의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.11.24.</td><td>접수번호</td><td>20220215725
20220219028</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">한국쿄와기린(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">올케디아정1밀리그램(에보칼세트)
올케디아정2밀리그램(에보칼세트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에보칼세트(수214-2-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
[올케디아정1밀리그램(에보칼세트)] 1정 139.1밀리그램 중 에보칼세트 1밀리그램
[올케디아정2밀리그램(에보칼세트)] 1정 139.1밀리그램 중 에보칼세트 2밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.11.15.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>허윤정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장, 강석연 국장, 김유미 차장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 신보람 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장, 김영림 부장
(기시) 이나영 심사원, 권오석 연구관, 박상애 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임</td></tr>
</table>

	제품화지원팀		사무관, 최희정 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	김혜민 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 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

투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

○ 용법·용량

성인
이 약은 하루 한번 경구 투여한다.
보통 1mg을 시작 용량으로 하지만, 환자의 상태에 따라, 2mg을 시작용량으로 할 수 있다.
투여 후, 환자의 부갑상선호르몬(iPTH) 및 혈청 칼슘 수치를 면밀히 모니터링하여 약물 용량을 1~8mg까지 조정할 수 있다.
환자가 이 약물 치료에 충분히 반응하지 않는다면, 약물용량은 조정하여야 하며, 하루 한번 12mg까지 증량할 수 있다.

본 약물은 혈중 칼슘 수치를 감소시키므로, 약물 투여 시작 전에 환자의 혈청 칼슘 수치가 낮지 않음을 확인해야 한다(칼슘 수치 기준: ≥8.4mg/dL).

용량 증량이 필요한 경우, 적어도 2주 간격으로, 1mg 씩 용량을 증량한다.

다음의 경우, 시작 용량을 2mg로 고려할 수 있다. [사용상의 주의사항 '11. 전문가용 정보' 3)의 (2), (3) 참조].
- iPTH 수치가 높고(intact PTH 수치 기준 : ≥500 pg/mL), 혈청 칼슘 수치가 ≥ 9.0mg/dL인 경우

혈청 칼슘 수치를 치료 시작 및 투여 용량 조정 시작 시점에 적어도 주 1회 측정하며, 유지요법중에는 적어도 2주에 1회 이상 측정한다. 혈청 칼슘 수치가 < 8.4mg/dL으로 감소하는 경우, 아래의 표에 따라 조치를 취한다. [사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것' 1), '3. 이상반응' 1), '4. 일반적 주의' 참조].

혈청 칼슘 수치	조치			
	측정		검사	용량 증가/재시작
	약물 조치			
< 8.4 mg/dL	용량을 증량하지	칼슘이나 비타민	주 1회 이상 혈청	용량을 증량하기

	않는다 (필요한 경우 감량한다)	D제제 복용을 고려한다	칼슘 수치를 측정한다. 심전도 측정을 하는 것이 바람직하다.	전에 혈청 칼슘 수치가 8.4mg/dL 이상으로 회복되었음을 확인
≤ 7.5 mg/dL	치료를 즉시 중단한다.			혈청 칼슘 수치가 8.4mg/dL 이상으로 회복되었음을 확인한 후, 복용 중단 전과 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 치료를 재개

이 약의 안전성 및 유효성을 적절하게 평가하기 위하여, 이 약의 경구 투여 이전에, 혈청 칼슘 농도를 측정하는 것이 바람직하다. 저알부민혈증 (< 4.0 g/dL)의 경우, 보정된 칼슘 수치[주1)]를 지표로 사용하는 것이 바람직하다.

iPTH 수치가 정상범위 내에서 유지됨을 확인하기 위해 iPTH 수치를 정기적으로 측정한다. iPTH 수치는 이 약물 치료 시작 및 용량 조정 시작 시점에 한달에 두 번씩 측정한다 (약물 투여 후 약 3 개월간 측정한다). iPTH 수치가 거의 안정화된 것을 확인한 후, 한달에 한번 iPTH 수치를 측정하는 것이 바람직하다. 이 약의 안전성 및 유효성을 적절하게 평가하기 위해, 이 약의 경구 투여 이전에 iPTH 수치를 측정하는 것이 바람직하다.

주1) 보정된 칼슘수치 계산 방법:
보정된 칼슘수치 (mg/dL) = 혈청 칼슘수치 (mg/dL) - 혈청 알부민 수치 (g/dL) + 4.0

간장애 환자
간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증의 간장애 환자에서는 투여를 권장하지 않는다. [사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 2), '4. 일반적 주의' 3) 참조]

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성 ['6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 1) 참조]

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 저칼슘혈증 환자
이 약은 저칼슘혈증을 악화시킬 수 있다. ['3. 이상반응' 1), '4. 일반적주의' 1) 참조]

2) 간장애 환자
혈중 에보칼세트 농도가 증가할 수 있다 [‘4. 일반적주의’ 3) 참조]
3) 심부전 환자
외국의 시판후 조사 및 임상시험에서 심부전이 보고되었으나, 이 약과 강한 연관성을 보이진 않았다.
4) 위장관출혈 및/또는 위궤양 또는 그 병력이 있는 환자
임상시험 중, 이 약을 투여한 환자에서 위장관출혈 및 위궤양이 보고된 바 있다.

3. 이상반응

약물이상반응 발생률은 총 696명의 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자를 대상으로 일본에서 수행한 3건의 3상 임상시험과 1건의 아시아 임상시험에서 발생한 이상반응을 근거로 산출하였다.
다음의 약물이상반응이 발생하는 경우, 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 하며, 비정상적인 반응이 발생한 경우에는 치료 중단과 같은 적절한 조치를 취한다.

1) 저칼슘혈증 (30.0%)
저칼슘혈증으로부터 파생되는 증상(QT 연장, 저린감, 근육 연축, 불편감, 부정맥, 혈압 감소, 경련 등)이 발생하면, 반드시 혈청 칼슘 수치를 확인하고, 칼슘 및/또는 비타민D를 투여를 고려한다. [용법용량, 사용상의 주의사항 ‘2. 다음 환자에는 신중투여 할 것’ 1), ‘3. 이상반응’ 2), ‘4. 일반적주의’ 1), ‘9. 과량투여시 처치’ 참조]
2) QT 연장 (2.6%)
3) 기타 약물이상반응

SOC/PT	≥ 1%	0.5% to < 1%	< 0.5%[주1)]
각종 신경계 장애		두통, 감각 저하	
각종 심장 장애	기외수축	협심증, 심근 허혈, 부정맥, 심부전, 흉부 불편감	1도 방실 차단, 두근거림, 동성서맥, 흉통
각종 위장관 장애	오심, 구토, 복부 불편감, 설사, 복부팽창, 복통, 위•식도 역류질환	위장염, 변비	상복부의 불편감, 위장관 궤양, 구내염
간담도 장애	간 기능 장애 (AST, ALT, γ-GTP 증가)		
감염 및 기생충 감염			치은염
귀 및 미로장애		현훈	
근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축	근골격 통증	
대사 및 영양 장애	식욕감소, 저단백 혈증	부갑상선 저하증	통풍, 고인산 혈증, 저인산 혈증
손상, 중독 및 시술 합병증			단락 폐색
임상검사			혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가
피부 및 피하 조직 장애	소양증		발진
혈액 및 림프계 장애			빈혈, 호산구증

* 주1) 임상시험기간동안 3건 이상 발생한 약물이상반응[발생률 0.4%(3/696명)이상]에 해당

임상시험기간 동안 3건 미만 보고된 약물이상반응[발생률 0.1%(1/696명) 및 0.3%(2/696명)]은 눈 건조, 시각 장애, 소장 결장염, 잠혈, 진전, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 부종, 호흡곤란 등 이었다.

4. 일반적 주의

1) 저칼슘혈증: 정기적으로 혈청 칼슘 수치를 측정하고, 이 약을 투여하는 동안 저칼슘혈증이 발생하지 않도록 주의를 기울인다. 저칼슘혈증의 발생 또는 발생 가능성이 있는 경우, 이 약의 감량 및 칼슘 및/또는 비타민 D제제의 투여를 고려해야 한다. 이 약을 투여하는 동안, 환자가 칼슘 및/또는 비타민 D제제의 투여를 중지하였을 때에는 저칼슘혈증의 발생을 주의해야 한다.

2) 이 약의 투여 시작 시점 및 용량 조정시점에 환자의 상태를 자주 관찰해야 하고, 약물이상반응이 발생하는지를 주의 깊게 관찰해야 한다.

3) 간장애 환자: 이 약의 노출시 경증 및 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에서 이 약의 노출도(AUC기준)가 건강한 성인보다 각각 2.18배 및 1.28배 높았다. 경증 및 중등도 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다. 또한, 중증의 간장애 환자에서는 안전성 및 유효성을 확인한 바 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

4) 투석 중인 환자: 에보칼세트는 혈액 투석으로 인하여 제거되지 않았으며, 복막 투석시에도 거의 제거되지 않았다(투석 유출액을 통한 제거율: ≤2.33%).

5) 동일 작용기전(칼슘 수용체 작용제(calcium receptor agonists))의 경구용 제제 투여 후, 급격한 부갑상선 호르몬(PTH) 저하에 의해, 무력성 골 질환, 저칼슘혈증 및 저인산혈증을 수반하는 골기아 증후군이 발생했다는 보고가 있다.

5. 상호작용

이 약을 다음의 약물과 병용 투여시, 주의한다.

약물	임상증상 및 치료	기전 및 위험인자
데노수맙 비스포스포네이트제제 -알렌드론산나트륨수화물 -리세드론산나트륨수화물 -미노드론산수화물 -이반드론산나트륨수화물 -졸레드론산수화물 등 칼시토닌 코르티코스테로이드 -프레드니솔론 -덱사메타손 등	혈청 칼슘치가 감소될 수 있다.	이 약의 혈중 칼슘 저하 효과가 증강될 수 있다.
테오필린	이 약은 테오필린의 약리효과를 증강시킬 수 있다.	기전은 알려져 있지 않으나 테오필린의 혈중농도가 증가되었다. 이 약과 병용투여하는 동안 테오필린의 AUC0-t와 Cmax가 각각 1.26배 및 1.15배 증가되었다.

디기톡신, 디아제팜	이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있다.	혈장단백결합율이 높은 것에 기인한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임기 여성

이 약은 임신 중이거나, 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. 약물 투여 중, 임신이 확인되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단한다. 랫드의 생식발생독성시험에서 태반 통과, 높은 사산 지수, 낮은 정상 출산 지수, 및 태자의 낮은 체중이 관찰되었다.

2) 수유부

이 약 투여 중 수유는 권장하지 않는다.

랫드의 생식발생독성시험에서 에보칼세트의 모유 이행이 관찰되었으며, 태자의 성장 지연 등이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 투여된 바 없으며, 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로, 노인들은 생리적 기능이 저하되어 있으므로, 고령 환자에서 이상반응이 발생하는 경우에는 약물의 용량을 줄이는 등 적절한 조치를 취한다.

9. 과량투여 시 처치

이 약 과량 투여시, 저칼슘혈증을 유발할 수 있다.

저칼슘혈증에 대한 징후와 증상을 관찰하고, 저칼슘혈증의 발생 또는 발생 가능성이 있다면, 임상의는 점적 주입 등의 방법으로 칼슘 제제의 투입을 고려해야 한다.

이 약은 혈액투석을 통해 제거되지 않는다.

10. 취급 시 주의사항

환자들에게 이 약을 알루미늄 포장에서 꺼낸 후에 복용할 수 있도록 지도한다.

알루미늄 포장을 우발적으로 삼키게 되었을 때, 알루미늄 포장의 날카로운 부분이 식도 점막에 상처를 내서 종격염과 같은 중대한 합병증을 유발하는 것으로 보고되었다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 부갑상선 세포 표면의 칼슘 수용체 작용제로 칼슘 수용체에 작용하여 주로 부갑상선호르몬(PTH) 분비를 억제하고, 혈중 PTH 농도를 감소시킨다.

칼슘 수용체는 PTH의 생합성 및 분비를 조절한다.

(2) 약리학적 효과

동물실험 (정상 쥐, 랫드 및 신장절제 랫드)에서 에보칼세트 단회 또는 반복 경구투여시 혈중 PTH 및 칼슘 수치를 감소시켰다.

2) 약동학적 정보

(1) 약동학

① 단회투여: 건강한 성인

에보칼세트 1, 3, 6, 12, 20mg[주2)]을 건강한 성인에게 공복 시, 경구 단회투여한 결과 혈중 에보칼세트의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 용량 비례하여 증가하였다.

주2) 투석을 받고 있는 만성신부전 환자의 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료를 위해 이 약의 허가된 최대용량은 12mg 이다.

표 1. 건강한 성인에서 단회 투여 후 약동학 결과

용량	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)](h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$(h)
1mg (n=6)	58.8 ± 13.2	1.50 1.00 - 3.00	601.6 ± 170.3	19.77 ± 13.82
3mg (n=6)	217 ± 24	1.50 1.00 - 3.00	2239.7 ± 269.5	17.32 ± 6.74
6mg (n=6)	376 ± 54	1.50 1.00 - 2.00	4038.5 ± 1154.7	14.76 ± 2.74
12mg (n=6)	867 ± 109	2.00 1.00 - 3.00	8855.8 ± 991.2	12.98 ± 4.91
20mg (n=6)	1400 ± 240	2.00 1.00 - 3.00	15307.4 ± 4442.1	18.89 ± 8.95

평균±표준편차

a) 중앙값; 최소-최대

② 단회 투여: 이차성 부갑상선항진증 환자

혈액투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에게 에보칼세트 1, 4, 12mg 단회 투여 및 복막투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에게 1mg 단회 투여한 결과, 혈액투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서 혈중 에보칼세트의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 용량 비례하여 증가하였다.

