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MT-6548-J03 시험에서 혈액 투석 만성 신장병 환자에서 시험약이 다베포에틴알파 대비 일차 평가변수에 대해 비열등함을 입증함. 이전 ESA 치료를 받은 환자에서 전환 후 Hb 농도 평균값은 24주 간 목표 범위 내 유지함. 시험약의 Hb 농도 유지 효과는 24주 투여와 비슷하게 52주 장기 투여시에도 지속됨.
- MT-6548-J04 시험에서 이전 ESA 치료를 받지 않은 혈액 투석 만성 신장병 환자에서 Hb 농도 평균값이 상승하여 8주 후 목표 범위 내 도달 후, 24주 후까지 목표 범위 내 유지됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일본 임상시험 6건에 대한 안전성 통합분석(ISS-1)

- 일본 제2상 및 제3상 시험을 통합한 일본인 환자 통합집단(ISS-1)에서의 이상반응 발현율은 MT-6548군 전체에서 90.0%였고, 발현율이 10% 이상이었던 이상반응은 상인두염 및 설사였다.

- 주목할만한 이상반응

- 각종 위장관 장애, 두통, 요산 수치 증가, 간기능 이상, 과민증, 고칼륨혈증, 고혈압, 혈전증, 심혈관 이벤트 관련 사례, 망막 장애, 악성 종양

- 혈액 투석 환자

- MT-6548-J03 시험에서 전체 이상반응 발생률은 이 약 투여군(N=323)과 다베포에틴 알파 투여군(N=300) 각각

95.1%(154/162명), 98.1%(158/161명)이었음.

- 글로벌 핵심임상 안전성 평가결과

- 일차 안전성 평가변수인 최초 주요 심혈관 이상반응(MACE) 발생까지 시간을 다베포에틴알파 대조군과 비교한 결과, DD-CKD군에서 위험비의 95% 신뢰구간 상한(유럽 EMA 기준 1.30 미만, 미국 FDA 기준 1.25 미만)을 충족하여 비열등성을 입증함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 바다두스타트는 HD-CKD 환자에서 빈혈 치료 효과를 나타내고, 그 빈혈 치료 효과는 염증 상태의 영향을 받지 않으며, 또한 Hb 수치의 과잉 상승이 발생하지 않는다는 특징을 가진다. 또, 신성 빈혈의 표준치료제인 ESA 제제는 주사제인데 반해, MT-6548은 경구제라는 사실로부터 경구 투여와 관련된 다양한 유익성이 기대된다.

- 위해성

- 심근경색 및 뇌졸중을 포함한 혈전 색전증 사건, 고혈압 악화, 특정 스타틴(로수바스타틴, 심바스타틴)과 약물 상호작용, 간 기능 장애(약물-유발 간손상)을 중요한 규명된 위해성으로, 악성 종양, 망작 출혈, 과민성을 중요한 잠재적 위해성으로 설정하여 계속적으로 평가를 이어나갈 예정이다.

6.6. 가교자료

- 다국가 임상시험 중 한국인이 일부 참여한 가교자료 제출

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	일본인과 백인 시험대상자에서 노출(Cmax 및 AUC)는 치료용량 범위 내에서(150~600mg) 용량 비례성이 관찰되었다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	건강인에서 바다두스타트는 300~1200mg 용량범위에서 용량 의존적으로 혈장 에리스트로포이에틴 수치를 증가시켰다. 평균최대EPO (EPOmax) 상승은 대체로 투여-후 약 8에서 12 h에 나타났으며, EPO 피크는 투여후 약 18시간이었다. 또한 투여 24시간 후에 베이스라인 값으로 떨어졌다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	치료용량은 목표 Hb에 따라 150~600mg 범위내에서 조절되었다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	바다두스타트는 주로 글루크론산포합반응에 따라 대사되며, 이 대사에 UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 및 UGT1A9이 관여한다. UGT1A1은 유전적 다형성이 있는 효소이나, 약동학 시험결과 PK에는 인종 차에 따른 영향은 관찰되지 않았다.
Bioavailability	high	Low	절대 생체 이용률은 확인되지 않았으나, Mass balance 시험 기반으로 뇨중으로 58.9%, 대변으로 26.9%가 72시간 내 배설되었다.