표 2. 이차성 부갑상선항진증환자에서 단회 투여 후 약동학 결과

용량	투석	C_{max}(ng/mL)	t_{max}[a)](h)	$AUC_{0-\infty}$(ng•h/mL)	$t_{1/2}$(h)
1mg (n=29)	혈액투석	61.9±21.6	4.00 1.95-11.88	1288.5±954.9	20.86±13.07
4mg (n=28)	혈액투석	210±98	4.08 2.02-12.07	5267.8±5818.7	22.42±16.89
12mg (n=26)	혈액투석	706±208	4.00 0.88-11.92	14680.4±8473.0	22.52±12.24
1mg (n=9)	복막투석	104±49	4.03 0.93-24.07	2040.5±938.5[b)]	33.58±11.62[b)]

평균±표준편차

a) 중앙값; 최소-최대

b) n=7

③ 반복투여: 건강한 성인

건강한 성인에게 식후 1일 1회, 에보칼세트 6 또는 12mg을 8일간 경구투여시 혈중 에보칼세트의 농도는 반복투여 시작 직후에 용량에 관계없이 정상상태에 도달하였으며, 혈중 에보칼세트의 유의미한 축적은 관찰되지 않았다.

표 3. 건강한 성인에서 반복 투여 후 약동학 결과

용량	일	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
6mg (n=6)	1	393±118	4.00 3.00-4.00	3447.1±721.3	-
6mg (n=6)	8	394±97	4.00 2.00-4.00	3860.6±643.3	18.50±3.76
12mg (n=5)	1	898±182	4.00 2.00-4.00	8517.8±2599.6	-
12mg (n=5)	8	1050±250	3.00 2.00-8.00	10836.3±4690.7	16.30±5.24

평균±표준편차

a) 중앙값; 최소-최대

(2) 흡수

① 생체이용률

건강한 성인에게 에보칼세트 1mg 단회 경구투여 또는 건강한 성인에게 4 μg의 ^{14}C-에보칼세트를 정맥투여하였을 때, 에보칼세트의 절대 생체이용률은 62.7%이었다.

② 식이영향

건강한 성인에서 에보칼세트 2mg을 식후 단회 경구 투여하였을 때, AUC_{0-t}는 식이 영향이 없었으나, C_{max}는 공복 투여시 보다 식후 투여시 약 20% 낮았다.

(3) 분포

에보칼세트는 세포 내 시험시, 인간 혈액세포에서 5.2~9.2%로 분포하였으며, 인간 혈장 단백 결합률은 97.8~98.4%였다. 혈장의 에보칼세트와 주로 결합하는 단백질은 알부민(albumin) 및 알파-1 산 당단백질(alpha-1 acid glycoprotein) 이었다.

건강한 성인과 간장애 환자에서의 혈장 단백질 결합은 97.9~98.2%로 유사하였다.

(4) 대사

^{14}C-evocalcet를 활용한 세포 내 시험에서 UGT1A1, UGT1A3, CYP2D6, CYP3A4가 에보칼세트의 대사에 관여하는 것으로 나타났으나, 인간 마이크로좀에 의한 대사는 매우 낮은 것으로 관찰되었다(검체의 방사능 4% 미만).

^{14}C-evocalcet을 건강한 비일본인에게 단회 경구투여시, 혈장 내 미변화체의 양이 대사체에 비해 많았으며, 총 방사능에 대한 미변화체의 C_{max}, AUC_{0-72}비율은 각각 95.5% 및 80.0%였다.

혈장에서 주로 관찰된 대사체는 활성대사체 타우린 포합체 및 글리신 포합체로, 총 방사능에 대한 각 대사체들의 비율은 각각 C_{max} 7.5%, 3.1%, AUC_{0-72} 11.2%, 8.5%였다.

(5) 배설

^{14}C-evocalcet 1mg을 건강한 비일본인에게 단회 경구투여시, 약물복용 후 264시간에 대변과 소변으로 각각 방사능 투여량의 32.7%, 61.2% 배설되었다.

투여량의 8.6%가 미변화체로 대변 배설되었으나, 소변에서는 미변화체가 검출되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 일본 3상 비교 임상 시험 (혈액투석)

혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 시험대상자 내 용량조절, 평행군 시험(7580-010)에서 평가되었다.

639명의 시험대상자를 무작위배정하여 30주간 이 약(에보칼세트)(n=317) 또는 활성대조약(시나칼세트염산염)(n=317)을 1일 1회 경구투여하였다.

목표 평균 intact PTH 수치 (60pg/mL이상, 240 pg/mL이하)에 도달한 환자의 비율은 이 약 투여군

72.7%(184/253명), 시나칼세트염산염 투여군 76.7%(204/266명)였으며, 목표 수치 달성률(양측 95% CI)의 차이(에보칼세트군-시나칼세트염산염군)는 -4.0% (-11.4~3.5%)였다.
이에 따라, 이 약 (에보칼세트)은 활성대조약(시나칼세트염산염)에 비해 열등하지 않음을 입증하였다 (비열등성 마진: -15%).
(2) 일본 3상 장기 투여 임상 시험 (혈액투석)
혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서 이 약의 장기 투여 안전성 및 유효성은 시험대상자 내 용량조절, 단일군, 공개시험(7580-011)에서 평가되었다.
혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자 137명에게 52주간 1일 1회 경구로 이 약을 투여하였다. 시작용량은 1mg 투여하였으나, intact PTH 수치가 ≥500pg/mL이고, 보정 혈청 칼슘 수치가 ≥ 9.0mg/dL인 경우 2mg을 투여하였다. 이 약의 투여량은 1~12mg 범위에서 조절되었다.
52주에 목표 평균 intact PTH 수치 (60pg/mL 이상, 240pg/mL 이하)에 도달한 환자의 비율은 72.3%였다.
(3) 일본 3상 임상 시험 (복막투석)
복막 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 시험대상자 내 용량조절, 단일군, 공개시험(7580-012)에서 평가되었다.
복막 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자 39명에게 52주간 1일 1회 경구로 이 약을 투여하였다. 시작용량은 1mg 투여하였으나, intact PTH 수치가 ≥500pg/mL이고, 보정 혈청 칼슘 수치가 ≥ 9.0mg/dL인 경우, 2mg을 투여하였다.
이 약의 투여량은 1~12mg 범위에서 조절되었다. 30~32주 사이 목표 평균 intact PTH 수치(60pg/mL 이상, 240pg/mL 이하)에 도달한 환자의 비율은 71.8%였다.
(4) 아시아 3상 비교 임상시험 (혈액투석)
아시아 국가(중국, 대만, 홍콩, 한국)에서 혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 시험대상자 내 용량조절, 평행군 시험(7580-201)에서 평가되었다.
총 320명이 임상시험을 완료하였고, 52주간 이 약(에보칼세트)(n=163) 또는 활성대조약(시나칼세트염산염)(n=157)을 1일 1회 경구투여하였다.
평가기간 동안 기저치 대비 intact PTH 수치의 평균 변화율은 이 약 투여군 -34.7%, 시나칼세트염산염 투여군 -30.2% 였으며, 두 군의 변화율 차이(에보칼세트군-시나칼세트염산염군)(양측 95% CI)는 -4.4% (-13.1, 4.3%)였다. 이에 따라, 이 약은 활성대조약(시나칼세트염산염)에 비해 열등하지 않음을 입증하였다 (비열등성 마진: -15%).

4) 독성시험 정보
(1) 반복투여독성
① 랫드 26주 경구 반복투여시, 저용량 (수컷: 0.3mg/kg/day, 암컷: 0.1mg/kg/day)이상에서 부갑상선 위축, 혈중 PTH 및 칼슘 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가가 관찰되었고, 이와 관련된 골비대증, 경련, 수정체 혼탁 및 혈관 석회화가 관찰되었다.
중용량(수컷: 1.5mg/kg/day, 암컷: 0.6mg/kg/day)이상에서는 심근의 변성 및 섬유증이 관찰되었으며, 이는 혈중 PTH 농도 감소로 인한 가능성이 있다.
26주 경구 반복투여 독성시험의 NOAEL은 수컷 0.3mg/kg/day 미만, 암컷 0.1mg/kg/day 미만이다.
4주 반복투여 독성시험의 회복기간 중 수정체 혼탁을 제외하고, 혈중 PTH 및 칼슘의 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가, 심장 관련 반응은 회복 또는 회복 경향을 나타냈다.
② 시노몰구스 원숭이 39주 경구 반복투여 독성시험에서 혈중 PTH 및 칼슘 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가가 관찰되었으며, 이와 관련된 변화로 QT 간격 연장, 신장 석회화, 간질 부종이 관찰되었다. NOAEL은 수컷과 암컷 모두 0.3mg/kg/day 였다.

4주 경구 반복투여 독성시험의 회복 기간 중 혈중 PTH 및 칼슘의 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가, QT 간격 연장 및 신장 관련 반응은 가역적이었다.
(2) 유전독성
박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHO세포를 이용한 염색체 이상시험, 랫드 소핵시험의 유전독성시험결과, 변이원성 및 염색체유발이 나타나지 않았다.
(3) 발암성
랫드에게 2년간 0.1~6 mg/kg/day 경구 투여하고, rasH2 마우스에 26주간 2~30 mg/kg/day을 경구 투여하여 발암성을 평가하였다.
AUC 비교를 바탕으로 이차 부갑상선 기능 항진증 환자(12mg/day)보다 더 높은 노출조건(랫드 약 4배, 마우스 약 60배)에서 발암 가능성을 나타내지 않았다.
(4) 생식발생독성
① 랫드의 수태능 및 초기배 발생시험에서 발정 횟수 감소 경향, 발정 주기 연장 경향, 황체수 감소를 근거로, NOAEL은 수컷 6mg/kg/day, 암컷 0.6mg/kg/day였다.
② 랫드 및 토끼에서 수행한 배태자 발생시험에서 에보칼세트는 최기형성을 나타내지 않았다. 배태자 발생에 따른 NOAEL은 낮은 체중을 기준으로 했을 때, 랫드 0.3 mg/kg/day, 토끼 0.6 mg/kg/day이었다.
③ 랫드에서 모체기능을 포함한 출생 전후 발달시험에서 태자에 대한 NOAEL은 낮은 체중, 수정체 혼탁 및 행동 발달 시험 이상에 근거하여 0.3 kg/mg/day 미만이었다.
이외 의미 있는 발견은 높은 사산 지수, 출생 후 4일째 낮은 생존 지수, 1mg/kg/day 이상 투여한 모체로부터 나온 태자에서 감각 기능 및 반사 이상이 관찰되었다. 태자에서의 이러한 변화는 에보칼세트의 높은 노출로 인해 모체가 아닌 태자에서 직접적으로 에보칼세트에 의해 유발된 것으로 사료된다.

○ 저장방법 및 사용기간

실온보관(1~30℃), 기밀용기, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	Kyowa Kirin Co., Ltd. Ube Plant	일본	2547-3, Oaza, Fujimagari, Ube-shi, Yamaguchi, Japan
수입(수입자)	한국쿄와기린(주)	대한민국	서울특별시 강남구 논현로 430 11층 (아세아타워빌딩)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 에보칼세트

○ 등록번호 : 수214-2-ND

○ 제조원 : Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., Onoda Plant

○ 소재지 : 7473-2, Ooaza Onoda, SanyoOnoda, Yamaguchi 756-0054, Japan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

*「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목

- 재심사기간 : 2023.11.15.~2029.11.14.(6년)

- 재심사신청기간: 2029.11.14.~2030.2.14.

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ [redacted]

(업체 요청으로 비공개)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	원료의약품 등록 관련 자료
신청일자	2022.11.24.					2022.11.21.
보완요청 일자	2023.3.28. 2023.10.30.	2023.3.28. 2023.10.30.	2023.3.28. 2023.10.30.	2023.3.28.	2023.3.28. 2023.10.30.	
보완접수 일자	2023.10.27. 2023.11.9.	2023.10.27. 2023.11.9.	2023.10.27. 2023.11.9.	2023.9.26.	2023.10.27. 2023.11.9.	
최종처리 일자	2023.11.15.	2023.11.15.	2023.11.15.	2023.11.15.	2023.11.15.	2023.11.15.