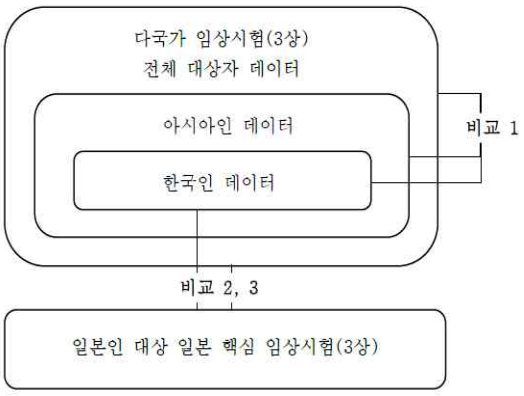
	Less	More likely	Comments
			- 바다두스타트는 물에 대한 용해도는 낮고 막투과성은 높은 것으로 나타나 생물약제학적분류체계(BCS) 상 class II로 분류된다. - 음식에 대한 영향은 이 약을 식후에 투여하였을 때 Cmax가 약 27% 저하되었으나, AUC는 음식의 영향이 없었으므로 이 약이 음식에 미치는 임상적으로 유의미한 영향은 없는 것으로 판단된다.
Protein binding	Low	High	98%이상의 혈장단백결합율이 관찰되었고, 주로 알부민에 결합하였다.
Drug interaction	Little	High	인산염결합제, 젬피브로질, 프로벤네시드, HMA CoA 환원효소 억제제와의 상호작용이 관찰되었다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	전신작용을 나타낸다.
Inappropriate use	Little potential	High	전문의약품으로 의사의 감독하에 사용된다. 바다두스타트의 비임상 및 임상시험 데이터의 분석결과, 오•남용 가능성을 시사하는 사항은 발견되지 않았다. 다만, 운동선수에 의한 남용·오용의 우려가 있으므로 주의가 요구된다.
Multiple co-mediciation	Little	High	만성 신질환 환자가 복용하는 약물로, 다른 약물들을 다수 복용할 확률이 높다.

6.6.3. 가교자료평가

- 6건의 제3상 임상시험은 본 가교자료 평가 문서를 뒷받침할 수 있을 것으로 판단된다.

일본에서 실시된 핵심 연구 2건과 북미, 라틴아메리카, 유럽, 아시아 태평양 등의 지역들에서 실시된 글로벌 제3상 다국가임상시험(multi-region clinical trial, MRCT) 4건이 선택되었다.

그림 1 가교자료 구성 요약



[AKB-6548-CI-0014] 총 1761 명 중 한국인 16 명 포함
[AKB-6548-CI-0015] 총 1725 명 중 한국인 41 명 포함
[AKB-6548-CI-0016] 총 369 명 중 한국인 9 명 포함
[AKB-6548-CI-0017] 총 3554 명 중 한국인 92 명 포함

1. 한국인이 포함된 글로벌 3상 임상시험 결과에서, 한국인 vs 아시아인 vs 비한국인 vs 전체 시험대상자의 안전성 및 유효성 결과를 비교
2. 글로벌 3상 임상시험의 한국인과 전체 시험대상자의 결과와 일본 핵심 3상 임상시험의 일본인의 결과를 비교
3. 각 인종 간(한국인인, 아시아인, 전체 시험대상자)의 집단 약동학(PK) 결과를 비교•분석

- 헤모글로빈의 베이스라인 대비 변화

일본인을 대상으로 한 핵심 임상시험 2건에서는 Hb값의 변화를 고려하여 치료기인 20주차와 24주차에서의 평균값을 평가하는 것으로 결정했다. 4건의 다국가임상시험(MRCT)에서는 1차 유효성 평가변수가 기저시점과 1차 유효성