[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) 제2조제7호, 제5조제2항 [별표1] 제1부 전문의약품 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(올케디아정1밀리그램 및 2밀리그램(에보칼세트))은 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자에서의 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료제로 개발된 의약품으로, 동일 적응증으로 기존에 허가된 의약품은 레그파라정25밀리그램 및 75밀리그램(시나칼세트염산염)이 있음
- 에보칼세트는 제2형 칼슘 유사 작용제(Calcimimeitcs)로, 부갑상선 세포 표면의 칼슘수용체에 작용하여 부갑상선 호르몬(PTH)의 분비를 억제하여 약리효과를 나타내는 신물질 의약품임
- 신청 품목에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 1편이 제출되었으며, 해당 시험에서 혈액 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 이차성 부갑상선 기능 항진증에 대하여 30주간 투여 후 평가기간에 목표 평균 부갑상선호르몬(iPTH) 수치에 도달한 대상자의 수 및 비율은 활성 대조약(시나칼세트) 대비 열등하지 않음을 보여 신청 질환의 성인에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- 또한, 가교자료로서 아시아 다국가(중국, 대만, 홍콩, 한국)에서 실시된 치료적 확증 임상시험 1편이 제출되었으며, 해당 시험에서 52주에 베이스라인 대비 부갑상선호르몬(iPTH) 수치 평균 변화율이 30% 이상 감소를 달성한 대상자 수 및 비율은 활성 대조약(시나칼세트) 대비 열등하지 않음을 보였음
- 안전성과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염, 보정 칼슘 감소, 구토, 오심 등이었으며, 가장 흔한 약물이상반응은 보정 칼슘 감소였고, 이는 칼슘 유사 작용제의 약리기전과 일치함. 또한, 동일 적응증으로 기존에 허가된 의약품과 비교시, 새롭게 관찰된 이상반응은 없었으며, 이 약(에보칼세트) 투여시 대조약(시나칼세트)에 비해 상부 위장관 장애 발병률이 더 낮게 관찰되었음
- 위해성 관리계획과 관련하여 위해성 완화 조치 계획으로, 첨부문서, 능동적 감시로 시판 후 조사를 계획하였음. 임상시험 및 이 약의 계열 특성을 고려하여 중요한 규명된 위해성으로 저칼슘혈증, QT 간격 연장, 중요한 잠재적 위해성으로 골대사 장애 등을 설정하였음

[약어 및 정의]

약어	풀이
APD	자동복막투석(Automated peritoneal dialysis)
BCRP	유방암저항단백질(Breast cancer resistance protein)
Caco-2 cell	인간 결장직장선암종세포(Human colorectal adenocarcinoma cell)
CAPD	지속외래복막투석(Continuous ambulatory peritoneal dialysis)
CaR	칼슘 수용체(Calcium receptor)
CKD	만성콩팥병(Chronic kidney disease)
CKD-MBD	CKD-미네랄뼈질환(CKD-mineral and bone disorder)
CYP	사이토크롬 P450(Cytochrome P450)
DSUR	개발 안전성 업데이트 보고서(Development Safety Update Report)
FAS	전체 분석대상군(Full analysis set)
FGF	섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factor)
HD	혈액투석(Hemodialysis)
HDF	혈액투석여과(Hemodiafiltration)
HEK293 cell	인간 배아 신장293세포(Human embryonic kidney 293 cell)
hERG	인간 ether-a-go-go 관련 유전자(Human ether-a-go-go-related gene)
HSA	인간 혈청 알부민(Human serum albumin)
IC_{50}	50% 억제농도(50% inhibitory concentration)
IP	무기인(Inorganic phosphorus)
MATE	다약제 및 독소 배출(Multidrug and toxin extrusion)
OAT	유기음이온수송체(Organic anion transporter)
OATP	유기음이온수송폴리펩타이드(Organic anion transporting polypeptide)
OCT	유기양이온수송체(Organic cation transporter)
PD	복막투석(Peritoneal dialysis)
PEIT	경피적 에탄올 주입술(Percutaneous ethanol injection therapy)
P-gp	P-당단백질(P-glycoprotein)
PMDA	의약품의료기기청(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
PPK	집단약동학(Population pharmacokinetics)
PPS	계획서 순응 분석대상군(Per protocol set)
PTH	부갑상선 호르몬(Parathyroid hormone)
PTx	부갑상선절제술(Parathyroidectomy)
SHPT	이차성 부갑상선기능항진증(Secondary hyperparathyroidism)
UGT	UDP-글루쿠론산전이효소(UDP-glucuronosyltransferase)
α_1-AGP	알파1-산 당단백질(α_1-acid glycoprotein)
용어	**정의**
ALB	알부민(Albumin)
ALP	알칼리인산분해효소(Alkaline phosphatase)
ALT	알라닌아미노전이효소(Alanine aminotransferase)
AST	아스파라긴산아미노전이효소(Aspartate aminotransferase)
AUC0-t	마지막 검체 채취 시점(t)까지의 혈장농도-시간곡선하면적(Area under the plasma concentration-time curve to the last time point with detectable concentration (t))
AUC0-∞	무한대까지의 혈장농도-시간곡선하면적(Area under the plasma concentration-time curve to infinity)
BAP	골질알칼리인산분해효소(Bone alkaline phosphatase)
BIL	빌리루빈(Bilirubin)
BMI	체질량지수(체중[kg]/신장[m]2)(Body mass index (weight [kg]/body height [m]2))
cFGF23	C-말단 FGF23(C-terminal FGF23)
CL/F	겉보기 총 청소율(Apparent total clearance)
Cmax	최대혈장농도(Maximum plasma concentration)
Ctrough	최저혈장농도(Trough plasma concentration)
GCP	임상시험관리기준(Good Clinical Practice)
ICH	국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
KRN1493	시나칼세트염산염(Cinacalcet hydrochloride)
M1	KHK7580 대사체: KHK7580의 타우린 포합체(KHK7580 metabolite: Taurine conjugate of KHK7580)
M2	KHK7580 대사체: KHK7580의 글라이신 포합체(KHK7580 metabolite: Glycine conjugate of KHK7580)

MedDRA	국제공통의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)
n	분석에 포함된 시험대상자 수(Number of subjects included in the analysis)
P1NP	프로콜라겐 제1형 N-말단 프로펩타이드(Procollagen type I N-terminal propeptide)
PT	MedDRA 대표 용어(MedDRA Preferred Term)
QOL	삶의 질(Quality of life)
QT interval	심전도에서 Q파 시작부터 T파 종료까지의 시간(Time from the beginning of the Q wave to the end of the T wave in the electrocardiogram)
QTc interval (QTcF)	심박수 보정 QT 간격(프리데리시아 공식으로 보정한 QTc) (QT interval corrected for heart rate (QTc corrected using Fridericia's formula))
RCtrough	Ctrough로부터 계산한 축적비(Accumulation ratio calculated from Ctrough)
SMQ	표준 검색어 목록(Standardized MedDRA Query)
SOC	MedDRA 기관계 대분류(MedDRA System Organ Class)
t1/2	소실 반감기(Elimination half-life)
tmax	최대혈장농도까지의 시간(Time to maximum plasma concentration)
TRACP-5b	골내 주석산염저항산성인산분해효소(Tartrate-resistant acid phosphatase in bone)
V1/F	중심구획의 겉보기 분포용적(Apparent volume of distribution of the central compartment)
Percent change (%)	(각 평가 시점에 실험 값 - 베이스라인에서 실험 값)/베이스라인에서 실험 값 × 100 ((Test value at each evaluation time point − test value at baseline)/test value at baseline × 100)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 올케디아정1밀리그램 및 2밀리그램(에보칼세트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품)
- 약리작용 기전: 제2형 칼슘 유사 작용제(Calcimimeitcs)*로, 부갑상선 세포 표면의 칼슘수용체에 작용하여 부갑상선호르몬(PTH)의 분비 억제

  * 칼슘수용체(CaR)에 알로스테릭하게 결합, CaR 구조 변형 및 세포외 Ca에 대한 민감도 증가

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 칼슘 유사 작용제로, 부갑상선 세포 표면의 칼슘수용체에 작용하여 부갑상선호르몬(PTH)의 분비 억제를 통한 PTH 분비를 감소시켜 투석을 받고 있는 만성 신장질환자에서의 부갑상선 기능 항진증 치료를 위한 의약품으로 개발하고자 하였음. 또한, 기존의 칼슘 수용체 작용제인 시나칼세트의 주요 부작용인 위장관계 부작용으로 인한 투여의 어려움을 개선하고자 하였음
- 신청품목의 신청 효능효과는 “투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료”로, 생물약제학시험 1편, 임상약리시험 7편, 치료적 탐색 시험 1편, 치료적 확증 임상시험 4편(장기 안전성 포함)이 제출되었으며, 이 중 핵심임상시험자료는 치료적확증 임상시험 1편(7580-010)임.
- 국외 허가현황 : 일본(2018.3.23.)에서 ORKEDIA® (Evocalcet) Tablets 1mg, 2mg 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료
- 이차성 부갑상선 기능 항진증
  - 신장 기능 저하 → 인의 소변 배출 감소(고인산혈증), 칼슘 재흡수 감소(저칼슘혈증) → 부갑상샘 호르몬(PTH) 분비 증가 → 장기 지속시 부갑상샘 비대로 PTH 과다 분비
- 진료지침
  - 국내 별도의 진료지침은 마련되어 있지 않으나, 전세계적으로 일반적으로 통용되고 있는 KDOQI의 경우 iPTH 농도 목표치를 150~300pg/mL로, KDIGO는 정상 하한치의 2~9배(약 130~600pg/mL)로 유지하는 것을 권고하고 있음

    * KDOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- 진단
  - 정기적으로 혈액 중의 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬의 농도 측정하며, 증가된 혈중 PTH 농도로 진단(정상: 10~65pg/mL)
- 해당 질환에 대한 치료
  - 혈청 인, 보정 혈청 칼슘 및 iPTH 수준을 우선순위로 제어 목표 범위 내로 유지할 것이 권장됨
  - 치료제: 활성 비타민D 제제 및 인 결합제(비타민D 수용체 활성제 및 PTx), PTH 분비 억제 화합물(칼슘 수용체 약물) (시나칼세트염산염)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 에보칼세트 및 칼슘 유사 작용제의 특별 관심 이상반응은 상부 위장관 장애(오심, 구토, 복부 불편감 등), 저칼슘혈증, QT 간격 연장과 관련된 부정맥 발생 가능성 등 심장 관련 사건이었음. 가장 일반적인 특별 관심 이상반응은 저칼슘혈증이었음
- 중요한 규명된 위해성

- 저칼슘혈증, QT 간격 연장

• 중요한 잠재적 위해성

- 골대사 장애

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- [redacted](업체 요청으로 비공개)
- [redacted](업체 요청으로 비공개)

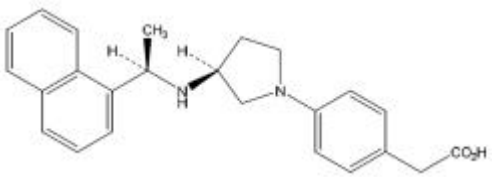
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에보칼세트

- 명칭: Evocalcet
- 일반명: (2-4-[(3S)-3-[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]aminopyrrolidin-1-yl]phenyl acetic acid
- 분자식: $C_{24}H_{26}N_2O_2$
- 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
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분

□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE백/fiber 드럼	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	온도, 습도, 광선 수용액([redacted])(업체 요청으로 비공개)	노출	광선 조건 및 수용액 상태[redacted](업체 요청으로 비공개)에서 유연물질 증가

3.2. 완제의약품의 안정성

품목	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
1mg	장기보존시험	25℃/60% RH	1차: PTP(PP/Alu) 2차: 알루미늄 bag + desiccant	기준 내 적합
	가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
2mg	장기보존시험	25℃/60% RH	1차: PTP(PP/Alu) 2차: 알루미늄 bag + desiccant	기준 내 적합
	가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
- 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No. (업체 요청으로 비공개)	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	[redacted]	랫드/ SD (F6,	2주, QD	경구 위관	0, 0.3, 1, 3, 10	N	・ NOAEL: 0.3mg/kg/day

시험종류	Study No. (업체 요청으로 비공개)	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		M6/군)			(0.5w/v% MC용액)		
	[redacted]	랫드/ SD (F12, M12/군, Con, 고용량군 각18)	4주 (회복기 4주), QD	경구 위관	0, 0.1, 0.3, 1.5, 6 (0.5w/v% MC용액)	Y	· NOAEL: < 0.1mg/kg/day
	[redacted]	랫드/ SD (F12, M12/군) *TK: F4, M4/군	13주, QD	경구 위관	M: 0, 0.3, 1.5, 6 F: 0, 0.1, 0.6, 3 (0.5w/v% MC용액)	Y	· NOAEL: (수컷) < 0.3mg/kg/day (암컷) < 0.1mg/kg/day
	[redacted]	랫드/ SD (F12, M12/군) *TK: F4, M4/군	26주, QD	경구 위관	M: 0, 0.3, 1.5, 6 F: 0, 0.1, 0.6, 3 (0.5w/v% MC용액)	Y	· NOAEL: (수컷) < 0.3mg/kg/day (암컷) < 0.1mg/kg/day
	[redacted]	원숭이/시노몰구스, (F2, M2/군)	2주, QD	경구 위관	0, 1, 3, 10 (0.5w/v% MC용액)	N	· NOAEL: (수컷) 1mg/kg/day (암컷) < 1mg/kg/day
	[redacted]	원숭이/시노몰구스 (F/M 6/군(대조군, 고용량군, F/M 4/군(저, 중용량군)	4주(4주 회복기), QD	경구 위관	0, 0.1, 0.3, 1, 3 (0.5w/v% MC용액)	Y	· NOAEL: (암수) 0.3mg/kg/day
	[redacted]	원숭이/시노몰구스 (F/M 4/군, TK : F4, M4/군)	13주, QD	경구 위관	0, 0.3, 1, 3	Y	· NOAEL: (수컷) 0.3mg/kg/day (암컷) 1mg/kg/day
	[redacted]	원숭이/시노몰구스 (F/M	39주, QD	경구 위관	0, 0.3, 1, 3	Y	· NOAEL: (암수) 0.3mg/kg/day

시험종류		Study No. (업체 요청으로 비공개)	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
			4/군, TK : F4, M4/군)					
유전독성	복귀돌연변이	[redacted]	*S.typhimurium, E.coli*	-	*in vitro*	19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	Y	· S9 대사 존재 유무와 관계없이 음성
	염색체이상	[redacted]	CHO Cell	-	*in vitro*	50, 100, 150, 250, 260, 300, 340, 350 μg/mL	Y	· S9 대사 존재 유무와 관계없이 음성
	체내소핵	[redacted]	랫드/SD (M6/군)	-	경구 위관	0, 10, 30, 100	Y	· 음성
발암성		[redacted]	랫드/SD (Control 군: F130, M130/군, 그 외: F65, M65/군)	104주, QD	경구 위관	M: 0, 0.3, 1.5, 6 F: 0, 0.1, 0.6, 3(2)* * 47주차 감량	Y	· 발암가능성 보이지 않았음
		[redacted]	마우스 /Jic:CB6F1-Tg rasH2@Jcl (F25, M25/군, TK: F30, M30/군)	26주, QD	경구 위관	M: 0, 3, 10, 30 F: 0, 2, 6, 20	Y	· 발암가능성 보이지 않았음
생식발생독성	Seg I	[redacted]	랫드/SD (F20, M20/군)	F: 교배 전 14일 ~ 임신7일, QD M: 교배 전 14일 ~ 교배기간 포함 부검 전까지, QD	경구 위관	M : 0, 0.3, 1.5, 6 F : 0, 0.1, 0.6, 3	Y	· 일반 독성에 대한 NOAEL: (수컷) 1.5mg/kg/day, (암컷) 0.6mg/kg/day · 생식과 초기배 발생 독성에 대한 NOAEL: (수컷) 6mg/kg/day, (암컷) 0.6mg/kg/day
	Seg II	[redacted]	랫드/SD (F20/군)	임신6~17일, QD	경구 위관	0, 0.3, 1, 3	Y	· 어미 동물의 일반 독성 및 생식에 대한 NOAEL: 0.3mg/kg/day