평가기간(PEP: 24주차~36주차) 사이의 평균 Hb값의 변화였다. *95% CI의 하한기준 -0.75 g/dL

(한국인이 참여한 다국가 임상시험 16, 17 - 투석)

LS 평균(SE)에 대한 투여군 간의 차이는 -0.18(0.031) g/dL(95% CI: -0.24, -0.12)였다. 통합된 분석대상에 대한 분석을 위해 특별히 강화된 것은 아니지만, 95%신뢰구간(confidence interval, CI)의 하한(-0.24)이 -0.75 g/dL보다 높았으므로, 비열등성을 입증함.

한국인, 아시아인, 비한국인 하위집단에서는 유사한 결과를 보였는데, LS 평균(SE)에 대한 투여군 간의 차이는 한국인에서 -0.18(0.185) g/dL(95% CI: -0.54, -0.18), 아시아인에서 -0.14(0.139) g/dL(95% CI: -041, 0.14), 비한국인에서 -0.18(0.032) g/dL(95% CI: -0.24, 0.12)였다.

표 13 통합된 DD-CKD 시험대상자에서 기저시점의 Hb 농도에서부터 1 차 유효성 평가기간(24~36 주차)의 평균 Hb 농도까지의 변화(무작위 배정된 분석대상)

Hb Parameter (g/dL)	Korean Vada N = 51	Korean Darb N = 50	Asian Vada N=88	Asian Darb N=107	Non-Korean Vada N=1907	Non-Korean Darb N=1915	Overall subjects Vada N = 1958	Overall subjects Darb N = 1965
Baseline								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean	10.42	10.25	10.29	10.24	10.16	10.13	10.17	10.13
(SD)	(0.805)	(0.719)	(0.797)	(0.782)	(0.911)	(0.916)	(0.909)	(0.912)
Primary Efficacy Period (Weeks 24 to 36) (Observed)								
n	43	48	79	98	1687	1746	1730	1794
Mean	10.43	10.54	10.41	10.54	10.39	10.56	10.39	10.56
(SD)	(0.994)	(0.802)	(0.994)	(0.849)	(1.006)	(0.954)	(1.005)	(0.950)
Primary Efficacy Period (Weeks 24 to 36) (Observed + Imputed)								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean	10.38	10.53	10.37	10.51	10.36	10.54	10.36	10.54
(SD)	(1.016)	(0.809)	(1.016)	(0.872)	(1.019)	(0.964)	(1.018)	(0.961)
Change From Baseline								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean (SD)	-0.05	0.29	0.08	0.28	0.20	0.41	0.19	0.41
	(1.003)	(1.057)	(1.068)	(1.108)	(1.156)	(1.186)	(1.153)	(1.183)
LS Mean (SE)	0.27	0.45	0.00	0.13	0.42	0.60	0.40	0.58
	(0.359)	(0.362)	(0.241)	(0.230)	(0.039)	(0.038)	(0.038)	(0.038)
95% CI	(-0.43, 0.98)	(-0.26, 1.16)	(-0.48, 0.47)	(-0.32, 0.58)	(0.34, 0.49)	(0.52, 0.67)	(0.33, 0.48)	(0.51, 0.66)
Estimated Treatment Difference								
LS Mean (SE)	-0.18 (0.185)		-0.14 (0.139)		-0.18 (0.032)		-0.18 (0.031)	
95% CI	(-0.54, 0.18)		(-0.41, 0.14)		(-0.24, -0.12)		(-0.24, -0.12)	

Source: Table 14.2.1.1a.
CKD: chronic kidney disease; CI: confidence interval; Darb: darbepoetin alfa; DD: dialysis-dependent; LS: least square; SD: standard deviation; SE: standard error; Vada: vadadustat.

표 14 통합된 DD-CKD 시험대상자에서 기저시점의 Hb 농도에서부터 2 차 유효성 평가기간(40~52 주차)의 평균 Hb 농도까지의 변화(무작위 배정된 분석대상)

Hb Parameter (g/dL)	Korean Vada N = 51	Korean Darb N = 50	Asian Vada N=88	Asian Darb N=107	Non-Korean Vada N=1907	Non-Korean Darb N=1915	Overall subjects Vada N = 1958	Overall subjects Darb N = 1965
Baseline								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean (SD)	10.42	10.25	10.29	10.24	10.16	10.13	10.17	10.13
	(0.805)	(0.719)	(0.797)	(0.782)	(0.911)	(0.916)	(0.909)	(0.912)
Secondary Efficacy Period (Weeks 40 to 52) (Observed)								
n	35	45	66	90	1549	1615	1584	1660
Mean (SD)	10.41	10.76	10.51	10.70	10.44	10.60	10.44	10.61
	(0.966)	(0.846)	(1.099)	(0.875)	(1.043)	(0.980)	(1.041)	(0.977)
Secondary Efficacy Period (Weeks 40 to 52) (Observed + Imputed)								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean (SD)	10.37	10.73	10.44	10.65	10.41	10.57	10.41	10.58
	(1.022)	(0.855)	(1.112)	(0.911)	(1.060)	(1.002)	(1.059)	(0.999)
Change From Baseline								
n	51	50	88	107	1907	1915	1958	1965
Mean (SD)	-0.05	0.49	0.15	0.41	0.25	0.45	0.24	0.45
	(1.033)	(1.065)	(1.174)	(1.080)	(1.232)	(1.220)	(1.228)	(1.216)
LS Mean (SE)	0.22	0.63	0.28	0.49	0.44	0.61	0.43	0.60
	(0.449)	(0.436)	(0.301)	(0.290)	(0.044)	(0.043)	(0.043)	(0.042)
95% CI	(-0.67, 1.10)	(-0.22, 1.49)	(-0.31, 0.87)	(-0.08, 1.06)	(0.36, 0.53)	(0.53, 0.69)	(0.34, 0.51)	(0.52, 0.68)
Estimated Treatment Difference								
LS Mean (SE)	-0.42 (0.198)		-0.21 (0.154)		-0.17 (0.035)		-0.17 (0.034)	
95% CI	(-0.81, -0.03)		(-0.51, 0.09)		(-0.24, -0.10)		(-0.24, -0.11)	

Source: Table 14.2.2.1a
CKD: chronic kidney disease; CI: confidence interval; Darb: darbepoetin alfa; DD: dialysis-dependent; LS: least square; SD: standard deviation; SE: standard error; Vada: vadadustat.

투약 개시 후 Vadadustat 투여군에서 Hb 농도는 8주차까지 감소하다가, 이후 16주차까지 꾸준히 상승했다. 이러한 Hb 농도의 감소는 모든 분석대상 집단과 전체 시험대상자에서 확인되었다. 이 결과는 무작위 배정 후후, 최소 4주 동안 Vadadustat의 용량 조절을 보류했다가 4주차부터 용량을 조절하는 데에 반영되었다. 24주차까지의 평균 Hb 농도는 1차 유효성 평가기간평가기간(PEP: 24~36주차) 동안 안정되었고, 2차 유효성 평가기간(SEP: 40~52주차) 동안 지속되었다.

- 이상사례의 요약

표 18 통합된 DD-CKD 시험대상자들 중, 한국인 하위집단에서 10% 이상의 시험대상자로부터 보고된 흔한 이상반응(안전성 분석대상)