시험종류		Study No. (업체 요청으로 비공개)	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
								· 다음 세대 발생에 대한 NOAEL: 0.3mg/kg/day
		[redacted]	토끼/뉴질랜드 화이트 (F21/군, 0.25mg/kg : 19)	임신6~18일, QD	경구 위관	0, 0.1, 0.25, 0.6	Y	· 0.6mg/kg: 대변량 감소, 체중증가 억제 및 낮은 사료섭취량 · 태자에 미치는 영향 없었음 · 모체독성에 대한 NOAEL: 0.25mg/kg/day · 배태자발생에 대한 NOAEL: 0.6mg/kg/day
	Seg III	[redacted]	랫드/SD (F19또는 20/군)	임신6일 ~수유20일, QD	경구 위관	0, 0.3, 1, 3	Y	· F0 모체 전신 독성 NOAEL: 0.3mg/kg/day · F1 발생/신생자 독성 NOAEL: <0.3mg/kg/day
기타	독성 기전 연구: Ca 보충	[redacted]	랫드/SD (G1: M4, G2, G3: M12, G4: M11)	7일, QD	경구 위관	G1: 0 G2: 6 G3: 10 G4: 10 * G1, 2, 3: 식염수 iv 투여, G4: 칼슘글루콘산염 iv 투여 ⇒ 경구 투여 후 1시간부터 1주일간 24시간 지속 주입	N	· 전방피질의 수정체 혼탁은 혈장 Ca 농도 감소가 반전되었을 때 감소되었음 따라서, 랫드 반복투여 후 관찰된 소견인 전방피질 수정체 혼탁은 혈중 Ca 농도 감소에 의한 이차반응으로 판단됨
	독성 기전 연구: 안방수 내 시험물질 농도 결정 시험	[redacted]	랫드/SD (M9)	7일, QD	경구 위관	6	Y	· 수정체 미립자 혼탁 소견(7/9마리)과 낮은 혈청 Ca 농도 (6.83mg/dL) 관찰 · 안방수 및 혈장 내 시험물질 농도는 각각 0.196 μg/mL, 7.244 μg/mL이었고, 전신 노출로부터 약 2.7%의 이행비를 나타냈음
		[redacted]	원숭이/시노몰구스 (M3)	7일, QD	경구 위관	6	Y	· 낮은 혈청 Ca 농도 (4.8~5.6mg/dL) 관찰 · 안과검사, 혐물질 관련 변화 관찰되지 않았음 · 안방수 및 혈장 내 시험물질 농도는 각각 0.01393~0.05194 μg/mL, 1.190~4.028 μg/mL 이었고, 전신 노출로부터 1.2~1.5%의 이행비를 나타냈음
		· 결론: 수정체 혼탁은 랫드에서만 관찰되었으나, 랫드와 원숭이의 안방수에서 시험물질이 모두 검출되었음. 두 동물종간 전신노출에서 안방수로의 이행비는 큰 차이 없었음						
기타 - 광독성		[redacted]	색소침착 랫드 (F5/군, 양성대조군 F3)	단회	경구 위관	0, 1, 3, 6, 8-메톡시 소랄렌 (8-MOP, 양성 대조군)	Y	· 광독성에 대한 NOAEL: 6mg/kg

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여독성시험은 실시하지 않았음
  - 다만, 랫드와 사이노몰구스 원숭이의 2주 반복투여독성시험을 실시하였으며, 랫드에서 대략적인 치사량은 10mg/kg이었고, 사이노몰구스 원숭이에서 투여 1일 째 10mg/kg 까지 투여 후 사망 또는 임상징후의 변화가 관찰되지 않았으나, 투여 4일에 생기저하와 복와위가 관찰되었음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드에서 최대 26주, 원숭이에서 최대 39주 반복투여독성시험이 수행한 결과, 부갑상선 위축(랫드), 혈중 PTH 농도 감소, Ca 농도 감소, 혈중 IP 농도 증가, 심장의 변성 및 섬유화(랫드), 간세포 비대(랫드), 담관 상피 비대(랫드) 등은 에보칼세트의 약리효과(부갑상선 세포 내 칼슘 수용체(CaR)활성화)와 관련된 직접적 또는 이차적인 변화에 기인한 것으로 판단되었음
- 랫드와 사이노몰구스 원숭이에서 용량 증가에 따라 전신노출도가 증가하였으며, 뚜렷한 성별 관련 차이는 없었음. 반복투여 시, 노출도는 유사하였으며, 반복투여에 의한 축적은 거의 보이지 않았음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전독성 표준 시험(복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험 및 랫드에서 생체 내 소핵시험)에 돌연변이 유발 또는 구조적 염색체 이상 활성을 나타내지 않았음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수태능 시험에서 암컷의 경우, 3mg/kg/day군에서 발정기 수 감소 경향, 발정주기 연장 경향, 황체수 감소, 착상 및 생존 배자수 감소가 관찰되었으나, 저체중(체중감소 포함) 및 낮은 사료섭취량으로 인한 이차적 변화로 판단하였으며, 착상 전·후의 손실 차이가 없어 착상과 생존 배자 수 감소는 황체수 감소 때문인 것으로 판단하였음. 수컷에서는 6mg/kg/day 용량에서 저체중(체중감소 포함) 및 낮은 사료섭취량이 관찰되었음
- 일반 독성에 대한 NOAEL은 (수컷) 1.5mg/kg/day, (암컷) 0.6mg/kg/day이었으며, 생식과 초기배 발생 독성에 대한 NOAEL은 (수컷) 6mg/kg/day, (암컷) 0.6mg/kg/day이었음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 최기형성 관찰되지 않았음
- 모체 및 배태자발생 독성 NOAEL은 랫드 0.3mg/kg/day, 토끼 (모체) 0.25mg/kg/day, (배태자발생) 0.6mg/kg/day이었음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 태자의 출생, 생존력, 발달에 영향을 주었고, 저체중, 일부 감각기능 및 반사 검사와 행동발달검사의 이상 및 성적 성숙의 지연이 수컷과 암컷에서 모두 관찰되었으며, 수컷에서 더 낮은 용량에서 발생하는 경향이 있었음
- 낮은 혈장 Ca 농도가 출생 후 D4에 1mg/kg군의 태자에서 관찰되었으며, 모유로 이행되었음
- 태반 또는 수유에 이상이 없었으므로, 태자에서의 시험물질 관련 변화는 모체보다 시험물질에 의해 태자에서 직접 야기되는 것으로 판단되었음. 태자의 발달에 미치는 영향은 저칼슘혈증으로 인한 가능성이 높은 것으로 판단되었으나, 충분한 증거는 없었음
- F0 모체 전신 독성: 0.3mg/kg/day, F1 발생/신생자 독성에 대한 NOAEL: <0.3mg/kg/day

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- rasH2 마우스 26주 발암성 시험 및 랫드 104주 발암성시험에서 발암가능성 보이지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 독성작용기전 연구(랫드의 수정체 혼탁 기전에 관한 시험)

- 칼슘 보충시험(랫드)에서 칼슘글루콘산염 용액을 지속주입(정맥내 투여)하였을 때, 혈중 농도 칼슘 증가와 함께 전방 피질의 수정체 혼탁 발생률이 감소되었으며, 랫드와 원숭이의 안방수 에보칼세트 농도 측정시험에서 에보칼세트가 모두 검출되었으나, 전신 노출 대비 이행비에서는 큰 차이가 관찰되지 않았음. 이 결과에 따라 랫드에서의 수정체 혼탁은 에보칼세트에 의해 직접 야기되기보다 혈중 칼슘 농도 감소에 따른 이차적인 반응으로 판단되었음

- 광독성시험

- 색소침착 랫드의 광독성시험에서 색소침착 피부에서 피부이상반응 및 안구의 안과검사, 조직병리검사에서 시험물질 관련 변화가 관찰되지 않아, 광독성이 없는 것으로 판단되었음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험(랫드 최대 26주(6개월), 원숭이 최대 39주(9개월)), 최대 104주 설치류 발암성시험(경구위관 투여 26주(마우스) 및 104주(랫드) 완료) 유전독성시험, 생식발생독성시험, 광독성시험, 독성기전연구 등을 제출하였음

- 에보칼세트의 약리효과와 관련이 있는 것으로 판단되는 심장 소견(심박수 변화)이 사이노몰구스원숭이에서 관찰되었음. 저칼슘혈증으로 인한 QT 연장 등 심장 소견에 대하여 올케디아정 치료 중에 주의깊게 관찰되어야 할 것으로 사료되며, 신청 허가사항을 확인하였을 때, 해당사항이 반영되었음

- 생식발생독성시험에서 다음 세대의 발생에 유의하게 영향을 미쳤으며, 모유로 이행되었음. 따라서, 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 사용이 금지되어야 하며, 올케디아정으로 치료 중에는 모유 수유를 피해야 함을 시사함. 신청 허가사항을 확인하였을 때, 해당사항이 반영되었음

- 독성시험에서 관찰된 소견은 에보칼세트의 약리효과와 관련된 직접적 또는 이차적 변화인 것으로 판단되었으며, 임상시험에서도 혈중 칼슘 감소 등으로 인한 독성시험에서 관찰된 이상반응(저칼슘혈증, QT 간격 연장 등)이 관찰되어 혈중 PTH와 Ca 농도의 정기적인 모니터링과 적절한 용량 조절에 의해 관리되도록 허가사항에 반영되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- (효력시험자료) CaR 활성화 여부(in vitro), 혈중 PTH와 Ca에 미치는 영향 평가 등(in vivo)
- (약리시험자료) 수용체 결합시험, 소변 전해질에 관한 시험, 위배출에 대한 영향, 대사체가 인간 CaR에 미치는 영향, 안전성약리(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 대한 영향)
- (흡수·분포·대사 및 배설시험자료) 랫드, 원숭이 등 실시
- (약물상호작용 등에 관한 자료) P-당단백질(P-gp), 유방암저항단백질(BCRP), 유기음이온수송폴리펩타이드(OATP), 유기음이온수송체(OAT)에 대한 영향 등

5.2. 효력시험

시험항목	동물종, 투여경로	성별 및 집단별 수	용량/농도	결과	시험번호 (업체 요청으로 비공개)
시험관 내 약력학					
인간 CaR에 대한 영향	인간 CaR 발현 HEK293 세포	-	3~30000 nmol/L	농도 증가에 따라 세포 내 Ca^{2+} 농도 증가(EC_{50}: $1.59x10^{-7}$, $6.70x10^{-8}$, $7.50x10^{-8}$mol/L)	[redacted]
인간 CaR에	인간 CaR 발현	-	0, 20, 60	농도 증가에 따라 더	[redacted]

대한 작용기전	HEK293 세포		nmol/L	낮은 Ca^{2+} 농도 범위로 인간 CaR 발현세포의 세포외 Ca^{2+} 농도-반응 곡선 이동시켰음	
수용체 결합 연구	동물조직 및 상용화된 클론수용체	-	1, 10 μmol/L	· 10 μmol/L: 아드레날린 α2A, α2B, α2C 및 도파민 D3 수용체와의 결합 각각 82.03%, 46.76%, 55.68%, 41.41% 억제 나머지 다른 수용체, 이온채널 및 수송체와의 결합 40% 미만 억제 · 1 μmol/L: 40% 미만 억제	[redacted]
KHK7580의 대사체가 인간 CaR에 미치는 영향	인간 CaR 발현 HEK293 세포	-	M1, M2: 3~30000 nmol/L	대사체 M1, M2 인간 CaR 활성화, 농도 증가에 따라 세포내 Ca^{2+} 농도 증가 M1의 EC_{50} 값은 $7.89x10^{-8}$~$1.24x10^{-7}$mol/L M2의 EC_{50} 값은 $1.83x10^{-7}$~$2.08x10^{-7}$mol/L	[redacted]
생체 내 약력학					
PTH와 Ca의 혈장 농도에 대한 영향	마우스/ICR, 경구	M, F/Vehicle군 6, 그 외 9	0, 0.3, 1, 3mg/kg 2주, QD	정상 마우스에서 성별 차이 없이 용량 증가에 따라 혈장 PTH와 Ca 농도 감소	[redacted]
PTH와 Ca의 혈청 농도에 대한 영향(단회)	랫드/ SD, 경구	M/10	·KHK7580: 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg ·시나칼세트: 1, 3, 10, 30mg/kg 단회	<에보칼세트 투여군> ·≥0.03mg/kg: 혈청 PTH 농도 유의하게 감소 ·≥0.1mg/kg: 혈청 Ca 농도 유의하게 감소 <시나칼세트 투여군> ·≥1.0mg/kg: 혈청 PTH, Ca 농도 유의하게 감소	[redacted]
부분 신장 절제 랫드에서의 PTH와 Ca의 혈청 농도에 대한 영향(반복)	부분 신장 절제술 받은 랫드/ SD, 경구	M/12	·KHK7580: 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg ·시나칼세트: 30mg/kg, 2주, QD	<에보칼세트 투여군> ·≥0.1mg/kg: 혈청 PTH와 Ca 농도 유의하게 감소 ·2주동안 지속적 감소 <시나칼세트 투여군> ·30mg/kg: 혈청 PTH와 Ca 농도 유의하게 감소	[redacted]
부분 신장 절제 랫드에서 부갑상선 세포 증식에 대한 영향	부분 신장 절제술 받은 랫드/ SD, 경구	M/12	·KHK7580: 0, 0.1, 0.3mg/kg ·시나칼세트: 10mg/kg, 4주, QD	·부갑상선 세포 증식의 가속화 억제, 부갑상선 과형성의 진행 억제 ·≥0.1mg/kg: 5-브로모-2'-데옥시유리딘 양성 세포비 유의하게 감소, 부갑상선의 중량 증가 유의하게 반전시킴	[redacted]
랫드에서의 소변 전해질에 관한 시험	랫드/SD, 경구	M/8	0, 0.3, 1, 3mg/kg, 단회	·≥0.3mg/kg: Ca 배출 증가, IP 배출 감소 ·≥1mg/kg: Cl 배설 증가 ·3mg/kg: 소변 pH 감소 ·소변량 또는 Na, K의 배설에 영향 미치지 않음	[redacted]
랫드에서 위배출에 대한 영향	랫드/Wistar, 경구	M/7-8	·KHK7580: 0, 0.3, 1, 3mg/kg ·시나칼세트: 0, 10, 30,	·시나칼세트염산염: ≥ 30mg/kg에서 위배출 유의하게 감소 ·에보칼세트: 정상 랫드	[redacted]