SOC	Korean		Asian		Non-Korean		Overall subjects	
	Vada	Darb	Vada	Darb	Vada	Darb	Vada	Darb
PT	N = 51	N = 50	N = 88	N = 106	N = 1896	N = 1905	N = 1947	N = 1955
Any TEAEs	48 (94.1)	49 (98.0)	79 (89.8)	96 (90.6)	1664 (87.8)	1690 (88.7)	1712 (87.9)	1739 (89.0)
Infections and infestations								
Nasopharyngitis	26 (51.0)	25 (50.0)	26 (29.5)	25 (23.6)	-	-	102 (5.2)	92 (4.7)
Upper respiratory tract infection	10 (19.6)	8 (16.0)	13 (14.8)	11 (10.4)	94 (5.0)	113 (5.9)	104 (5.3)	121 (6.2)
Peritonitis	7 (13.7)	12 (24.0)	7 (8.0)	15 (14.2)	-	-	-	-
Pneumonia	2 (3.9)	5 (10.0)	7 (8.0)	10 (9.4)	206 (10.9)	182 (9.6)	208 (10.7)	187 (9.6)
Gastrointestinal disorders								
Constipation	9 (17.6)	9 (18.0)	10 (11.4)	18 (17.0)	-	-	-	-
Dyspepsia	9 (17.6)	1 (2.0)	9 (10.2)	1 (0.9)	-	-	-	-
Diarrhea	6 (11.8)	5 (10.0)	11 (12.5)	10 (9.4)	242 (12.8)	191 (10.0)	248 (12.7)	196 (10.0)
Vomiting	5 (9.8)	6 (12.0)	8 (9.1)	9 (8.5)	128 (6.8)	128 (6.7)	133 (6.8)	134 (6.9)
Nausea	4 (7.8)	5 (10.0)	6 (6.8)	10 (9.4)	159 (8.4)	142 (7.5)	163 (8.4)	147 (7.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Pain in extremity	7 (13.7)	3 (6.0)	10 (11.4)	5 (4.7)	92 (4.9)	120 (6.3)	99 (5.1)	123 (6.3)
Back pain	1 (2.0)	8 (16.0)	3 (3.4)	9 (8.5)	82 (4.3)	95 (5.0)	83 (4.3)	103 (5.3)
Arthralgia	3 (5.9)	5 (10.0)	-	-	-	-		
Nervous system disorders								
Headache	11 (21.6)	9 (18.0)	12 (13.6)	13 (12.3)	157 (8.3)	137 (7.2)	168 (8.6)	146 (7.5)
Dizziness	11 (21.6)	4 (8.0)	15 (17.0)	8 (7.5)	-	-	-	-
General disorders and administration site conditions								
Edema	4 (7.8)	5 (10.0)	4 (4.5)	7 (6.6)	-	-	-	-
Vascular disorders								
Hypertension	12 (23.5)	11 (22.0)	14 (15.9)	21 (19.8)	204 (10.8)	255 (13.4)	216 (11.1)	266 (13.6)
Hypotension	7 (13.7)	2 (4.0)	12 (13.6)	11 (10.4)	146 (7.7)	155 (8.1)	153 (7.9)	157 (8.0)
Metabolism and nutrition disorders								
Hyperkalemia	6 (11.8)	6 (12.0)	10 (11.4)	19 (17.9)	162 (8.5)	195 (10.2)	168 (8.6)	201 (10.3)
Decreased appetite	6 (11.8)	3 (6.0)	6 (6.8)	3 (2.8)	-	-	-	-
Hyperphosphatemia	1 (2.0)	8 (16.0)	2 (2.3)	10 (9.4)	-	-	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus	11 (21.6)	11 (22.0)	12 (13.6)	15 (14.2)	-	-	-	-
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders								
Cough	8 (15.7)	6 (12.0)	13 (14.8)	9 (8.5)	102 (5.4)	120 (6.3)	110 (5.6)	126 (6.4)
Dyspnea	5 (9.8)	5 (10.0)	6 (6.8)	11 (10.4)	100 (5.3)	124 (6.5)	105 (5.4)	129 (6.6)
Psychiatric disorders								
Insomnia	8 (15.7)	5 (10.0)	8 (9.1)	7 (6.6)	-	-	-	-
Investigations								
Blood pressure increased	3 (5.9)	5 (10.0)	3 (3.4)	6 (5.7)	-	-	-	-

Source: Table 14.3.2.1a.