			100mg/kg 단회	에서 PTH 수치를 유의하게 감소시킨 용량(0.03mg/kg)보다 100배 이상 높은 용량에서도 위배출에 미치는 영향 없음	

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	종(study)	투여 경로	용량(mg/kg)	성별, 수	GLP	결과	시험번호 (업체 요청으로 비공개)
중추 신경계	랫드(SD)	경구	0, 1, 3, 10	M6/군	○	· 체온 및 전신행동 측정 결과, 시험물질과 관련된 이상변화는 관찰되지 않았음	[redacted]
심혈관계	hERG-transfected HEK293 cell	in vitro	3, 10, 30, 100 μmol/L	-	○	· IC_{50} > 100 μmol/L	[redacted]
	hCav1.2-transfected CHO cell or hKv1.5-, hKvLQT1/minK-, hKv4.3-, or hNav1.5-transfected HEK293 cell	in vitro	10 μmol/L	-	○	· hCav1.2, hKv1.5, hKvLQT1/minK, hKv4.3 또는 hNav1.5 전류를 억제하지 않음	[redacted]
	hKir2.1- or hKir6.2/SUR2A-transfected HEK293 cell	in vitro	10 μmol/L	-	X	· hKir2.1 또는 hKir6.2/SUR2A 전류를 억제하지 않음	[redacted]
	수컷 기니피그 심장에서 적출된 우심실의 유두근	in vitro	10 μmol/L	-	○	· 어떠한 활동전위 파라미터에서도 변화 관찰되지 않았음	[redacted]
	수컷랫드에서 적출된 우심방	in vitro	10 μmol/L	-	○	· 박동수의 유의한 변화는 관찰되지 않았음	[redacted]
	랫드(SD)	경구	0, 1, 3, 10	M6/군	○	· ≥3mg/kg: 심박수 증가(투여 후 1~8시간) · 10mg/kg: 이완기 혈압 및 평균 혈압 일시적 증가(투여 1시간 후)	[redacted]
	원숭이(사이노몰구스)	경구	0, 1, 3, 10	M4 /라틴 정방형 교차설계	○	· ≥3mg/kg: 심박수 증가 · 10mg/kg: 평균 혈압 증가, QTc 연장, 불면증, 연축, 기립불능	[redacted]
호흡기계	랫드(SD)	경구	0, 1, 3, 10	M8/군	○	· 투여 후 24시간까지 영향 관찰되지 않았음	[redacted]

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (업체 요청으로 시험번호 비공개)

- 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험 수행

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. 단회투여

5.4.1.1.1. 랫드

- ([redacted]) 수컷 랫드, ^{14}C-KHK7580 1mg/kg 단회 경구 및 정맥투여
  - 경구투여 시, 빠르게 전신흡수, T_{max}: 1.1시간
  - 경구 및 정맥내 투여 후 혈장의 AUC∞로부터 산출된 방사능 흡수(Fa) 70.0%
- ([redacted]) 수컷 랫드(SD), 0.1, 0.3, 1mg/kg 단회 경구 투여 및 0.3mg/kg 단회 정맥내 투여
  - 경구투여 후 빠르게 흡수, T_{max}: 0.25-0.81시간, $t_{1/2}$: 5.77-6.66시간
  - 생체이용률: 81.6~85.6%
  - C_{max} 및 AUC_{∞} 용량 비례 증가

5.4.1.1.2. 원숭이

- ([redacted]) 수컷 사이노몰구스 원숭이, ^{14}C-KHK7580 1mg/kg 단회 경구 투여 및 0.3mg/kg 단회 정맥내 투여
  - 경구투여 후 빠르게 흡수(Tmax: 1.25시간),
  - 경구 및 정맥내 투여 후 혈장의 AUC∞로부터 산출된 방사능 흡수(Fa) 97.8%
- ([redacted]) 수컷 원숭이(사이노몰구스), 0.1, 0.3, 1mg/kg 단회 경구 투여 및 0.3mg/kg 단회 정맥내 투여
  - 경구투여 후 빠르게 흡수, T_{max}: 1.25-1.50시간, $t_{1/2}$: 5.53 - 8.94시간
  - C_{max} 및 AUC_{∞} 용량 비례 증가
  - 생체이용률: 44.1~55.8%

5.4.1.2. 반복투여(독성동태)

5.4.1.2.1. 랫드

- **4주 반복투여 독성([redacted])**
  - 1일 1회 경구 투여 후, 암수 모두 C_{max}와 AUC_{0-24} 용량 증가에 따라 증가
  - 암컷에서 노출도 증가(모든 용량에서 수컷 대비 약 2-5배)
  - 튜여 1일과 28일 전신노출도 유사(6mg/kg군 암컷 제외: D1 대비 약 2배 증가), 전반적으로 축적 관찰되지 않았음
- **26주 반복투여 독성([redacted])**
  - 1일 1회 경구 투여 후, 암수 모두 C_{max}와 AUC_{0-24} 용량 증가에 따라 증가
  - 투여 91일 및 182일의 전신 노출 수준은 투여 1일과 비교시, 수컷에서 각각 약 0.2-0.6배, 약 0.3-0.7배 감소하였고, 암컷에서 각각 약 1.6-2.5배, 약 1.6-2.9배 증가
  - 투여 91일과 182일 전신 노출도는 모든 용량에서 유사

5.4.1.2.2. 원숭이

- **39주 반복투여독성 ([redacted])**
  - 1일 1회 경구 투여 후, 암수 모두 C_{max}와 AUC_{0-24} 용량 증가에 따라 증가
  - 투여 1일 및 273일의 전신노출도 거의 유사하였으며, 축적 관찰되지 않았음
  - 암컷보다 수컷에서 높은 노출도가 관찰되었으나, 3mg/kg에서는 명백한 성별 차이 없었음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 조직분포

- ([redacted]) 수컷 알비노랫드(SD)와 수컷 색소침착 랫드(Iar:Long-Evans)에 1mg/kg 용량의 14C-KHK7580 단회 경구 투여 후, 방사능의 조직 분포 확인 결과, ^{14}C-KHK7580에서 유래한 투여된 방사능이 멜라닌을 결합시킬 수 있음을 시사

- 알비노 랫드: 투여된 ^{14}C-KHK7580에서 유래된 방사능은 신체 대부분에 걸쳐 분포되었으며, 대부분 조직 내 방사능 농도는 투여 1시간 후에 최대 수준에 도달
  - 투여 1시간 후 거의 모든 조직에 분포, 하르더샘(설치류 안와에 발달한 외분비샘) 및 간에서 혈장 대비 1.69, 1.53배 높은 농도 검출, 그 외 조직은 0.06~1.10배
  - 조직 방사능 농도는 시간이 지남에 따라 감소, 투여 후 96시간에는 대부분의 조직에서 검출 불가능
- 색소 침착 랫드: 조직 내 방사능의 분포와 소실은 안구, 색소침착 피부, 포도막을 제외하고 알비노 랫드와 유사
  - 안구의 방사능 농도는 알비노 랫드보다 높았으며, 안구, 색소침착 피부, 포도막의 방사능은 알비노 랫드보다 색소침착 랫드에서 더 느리게 소실되었음.
  - 투여 336시간 후에도 방사능은 각 조직에서 각각 최대 농도의 약 13%, 7%, 12%

5.4.2.2. 혈장 단백질 결합 및 혈구 분포(시험관내)

5.4.2.2.1. 단백질 결합

- ([redacted]) 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 및 인간 혈장 단백질에 대한 ^{14}C-KHK7580의 결합

- 마우스 88.7~89.6%, 랫드 95.2~95.8%, 토끼 95.6~96.2%, 원숭이 95.1~96.2%, 인간 97.8~98.4%였음. 혈장 단백질에 대한 ^{14}C-KHK7580의 단백질 결합비는 모든 동물종에서 높았고, 시험된 농도 범위 내에서 거의 일정하였음

- ([redacted]) 인간 혈장 단백질에 대한 주요 대사체 M1, M2 결합 평가

- 100 ng/mL에서 인간 혈장 단백질에 대한 M1, M2의 단백질 결합비는 각각 97.5%와 98.3%였음

- ([redacted]) 인간 혈장에서 결합하는 주요 단백질 추정

- human serum albumin (HSA)에 대해 96.9~97.3%, human α1-acid glycoprotein (α1-AGP)에 대해 54.1~98.2%, human γ-글로불린(15mg/mL)에 대해 18.4~22.0%의 단백질 결합률을 보였음. 주로 HSA 및 α1-AGP와 결합함을 시사

5.4.2.2.2. 혈구 내 분포(시험관 내)

- ([redacted]) 랫트, 원숭이, 및 인간에서 ^{14}C-KHK7580의 혈구 분포 평가

- 0.1, 1, 10 μg eq./mL의 농도로 혈액에 첨가된 ^{14}C-KHK7580의 혈구 분포비는 랫드 7.6~9.0%, 원숭이 27.1~27.9%,

5.4.2.3 태자 이행성

- ([redacted])임신 랫드(SD)에서의 태자 이행성 평가: 1mg/kg의 용량으로 ^{14}C-KHK7580 단회 경구 투여 후, GD18의 임신 랫드에서 QWBA(Quantitative whole body autoradiography)로 평가

- 임신 랫드 ^{14}C-KHK7580 투여 후, 방사능은 신체 대부분에 걸쳐 분포하였음. 모체 조직 내 방사능 농도는 투여 1시간 후에 최대 수준에 도달, 투여 후 48시간에 투여 후 1시간의 각 조직 내 방사능 농도의 26% 이하로 감소하였음. 투여 후 1, 10시간에 간, 난소 및 폐를 제외한 모든 조직 내 방사능 농도가 혈장보다 낮았음

- 태자: 혈액 및 장 내용물을 제외한 모든 시험된 태자 조직 내 방사능 농도는 투여 후 1시간에 최대 수준에 도달, 투여 후 48시간에 투여 후 1시간의 각 조직 내 방사능 농도의 20% 이하로 감소하였음. 투여 후 1, 10시간에 태자 조직의 방사능 농도는 간과 뇌에서 높았으나, 모체 혈장보다는 낮았음. 투여 후 48시간째 태자의 장 내용물 내 방사능 농도는 투여 후 1, 10시간째보다 높았고, 모체 혈장의 29.74배였음

⇒ 임신 랫드에 ^{14}C-KHK7580 경구 투여 후, 태반을 통해 태자로 이행됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1. 시험관내 대사체 프로파일(간세포 대사)

- ([redacted]) 동결 보존된 랫드, 개, 원숭이, 인간 간세포에서 평가

- 모든 종에서 주요대사체로 3038124 (naphthylethylamine, oxidative metabolite), 3009813 (taurine conjugate of KHK7580)가

검출되고, 인간 간세포에서의 주요대사체로 3016279 (KHK7580 glucuronide) 검출되었음. 인간 특이적인 대사체는 검출되지 않았음

5.4.3.2. 생체내 대사체 프로파일

- 랫드 ([redacted])

- 수컷 랫드 또는 담관 삽관 수컷 랫드(SD)에게 1mg/kg ^{14}C-KHK7580 단회 경구투여 후, 혈장에서 검출된 주요 성분은 모체였으며, M1, M3, M5, M8 미량 검출되었음. 소변에서 투여 후 48시간까지 모체 검출되지 않았고, 주요 성분은 M9 이었음. 투여 후 48시간까지 검출된 주요 성분은 대변에서는 모체와 M1, 담즙에서는 M1 이었음

- 원숭이 ([redacted])

- 수컷 사이몰구스 원숭이에게 1mg/kg ^{14}C-KHK7580 단회 경구투여 후, 혈장에서 검출된 주요 성분은 모체였으며, 투여 후 72시간까지 검출된 주요성분은 소변에서 M6였으며, 모체는 0.2%(방사능용량의 0.1%)였음. 또한 대변에서 검출된 주요 성분은 M6 였으며, 모체는 4.5%(방사능용량의 1.3%) 였음

- 인간 ([redacted])

- 건강한 성인 남성에게 1mg의 용량으로 ^{14}C-KHK7580 단회 경구 투여 후, 혈장에서 검출된 주요성분은 모체였으며, 투여 후 246시간까지 검출된 주요성분은 소변은 M2, M1이었으며, 모체는 검출되지 않았음. 대변에서는 M1과 모체가 검출된 주요성분이었음

5.4.3.4. 대사에 관여하는 효소

5.4.3.4.1. KHK7580의 대사에 관여하는 CYP 동종효소

- ([redacted]) KHK7580의 대사에 대한 인간 CYP 동종효소 평가

- KHK7580의 대사는 매우 낮았고, M4, M5 및 미지의 대사체 검출

- 환원형 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 인산(NADPH) 의존적으로 형성된 유일한 대사체는 M4였으나, 매우 소량(검체에서 방사능의 3% 미만) 검출

- 재조합 인간 CYP 동종효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)에서의 시험에서 M4가 재조합 CYP2D6, CYP3A4 동종효소에서 검출되었고, 이는 M4로의 대사에 CYP2D6과 CYP3A4가 관여함을 시사