CKD: chronic kidney disease; Darb: darbepoetin alfa; DD: dialysis-dependent; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; Vada: vadadustat.

*Values of the event with incidence <5% were not shown in the table.

빈칸(-) 처리된 이상반응은 각 군별 5%미만 발생한 이상반응임.

- MACE 안전성 평가

- 위험비(HR; 1.113)에 대한 95% CI의 상한은 비열등성 한계(FDA의 경우 1.25, EMA의 경우 1.30) 미만을 만족하였으며, 한국인 수는 너무 작아 결론을 내릴 수 없으나, 아시아인과 비교시 위험 높지는 않음

- 집단 약동학 비교

- NDD 및 DD 환자에 대해 집단 약동학 분석을 수행(전체 N=4188)하였으며, DD-CKD 집단에서 AUCss의 기하평균은 참조 집단(전체 시험대상자)과 비교했을 때 한국인 시험대상자 에서 7% 더 낮았고, 아시아인 시험대상자에서는 28% 더 높았다. Cmax의 기하평균은 참조 집단에 비해 한국인 시험대상자에서 6% 더 낮았으며, 아시아인 시험대상자에서는 23% 더 높았다. 전반적으로 한국인과 전체 시험대상자 간의 차이는 미미했다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 전반적인 민족적 감수성은 낮은 것으로 판단되나, 목표 Hb 조절을 위해 지속적인 용량조절(titration)이 필요하고 새로운 class의 약물에 해당하여, 한국인에 대한 가교자료 평가 자료 제출함
- 투석 및 비투석 환자에 대해서 한국인, 아시아인(일본인), 전체 시험대상자와 비교하여 평가한 가교자료를 제출함
- Hb 변화량 외에도 신청 용법용량의 한국인에서의 적절성 검토를 위해 투여 개시 및 용량 조절 시 Hb 등의 변화, MACE 발생율에 대한 유익성-위해성 추가 고찰할 필요가 있음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 안전성 측면에서, 약물 약리기전 상 나타날 수 있는 이상반응이 임상시험 결과에서 확인됨. 혈액 투석환자에서의 바다두스타트 치료는 정기적인 모니터링을 통하여 Hb 수치 및 혈전 등의 위험 관리가 필요함.
- 유효성 측면에서 활성대조군(다베포에틴알파) 대비 Hb 농도에서 비열등성을 입증하였으므로, 적혈구 생성 촉진제(ESA)에 불응성인 환자의 빈혈 치료제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본: VAFSEO®Tablets(Vadadustat) 150 mg, 300 mg, 다나베미쓰비시제약주식회사, 2020.06.29. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(동일계열약물)과의 허가사항 비교

- 에브렌조정(록사두스타트) 20, 50, 70, 100, 150mg, 한국아스트라제네카㈜, 2021.07.09. 허가
- 네스프 프리필드시린지주 20, 30, 40, 60, 120(다베포에틴알파), 한국쿄와기린(주) 2009.10.20. 2014.09.04. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	미쓰비시다나베파마코리아 주식회사	**허가일**	
제품명	바다넴정300밀리그램(바다두스타트) 바다넴정150밀리그램(바다두스타트)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 3.0, 2023.3
주성분 및 함량	바다넴정 150 밀리그램 (바다두스타트 150 mg) 바다넴정 300 밀리그램 (바다두스타트 300 mg)		
효능·효과	혈액 투석을 받고 있는 만성 신장병 성인 환자의 빈혈 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 심근경색 및 뇌졸중을 포함한 혈전 색전증 사건 - 고혈압 악화 - 특정 스타틴(로수바스타틴, 심바스타틴)과 약물 상호작용 - 간 기능 장애	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서 - 전문가용 적정사용가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 악성 종양 - 망막 출혈 - 과민성	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서 - 전문가용 적정사용가이드
3. 중요한 부족정보		
- 다낭성 신장 질환	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
- 임신 및 수유 중 사용	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서 - 전문가용 적정사용가이드

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)