5.4.3.4.2. KHK7580의 대사에 관여하는 UGT 동종효소

- ([redacted]) 글루쿠론산화 대사에 대한 인간 UGT 동종효소 평가

- 인간 간 마이크로좀과 재조합 인간 UGT 동종효소에서 평가 결과, KHK7580 대사는 매우 낮았고, M3, M5 및 미지의 대사체 검출

- 유리딘 이인산 글루쿠론산(UDPGA) 의존적으로 형성된 유일한 대사체는 M3였으나, 매우 소량(4% 미만) 검출

- 재조합 인간 UGT 동종효소(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15 및 UGT2B17)에서의 시험 결과, M3가 재조합 UGT1A1 및 UGT1A3 동종효소에서 검출되었고, 이는 M3로의 대사에 UGT1A1과 UGT1A3가 관여함을 시사함

5.4.3.5. 효소의 유도 및 억제

5.4.3.5.1. CYP 유도

- ([redacted]) 인간 간 세포(hepatocyte)에서의 CYP 동종효소*에 대한 KHK7580의 유도 가능성 평가

- mRNA 수준: CYP 동종효소에 대한 mRNA 수준은 KHK7580 농도(0.2-20 μmol/L)가 증가함에 따라 증가

- 효소 활성: CYP1A2, CYP2B6, CYP3A의 효소 활성은 3명의 공여자 가운데 최소 2명에서 20 μmol/L의 KHK7580 농도에서 2배 이상 증가하였음

5.4.3.5.2. CYP 억제

- ([redacted]) 인간 간 마이크로좀에서의 CYP 동종효소에 대한 KHK7580의 억제 영향 평가

- 직접적인 억제 영향 평가: CYP2D6에 특이적인 대사 활성의 경쟁적인 억제 영향 보였으며, 다른 CYP 동종효소에 대한 특이적인 대사 활성의 주목할 만한 경쟁적인 억제는 유발하지 않았음
- 시간 의존적 억제 영향 평가: CYP3A4/5 이외의 CYP 동종효소에 특이적인 대사 활성의 주목할 만한 시간 의존적 억제는 유발하지 않았음

• ([redacted]) 인간 간 마이크로좀에서 CYP3A에 대한 시간의존적 영향 평가

- 시간 및 농도 의존적으로 CYP3A에 특이적인 대사 활성을 억제하는 경향이 있었음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.4.4.1. 단회투여

• 랫드: ([redacted]) 수컷 랫드, 1mg/kg 단회 경구 및 정맥투여

- 경구투여 후, 168시간까지 뇨 21.3%, 대변 79.1%, 호기시 0.7%, 정맥투여 후 168시간까지 뇨 25.0%, 대변 71.9%, 호기시 0.9% 배설되었으며, 주요 배설경로는 대변임
- 경구 투여에 대한 흡수분율은 경구 및 정맥투여 후 소변을 통한 방사능의 배설률에 근거, 85.2%로 계산되었음

• 원숭이: ([redacted]) 수컷 사이노몰구스 원숭이, 1mg/kg 단회 경구 투여 및 0.3mg/kg 단회 정맥내 투여

- 경구투여 후 336시간까지 누적 배설은 방사능 용량의 뇨 57.3%, 대변 30.2%였으며, 케이지 세척에서의 회수율은 11.4%였음. 총 방사능 회수율은 98.9%였음
- 정맥투여 후 336시간까지 방사능의 누적 배설은 방사능 용량의 뇨 58.6%, 대변 27.3%였으며, 케이지 세척에서의 회수율은 10.5%였음. 총 방사능 회수율은 96.3%였음
- 경구 및 정맥 투여 후 산출된 경구투여에 대한 흡수분율은 97.8%로, 방사능 배설경로는 주로 뇨와 대변이었음

5.4.4.2. 담즙 및 장간순환을 통한 배설

• 랫드([redacted]): 수컷 랫드, 1mg/kg 단회 경구 및 정맥투여

- 담관 삽입 랫드에서 경구투여 후 48시간까지 방사능 배설은 담즙 94.7%, 뇨 4.9%, 대변 0.7%였음. 또한, 사체에서 제거한 위장관에서의 방사능 잔여량은 투여 48시간 후, 0.6%였으며, 주요 배설경로가 담즙을 통한 대변 배설임을 알 수 있었음
- 담즙, 뇨, 사체에서의 누적 방사능 배설량은 소화관에서 흡수된 용량의 100.2%로, 투여경로와 상관없이 거의 완전히 회수되었음
- 담관 삽입 랫드에서 [^{14}C]-KHK7580을 담관 십이지장 내 주사 후, 채취한 담즙 및 소변에서 방사능의 배설은 투여 48시간까지 각 60.8%, 11.8%로 나타났으며, 담즙에서 배설된 방사능의 최소 70%가 재흡수되었음

5.4.4.2. 유즙으로의 배설

• 랫드([redacted]): 산후 D11에 비절식 수유 랫드(SD)에 1mg/kg ^{14}C-KHK7580 단회 경구투여

- ^{14}C-KHK7580 경구 투여 후, 방사능이 유즙으로 이행됨
- 혈장 농도 대비 유즙 방사능 농도의 비는 투여 후 24시간에 가장 높았고(3.71), 혈장 대비 유즙 내 AUC_{0-48}의 비는 1.32였음

5.4.5. 상호작용 (신약만 해당)

5.4.5.1.

• P-gp 또는 BCRP (Caco-2 세포 단분자층)에 의한 세포통과 수송 ([redacted]

- Caco-2 세포에서 양방향 세포통과 수송 평가 결과, P-gp 또는 BCRP의 기질이 아님

• P-gp 및 BCRP에 대한 억제 영향 ([redacted])

- Caco-2 세포에서 P-gp와 BCRP의 전형적 기질의 세포통과 수송에 미치는 KHK7580의 억제 영향 평가 결과, KHK7580는 P-gp와 BCRP를 억제할 가능성이 있지만, IC_{50}은 두 수송체에 대해 모두 시험된 최고 농도(50 μmol/L)보다 높음을

시사했음

- OATP에 의한 흡수([redacted])
- KHK7580의 흡수는 OATP1B1 또는 OATP1B3 발현 HEK293 세포에서 평가한 결과, 대조 세포와 비교해서 OATP1B1 또는 OATP1B3 발현 HEK293 세포로의 ^{14}C-KHK7580의 흡수에 뚜렷한 차이가 없었고, KHK7580이 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아님을 시사했음
- OATP에 대한 억제 영향([redacted])
- OATP1B1과 OATP1B3의 전형적 기질의 흡수에 미치는 KHK7580의 억제 영향은 OATP1B1 또는 OATP1B3 발현 HEK293 세포에서 평가 결과, OATP1B1 발현 HEK293 세포로, OATP1B1 기질인 3H-에스트라디올 17β-D-글루쿠로나이드의 흡수는 KHK7580 농도 증가에 따라 감소하였으나, IC50은 시험된 최고 농도(10 μmol/L)보다 높았음. 반면, OATP1B3 발현 HEK293 세포로, OATP1B3 기질인 3H-에스트라디올 17β-D-글루쿠로나이드의 흡수는 KHK7580에 의해 강화되었으나, KHK7580은 억제 영향을 미치지 않았음
- OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 및 MATE2-K에 대한 억제 영향([redacted])
- 각 수송체의 전형적 기질인 ^{3}H-파라아미노마뇨산(OAT1), ^{3}H-에스트론 설페이트(OAT3) 및 ^{14}C-메트포르민(OCT2, MATE1, 및 MATE2-K)의 수송에 미치는 KHK7580의 억제 영향은 이러한 수송체를 발현하는 HEK293 세포에서 평가하였으며, 각 수송체의 잔존 수송 활성은 최고 농도(10 μmol/L)에서 74.7% 이상이었고, 이는 IC_{50}이 10 μmol/L보다 높음을 시사함

5.4.5.2. 생체내

- 부분 신장 절제 랫드에서의 반복투여 약동학 평가 ([redacted])
- 부분 신장 절제 랫드, 0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg, 2주간 1일 1회 경구투여
- 단회 투여한 정상 랫드와 비교시, 투여 후 0.5시간에는 0.1, 0.3, 1mg/kg 투여군의 혈중 농도가 유사하였으나, 24시간째에는 정상 랫드보다 최소 10배 높았음. 이는 시험물질의 전신 청소율이 부분 신장 절제 랫드에서 감소할 수 있음을 시사함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 에보칼세트는 부갑상선 세포 내 CaR에 작용하여 혈중 PTH 농도를 감소시키고 이차적으로 혈중 Ca 농도를 감소시킬 수 있음을 확인하였음
- 부분 신장 절제 랫드뿐 아니라 정상 마우스와 랫드에서도 CaR에 알로스테릭 작용을 하였고, PTH와 Ca의 혈장 또는 혈청 농도를 감소시켰음
- 또한 부분 신장 절제 랫드에서 부갑상선 세포 증식의 가속화 및부갑상선의 중량 증가를 억제하였고, 이러한 효과는 시나칼세트염산염에서도 관찰된 효과로, 에보칼세트가 시나칼세트와 유사하게 이차성 부갑상선 기능 항진증에 효과적일 수 있음을 시사하였음
- 시나칼세트염산염은 투석 환자, 특히 상부 위장관 장애가 있는 환자에서 위 배출을 지연시키는 것으로 보고되었음. 랫드에서 위 배출에 대한 영향 시험 결과, 에보칼세트는 시나칼세트염산염보다 30배 더 높은 용량부터 위 배출을 유의하게 감소시켜 랫드의 위배출에 더 작은 영향을 미침을 시사했음. 따라서, 에보칼세트는 시나칼세트염산염보다 적은 상부 위장관 부작용(오심, 구토, 위 불편감, 식욕부진 및 복부팽만)과 임상적으로 연관이 있을 것으로 예상됨
- 안전성약리시험
- 심혈관계에만 영향(심박수 증가, 혈압 증가, 및 QTc 연장)을 주었고, 이러한 변화는 시험물질의 약리효과와 관련된 이차적 변화에 기인하는 것으로 판단하였음. 심박수 증가와 관련하여 원숭이의 반복투여독성시험에서는 관찰되지 않았음
- 추가적인 심혈관계에 미치는 영향 평가(다양한 심근 이온채널 전류 또는 적출된 수컷 기니피그 유두근의 활동 전위에 대한 영향 평가, QTc와 혈청 Ca 농도-시간 프로파일 관계 등)를 통해 혈압 증가와 QTc 연장은 약리효과와 관련된 이차적 변화에 기인한 것으로 판단함
- ADME

- 흡수: 시험한 모든 종에서 빠르게 전신 흡수되었으며, 생체이용률은 랫드 81.6~85.6%, 원숭이 44.1~55.8%였음. 전신 노출은 용량 증량에 따라 전반적으로 증가하며, 축적비는 일부 시험에서 보고되었으나, 축적은 거의 없는 것으로 나타났음. 대부분 시험에서 종 전반에 걸쳐 흡수 및 노출에 대한 뚜렷한 성별 차이는 없었음. 시험물질은 태반을 통해 태자로 이행되었으며, 수유 랫드에서 유즙으로 이행되었음. 부분 신장절제 랫드에서 정상랫드 대비 혈중농도가 최소 10배 증가하였으며, 낮은 청소율로 인하여 노출도가 증가한 것으로 예측되었음
- 분포: 신체의 대부분에 분포되었으며, 주로 하더선 및 간에 분포되었음
- 대사: 혈장에서 모체가 우세하였으며, 인간에서의 주요대사체는 M1, M2임
- 배설: 주로 대사를 통해 소실되었고, 대사체는 주로 랫드에서 대변으로, 원숭이와 인간에서 소변과 대변으로 배설되었음
- 약물상호작용: 어떠한 CYP 동종효소도 강하게 억제하지 않았음. 시험관내에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 및 3A4를 유도했으나, 임상 약물상호작용시험에서 KHK7580이 CYP 동종효소의 기질로 확인된 약물의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. KHK7580은 P-gp, BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니었고, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K를 강하게 억제하지 않았음. 따라서, 이러한 수송체에 의해 매개되는 KHK7580과의 임상적 약물상호작용 가능성은 낮음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 13건(1상 7건, 1/2상 1건, 2상 1건, 3상 4건*)

  * 국내 수행 임상시험 1건 (3상 1건, 아시아(중국, 대만, 홍콩, 한국) 다국가 임상)

  - 생물약제학시험 1건, 임상약리시험 7건, 치료적 탐색 시험 1건, 치료적 확증 임상시험 4건(장기 안전성 포함)
- 신청 적응증 '투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료' 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 7580-010(3상)이며, 4편의 임상 2상 및 3상이 해당 결과를 지지함

단계	임상시험번호; 시험목적	시험디자인	투여용법	시험대상자 수
1상				
PK /PD	7580-001: 건강한 성인 남성에서의 단회투여 시, 안전성, 내약성, 식이영향, 약동학/약력학 평가	단일눈가림, 무작위배정, 위약대조, 단회투여, 건강한 성인 남성(일본)	위약 또는 에보칼세트 캡슐 0.3mg(0.1mgx3), 1mg(1mgx1), 3mg(1mgx3), 6mg(1mgx6), 12mg(10mgx1, 1mgx2), 20mg(10mgx2), 30mg(10mgx3), 공복(6mg만 공복/식후), 경구 * 0.1, 1, 10mg 캡슐제	56명 (0.3mg: 6명 1mg: 6명 3mg: 6명 6mg: 공복/식후 각 6명 12mg: 6명 20mg: 6명 위약: 14명)
PK /PD	7580-002: 건강한 성인 남성에서의 8일간 반복투여 시, 안전성, 내약성, 약동학/약력학 평가	단일눈가림, 무작위배정, 위약대조, 반복투여(8일간 QD), 단계적 증량, 건강한 성인 남성(일본)	위약 또는 에보칼세트 캡슐 6mg(1mgx6) 또는 12mg(10mgx1, 2mgx1), 식후, 경구	18명(단계별 9명(KHK7580 6명, 위약 3명))

BA /PK /ME	7580-006: 단회 경구 투여 후 배설 경로 및 절대 생체이용률, 대사체(혈장, 소변, 대변), 안전성 및 내약성 평가	공개, 단회, 건강한 성인 남성(네덜란드)	· Part 1: (배설) ^{14}C-KHK7580 (액제) 1mg PO · Part 2: (BA, PK) KHK7580 (캡슐제) 1mg PO 14C-KHK7580 (주사제) 4 μg IV, 단회	Part 1: 6명 Part 2: 5명
PK /PD (1/2상)	7580-003: 혈액투석을 받고있는 이차성부갑상선 기능항진증(SHPT) 환자에서 시험대상자 내 용량 증량에 따른 안전성, 약동학/약력학 평가	비-무작위배정, 공개, 단계적 증량, 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자(일본)	에보칼세트 캡슐제 단회 또는 반복, 경구 ·(단회)1→4→12mg/QD (14일) (3주 간격 증량) ·(반복)1→4mg/QD(14일)(4주 간격 증량)→8mg/QD(7일) (3주 간격 증량)→12mg/QD(7일) (2주 간격 증량)	20명
PK /PD	7580-004: 복막투석을 받고 있는 SHPT 환자에서의 단회투여 시, 안전성, 약동학/약력학 평가	무작위배정, 공개, 복막투석을 받고 있는 SHPT 환자(일본)	에보칼세트 캡슐제 1mg, 단회, 경구	9명
PK	7580-008 : 간장애 환자에서 약동학 평가	공개, 단회, 평행군시험, 건강한 성인 남성(일본)	에보칼세트 정제 1mg, 단회	정상성인 12명, 경증/중등증 간장애 환자 각 6명
PK (DDI)	7580-009: CYP450 매개 약물 상호작용평가	공개, 교차시험, 건강한 성인 남성(일본)	테오필린 100mg, 에파비렌즈 200mg, 레피글리니드 0.25mg, 디클로페낙나트륨 25mg, 타다라필 5mg (1일, 18일 투여) 및 에보칼세트 정제 6mg(2mgx3), 공복, 17일간 QD(4-20일 투여)	40명
PK (food effect)	7580-013: 건강한 성인 남성에서 KHK7580 완제의약품(최종 제형)의 약동학에 대한 식이영향 및 안전성 평가	공개, 2X2 건강한 성인 남성, 공복 및 식후(일본)	KHK7580(에보칼세트) 정제 2mg, 공복/식후(고지방 식이), 단회, 경구	16명 (군당 8명)
2상				
2상	7580-005: 혈액투석을 받고있는 이차성부갑상선 기능항진증(SHPT) 환자에서의 에보칼세트의 유효성, 내약성 및 안전성 평가를 위한 용량 반응 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 용량반응성, 평행군 시험, 혈액 투석을 받고있는 SHPT 환자(일본)	위약 또는 에보칼세트 정제 0.5mg, 1mg, 2mg, 또는 시나칼세트염산염 정제 25mg 3주간 QD, 경구	150명 (군당 30명)
3상				
3상	7580-010(pivotal): 혈액투석을 받고있는 SHPT 환자에서 30주간 에보칼세트 1일 1회 투여 시, 안전성 및 유효성 평가	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 시험대상자 내 용량 조절, 활성대조(이중더미),	iPTH 및 Ca 수치에 따라 에보칼세트 정제 1~8mg(1 또는 2mg 개시→최대 8mg(1mg 씩 증량)	519명(PPS) (에보칼세트군: 253명, 시나칼세트군: 266명)

		평행군시험, 혈액 투석을 받고있는 SHPT 환자(일본)	또는 시나칼세트염산염 정제(대조약) 12.5~100mg(25mg 개시→최대 100mg(25mg 씩 증량)) 30주간 QD(용량조절 28주, 평가 2주), 경구	
3상	7580-011: 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자에서의 장기 투여 시, 유효성 및 안전성 평가	다기관, 공개, 혈액투석을 받고있는 SHPT 환자(일본)	에보칼세트 정제 1~12mg(1 또는 2mg 개시→최대 12mg(1mg 씩 증량), 52주간 QD, 경구	137명(FAS)
3상	7580-012: 복막투석을 받고 있는 SHPT 환자에서의 장기 투여 시, 유효성 및 안전성 평가	다기관, 공개, 시험대상자 내 용량 조절, 복막투석을 받고 있는 SHPT 환자(일본)	에보칼세트 정제 1~12mg(1 또는 2mg 개시→최대 12mg(1mg 씩 증량), 52주간 QD(용량조절 30주, 평가 2주, 연장 20주), 경구	39명(FAS)
3상 -가교	7580-201: 혈액투석을 받고있는 SHPT 환자에서 52주간 에보칼세트 1일 1회 투여 시, 안전성 및 유효성 평가	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 시험대상자 내 용량 조절, 활성대조(이중더미), 평행군, 혈액투석을 받고있는 SHPT 환자(중국, 대만, 홍콩, 한국)	iPTH 및 Ca 수치에 따라 에보칼세트 정제 1-12mg(1 또는 2mg 개시→최대 12mg(1mg 씩 증량) 또는 시나칼세트염산염 정제(대조약) 12.5-100mg(25mg 개시→최대 100mg(25mg 씩 증량)), 52주간 QD(용량조절 50주, 평가 2주), 경구	395명(FAS) (에보칼세트군: 199명, 시나칼세트군: 110명) - 국내 약 41명(에보칼세트군: 22명, 시나칼세트군: 19명)

6.3. 생물약제학시험

시험목적	디자인	결과
생물약제학시험		
7580-013 건강한 성인 남성, 식이영향 평가 (1상)	2x2, 경구, 단회투여	• 단회투여, 에보칼세트 2mg 정제 1정 투여(2mg), 건강한 성인 남성(20세이상-40세미만) 16명 (군당 8명), 공복 및 고지방 식이 비교 - 식후 C_{max} 는 공복 대비 약 20% 감소하였으나, AUC는 영향을 받지 않았음 - 식후 t_{max}와 $t_{1/2}$가 약간 지연되었으나, 거의 유사하였음

6.4. 임상약리시험

시험목적	디자인	결과
임상약리시험 - SAD&MAD		
7580-001 건강한 성인 남성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학	무작위 배정, 단일 눈가림, 위약 대조, 단회 투여,	• 공복, 에보칼세트 캡슐 0.3, 1, 3, 6(공복 및 식후투여), 12, 20mg 단회투여, 건강한 성인 남성 56명(시험약 투여군 군당 6명, 위약군 12명) • 약동학 결과 - 투여 후 빠르게 흡수(t_{max} 중앙값: 1.50~2.00시간), 소실반감기($t_{1/2}$): 평균 12.98~19.77시간 - C_{max} 및 AUC_{∞} 용량 비례 증가 - 소변 배설률: 용량 무관 < 0.1% - 식후 투여 후, 흡수 지연이 관찰되었으나, 노출의 뚜렷한 차이는 보이지 않았음 • 약력학 결과

시험목적	디자인	결과
평가	용량증량 (SAD)	- iPTH, 이온화 혈청 칼슘 및 보정 혈청 칼슘 농도는 대체로 용량 의존적 저하 관찰, 식이 영향 없었음 • 안전성 결과 - 20mg 투여군 2/6명(33%)에서 관찰된 복부불편, 오심 및 구토는 약물과 관련이 있다고 판단
7580-002 건강한 성인 남성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가	무작위 배정, 단일 눈가림, 위약 대조, 반복 투여, 용량증량 (MAD)	• 공복, 에보칼세트 캡슐 6, 12mg 1일 1회, 8일간 투여, 건강한 성인 남성 18명(시험군 각 용량별 6명, 위약군 6명)) • 약동학 - 6mg 및 12mg 투여 후 8일째 t_{max} 3.00~4.00시간, $t_{1/2}$ 16.30~18.50시간 - 반복투여 후 빠르게 항정상태 도달하였으며, 축적 관찰되지 않았음 • 약력학 - iPTH 수치: 모든 투여군에서 에보칼세트 투여 후 일시적 감소했다가 베이스라인 수준으로 회복되었음. 베이스라인 대비 변화율은 6mg과 12mg 투여군에서 유사하였음 - 이온화 혈청 칼슘 및 보정 혈청 칼슘 수치: 투여 개시 후 투여 기간에 걸쳐 감소했으며, 마지막 투여 후 3일부터 4일에 베이스라인 수준으로 회복. 6mg 보다 12mg 투여군에서 감소 비율이 더 높았음 - 혈청 인 농도: 모든 투여군에서 KHK7580 투여 후 일시적 감소 후 투여기간 내내 증가, 투여기간 완료 후 베이스라인 수준으로 회복하였으며, 베이스라인 대비 변화율은 두 용량군에서 유사 • 안전성 - 12mg 투여군 1/6명(17%)에서 테타니 발생, 중증도는 중등도였으며, 임상시험용 의약품 투여 중단하였음. 약물 치료로 소실되었으며, 약물 관련성 있다고 판단하였음 → 시험약물의 약리작용에 의한 저칼슘혈증 발생으로, 테타니 발생 가능성 있음 - QTcF, QT 및 QTcB는 용량 증가에 따라 연장되는 경향 관찰되었으나, 약물의 직접적 효과가 아닌 칼슘 수치의 과도한 감소로 인한 것으로 판단(비임상시험에서도 관찰) - 활력 징후, 심전도 관련 이상반응, 안과 검사에서 임상적으로 유의한 소견은 없었음
임상약리시험 - ADME		
7580-006 건강한 성인 남성, ADME 평가 (1상)	공개, 2-part study, 경구 단회투여	• Part 1: ADME 평가 - 단회, 에보칼세트 1mg ^{14}C-에보칼세트 경구용 액제 투여, 건강한 성인 남성(18-45세) 6명 • Part 2: 생체이용률 평가 - 단회, 에보칼세트 1mg 에보칼세트 캡슐제 경구투여 및 경구투여 2시간 후 4㎍ ^{14}C-에보칼세트 15분간 iv infusion, 건강한 성인 남성(18-45세) 5명 • 약동학 결과 (Part 1) - 주요 배설경로는 소변과 대변으로, 총 방사능의 평균 회수율은 총 93.9%(소변 61.2%, 대변 32.7%) (Part 2) - 1mg 단회투여 후, 혈장농도 빠르게 증가(t_{max}: 1.00시간(중앙값), $t_{1/2}$: 22.1±9.31시간) - 경구 투여 2시간 후에 15분 동안 ^{14}C-에보칼세트 4㎍ 정맥내 투여 후, ^{14}C-에보칼세트 및 총 방사능의 혈장 농도는 빠르게 증가, 혈장 내 ^{14}C-에보칼세트의 $t_{1/2}$은 40.4±23.1시간 - 절대 생체이용률: 63% • 약력학 결과 (Part 1) - 평균 인산 농도: 투여 후 168시간까지 기준 범위 0.80-1.50 mmol/L 이내로, 뚜렷한 경향성 관찰되지 않았음 - 칼슘 수치: 투여 후 168시간까지 기준 범위 2.21-2.65 mmol/L 이내로 안정적으로 유지되었음 - iPTH 수치: 투여 후 0.25시간부터 감소, 투여 후 0.5시간 8.65 pg/mL로 최대 감소하여 정상 하한 미만(기준: 11.00-67.00 pg/mL)이었으며, 이후 농도 증가하여 투여 후 168시간까지 안정한 상태 유지 (Part 2) - 평균 인산 농도: 투여 후 96시간까지 기준 범위 0.80-1.50 mmol/L 이내로, 뚜렷한 경향성 관찰되지 않았음 - 칼슘 수치: 투여 후 96시간까지 기준 범위 2.21-2.65 mmol/L 이내로 안정적으로 유지되었음 - iPTH 수치: 투여 후 0.5시간부터 감소, 투여 후 1.0시간 6.99 pg/mL로 최대 감소하여 정상 하한 미만(기준: 11.00-67.00 pg/mL)이었으며, 투여 후 2시간에도 9.63 pg/mL로 정상 하한 미만이었음. 이후 농도 증가하여 투여 후 96시간까지 기준 범위 이내였음
임상약리시험 - 약물상호작용시험		
7580-009 건강한 성인 남성,	공개, 약물상호작용시험	• 에보칼세트와 CYP450의 각각의 동종효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A)에 대한 기질 약물(테오필린, 에파비렌즈, 레파글리니드, 디클로페낙나트륨 및 타다다필)에 대한 영향 평가 • 약동학 결과 - CYP450 매개 약물의 단독투여와 에보칼세트 병용투여 시, 테오필린의 AUC, 디클로페낙의 C_{max}를

시험목적	디자인	결과
CYP450에 의해 매개된 인덱스 약물(테오필린, 에파비렌즈, 레파글리니드, 디클로페낙 나트륨, 타다라필)과 에보칼세트 약물 상호작용 평가 (1상)		제외하고 모든 약물의 AUC 및 C_{max}는 0.8-1.25 이내로, 에보칼세트는 각각의 P450 동종효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A)의 기질 약물의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었음 • 약력학적 결과 - iPTH 수치: 임상시험용의약품 투여 시작 후 감소 - 임상시험용의약품 투여 후에 칼슘 수치 감소 및 인 수치 증가가 관찰되었으나, 투여 종료 2일 후 베이스라인 수준으로 거의 회복되었음
임상약리시험 - 간장애		
7580-008 간장애 환자에 대한 약동학, 약력학 및 안전성 평가 (1상)	다기관, 공개, 비무작위 배정, 단회투여	• 경증 또는 중등증의 간장애 환자 및 건강한 성인, 아침식사 후 30분 이내 에보칼세트 1mg 정제 1정, 단회투여 후 에보칼세트의 약동학, 약력학 및 안전성 평가 • 총 24명(A군: 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A) 6명, B군: 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh B) 6명, H군: 연령, 성별 및 체중에 따라 A군 또는 B군의 시험대상자에 일대일로 대응하는 건강한 성인 12명(HA군 또는 HB군 각 6명) • 약동학 결과 - 노출도: 건강한 성인 및 간장애 환자 간에 C_{max}에서 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, $AUC_{0-\infty}$는 건강한 성인 대비 경증 2.18배, 중등증 1.28배 더 높았음 - 혈장 단백결합률: 건강한 성인 및 간장애 환자간 차이 없었음(A군: 98.0-98.1%, HA군: 98.0-98.1%, B군: 97.9-98.1%, HB군: 97.9-98.2%) • 약력학 결과 - iPTH 수치: 건강한 성인보다 간장애 환자에서 더 낮은 수치 확인됨. 투여 후 24시간에 모든 투여군에서 베이스라인 수준으로 회복 - 보정 혈청 칼슘 수치: 모든 투여군에서 감소, 감소 정도 모든 투여군 유사하였음. 투여 후 24시간 보정 칼슘 수치는 간장애 환자에서 더 낮았으나, 투여 후 72시간에 회복 경향 관찰 • 안전성 결과 - 경증 간장애 환자에서의 무른변(1/6명, 17%) 1건은 이상반응으로 간주되었으나, 경증이었음 - 실험실 검사 매개변수, 활력 징후, 키, 체중 및 12-lead ECG에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
임상약리시험 - 이차성 부갑상선기능항진증(SHPT) 환자		
7580-003 혈액투석을 받는 SHPT 환자 대상, 시험대상자 내 단계적 용량증량 단회 및 반복 투여 안전성, 약동학 및 약력학 평가(1/2상)	공개, 대상자내 단계적 증량, 용량반응	• 혈액투석을 받는 이차성 부갑상선기능항진증 환자에 대한 에보칼세트의 시험대상자내 용량 증량, 단회 및 반복투여, 1/2상 시험 • 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 29명 - 20세 이상, 75세 미만으로, 스크리닝 이전에 최소 12주간 주3회 혈액투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH ≥240pg/mL, corrected serum Ca level ≥8.4mg/dL인 자 • 시험약: 1mg, 10mg 캡슐 • 용법용량 - 단회투여: 1mg(1단계), 4mg(2단계) 및 12mg(3단계) ・투석이 없는 날 아침식사 후 단회 경구투여, 투석 세션간 가장 긴 간격 후 투석일 다음날 임상시험용의약품 투여 - 반복투여: 1mg(4단계) 및 4mg(5단계) ・14일간 1 또는 4mg 1일 1회 반복투여, 각각의 투여(단계) 후 투여기간에서 투석 세션간 가장 긴 간격 후 투석일에 임상시험용의약품을 투여받기 시작 - 확장투여: 8mg(6단계) 및 12mg(7단계) ・7일간 8 또는 12mg 1일 1회 반복투여, 각각의 투여(단계) 후 투여기간에서 투석 세션간 가장 긴 간격 후 투석일에 임상시험용의약품을 투여받기 시작 • 약동학 결과 - 단회투여 후 모든 용량군에서 t_{max} 약 4시간, $t_{1/2}$ 20.86~22.52시간, C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$는 용량 비례 증가 - C_{trough}는 반복투여 및 확장투여 기간 모든 용량에서 제3일부터 투여 종료까지 거의 안정적 유지

시험목적	디자인	결과
		- 투석 청소율 평가에서 혈액투석을 통해 청소된다고 판단되지 않았음 - 성별 차이 없음 • 약력학 결과 - iPTH 및 혈청 보정 칼슘 수치: 단회, 반복투여시, 용량 증가에 따른 감소 • 안전성 결과 - 12mg 까지 안전성·내약성이 확인되었으며, 이상반응으로는 오심, 구토, 혈액칼슘감소 등 관찰 - 그 외 활력징후, 체중, 2-lead ECG 매개변수의 평가에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았음
7580-004 복막투석 중인 SHPT 환자 대상, 단회투여, 안전성, 약동학 및 약력학 평가(1상)	공개, 다기관, 단회투여	• 복막투석 중인 이차성 부갑상선기능항진증 환자 9명 - 20세 이상, 75세 미만으로, 스크리닝 이전에 최소 16주간 복막투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH ≥240pg/mL, corrected serum Ca level ≥8.4mg/dL인 자 • 용법용량: 아침식사 후 1mg 1캡슐 단회 경구투여 • 약동학 결과 - t_{max}(중앙값)은 4.03시간, C_{max}는 104±49ng/mL, $AUC_{0-\infty}$는 2040.5±938.5ng·h/mL 및 $t_{1/2}$은 33.58±11.62시간이었음 - 투석 유출액의 에보칼세트 농도는 대부분 정량 한계(<1.00 ng/mL) 미만이었음 - 배설률은 최대 1.00%~2.33%였으며, 투석 유출액에서 드물게 배설되었음 • 약력학 결과 - iPTH 수치 및 Whole PTH 수치: 임상시험용의약품 투여 후 일시적으로 감소, 각 투여 후 3일(48시간) 및 4일(72시간) 거의 베이스라인 수준까지 회복 - 혈청 보정 칼슘 수치: 임상시험용의약품 투여 후 일시적으로 감소, 투여 후 3일(48시간) 거의 베이스라인 수준까지 회복 - 혈청 인 농도: 임상시험용의약품 투여 후 일시적 감소, 투여 후 8시간 거의 베이스라인수준 회복 - 칼시토닌 수치: 임상시험용의약품 투여 후 증가했으며 거의 전체 시험기간 동안 계속 증가 - 칼슘-인 산물: 임상시험용의약품 투여 후 감소, 시험 기간 동안 베이스라인 값 미만 유지 - 이온화 칼슘 및 Intact FGF23 수치: 임상시험용의약품 투여 후 뚜렷한 변화 관찰되지 않았음

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

- 흡수
  - 투여 후 빠르게 흡수되며, 전신노출(C_{max}, AUC)은 용량 비례하여 증가
  - 반복투여 후, 축적은 관찰되지 않았음
  - 절대 생체이용률: 62.7%
- 분포: 세포내 시험에서 사람 혈장 단백질 결합률은 97.8~98.4%이며, 주로 알부민 및 알파-1산 당단백질과 결합하였음. 또한, 건강한 성인과 간장애 환자에서의 혈장 단백질 결합은 97.9~98.2%로 유사하였음
- 대사: 건강한 성인 남성에게 ^{14}C-에보칼세트 1mg을 단회 경구 투여시, 혈장 내 미변화체의 양이 대사체에 비해 많았으며, 혈장에서 주로 관찰된 대사체는 활성대사체 타우린 포합체 및 글리신 포합체였음
- 배설: 건강한 성인 남성에게 ^{14}C-에보칼세트 1mg 경구용 액제 투여시, 주요 배설경로는 소변과 대변이었으며, 총 방사능의 평균 회수율은 총 93.9%(소변 61.2%, 대변 32.7%) 였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 단백질 결합
  - 건강한 성인 시험대상자 및 간장애 환자에서 혈장 단백질 결합률은 유사했음(97.9~98.2%)
  - 시험관내 혈장 단백질 결합률의 범위는 97.8~98.4%였고, HSA와 α1-AGP가 혈장 내 주요 결합 단백질이었음
- 연령
  - 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자에서 KHK7580 1, 4, 12mg 단회 경구투여 후, 나이와 Cmax 또는 AUC0-∞ 간에 특별한 경향은 관찰되지 않았음(Study 7580-003)
  - 또한, 집단약동학(PPK) 분석에서 KHK7580의 평균 CL/F가 젊은 환자보다 고령의 환자에서 더 낮은 경향이 있는

것으로 나타나긴 했지만, 나이는 개인간 및 개인내 변동을 고려해 볼 때 KHK7580의 약동학에 주요한 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었음

- 성별
  - 혈액투석을 받고 있는 남성과 여성 SHPT 환자 사이에 에보칼세트 1, 4, 12mg 단회경구 투여 후 혈장 에보칼세트 농도의 시간 경과에서 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았음(Study 7580-003)
  - 또한 집단 약동학 분석에서 성별이 CL/F 및 V1/F에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 밝혀졌으며, 따라서 성별은 에보칼세트의 약동학에 주요한 영향을 미치지 않는 것으로 간주되었음
- 간장애 환자: 정상 간기능을 가진 대상과 간장애가 있는 대상 간의 약동학적 매개변수 비교(7580-008)
  - 경증 또는 중등증의 간장애 환자 및 건강한 성인, 아침식사 후 30분 이내 에보칼세트 1mg 정제 1정, 단회투여 후 에보칼세트의 약동학, 약력학 및 안전성 평가
  - 총 24명(A군: 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A) 6명, B군: 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh B) 6명, H군: 연령, 성별 및 체중에 따라 A군 또는 B군의 시험대상자에 일대일로 대응하는 건강한 성인 12명(HA군 또는 HB군 각 6명)
  - 약동학 결과
    - 건강한 성인 및 간장애 환자 간에 Cmax에서 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, AUC0-∞는 건강한 성인 대비 경증 2.18배, 중등증 1.28배 더 높았음
    - 혈장 단백결합률: 건강한 성인 및 간장애 환자간 차이 없었음(A군: 98.0-98.1%, HA군: 98.0-98.1%, B군: 97.9-98.1%, HB군: 97.9-98.2%)
- 질병의 영향(Study 7580-001, 7580-003, 7580-004 비교)
  - 평균 혈장 KHK7580 농도는 혈액투석(HD)을 받고 있는 SHPT 환자보다 복막투석(PD)를 받고 있는 SHPT 환자에서 약간 더 높았음. 평균 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 HD를 받고 있는 SHPT 환자보다 PD를 받고 있는 SHPT 환자에서 더 높았지만, 두 환자군 간에 뚜렷한 차이가 없는 것으로 나타났음
  - SHPT 환자에서 노출은 건강한 성인 남성 시험대상자에서의 노출보다 높았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향
  - 약물 흡수는 식후 지연되었으나, 노출은 뚜렷한 차이 나타내지 않았음(7580-001)
  - 최종 제제를 사용한 식이영향 시험(Study 7580-013)에서 C_{max}는 공복 투여와 비교해 식후 투여시 약 20% 감소했으나, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$는 영향을 받지 않았음. 식후 상태 t_{max}와 $t_{1/2}$가 약간 지연되었으나, 거의 유사하였음
- 약물상호작용
  - 시험관내 시험에서 CYP 분자종과 UGT 분자종은 인간 혈청에서 주요 대사체인 M1 및 M2의 생성에 관여하지 않는 것으로 간주되었음. 에보칼세트는 시간 의존적으로 CYP3A를 억제하는 경향이 있었으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A4에 유도 영향을 미치는 것으로 간주되었음
  - 이러한 약물 대사 효소에 의해 매개되는 약물상호작용을 연구하기 위하여 다양한 CYP 탐침약물의 약동학에 미치는 에보칼세트의 영향을 연구하였음(Study 7580-009).

    임상시험 결과, 에보칼세트 병용 사용은 CYP2C8, CYP2B6 및 CYP3A 탐침약물(에파비렌즈, 레파글리니드 및 타다라필)에 대한 노출을 변화시키지 않았으며, CYP1A2 및 CYP2C9 탐침약물 (테오필린 및 디클로페낙나트륨)에 대한 노출을 약간 증가시키거나 감소시키는 경향이 있었지만, 큰 차이는 관찰되지 않았음

    따라서, 에보칼세트는 CYP 동종효소의 기질인 약물의 약동학에 뚜렷한 영향을 미치지 않는다는 것을 시사했음
  - 수송체에 관한 시험관내 시험은 KHK7580이 P-gp, BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니라는 것을 시사했음.

P-gp, BCRP, OATP1B1, 유기음이온수송체(OAT) 1, OAT3, 유기양이온수송체(OCT) 2, 다약제 및 독소 배출(MATE) 1 및 MATE2-K의 IC_{50} 값은 평가된 최고 농도(P-gp 및 BCRP에 대해 50 μmol/L, OATP1B1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K에 대해 10 μmol/L)보다 더 높았다. OATP1B3에 미치는 억제 영향은 관찰되지 않았음. 이러한 시험 결과에 기반하여 KHK7580은 수송체를 통한 약물상호작용을 초래하지 않는 것으로 간주되었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 에보칼세트의 약동학과 약동학에 영향을 미치는 내인성 및 외인성 인자(공변량)를 조사하기 위해 SHPT 환자를 대상으로 실시된 1상 및 2상 시험(Study 7580-003, -004 및 -005)에서 얻은 혈장 KHK7580 농도 자료를 통합하여 실시되었으며, 표본크기 128명, 총 시점 1855개의 자료에서 수행되었음. 내인성 인자(연령, 성별, 체중, ALB, BIL, AST, ALT, Hb, Ccr, 보정 Ca 및 intact PTH)와 외인성 인자(투석 요법)은 에보칼세트의 약동학에 영향을 미치지 않음을 시사했음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.4.5.1. 건강한 사람과 환자에서의 약력학시험

- 건강한 성인 남성에게 KHK7580 1~20mg 단회투여(Study 7580-001)
  - intact PTH 수치: 일반적으로 투여 후 0.5시간부터 용량 의존적으로 감소, 투여 후 4시간 최저 수준에 도달
  - 보정 혈청 칼슘 수치: 용량 의존적 감소, 투여 후 12~24시간 최저 수준에 도달
- 건강한 성인 남성에게 KHK7580 6, 12mg 8일간 1일 1회 반복투여(Study 7580-002)
  - intact PTH 수준: 투여용량간 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았음. 시험약 마지막 투여 후 24시간에 거의 베이스라인 수준으로 회복되었음
  - 보정 혈청 칼슘 수치: 용량의존적 감소, 마지막 투여 3~4일 후 베이스라인 수준 회복
- 간장애 환자에 대한 KHK7580 1mg 단회투여(7580-008)
  - intact PTH 수치: 투여 후 4~12시간에 건강한 성인보다 간장애 환자에서 더 낮은 수치 확인됨. 투여 후 24시간에 모든 투여군에서 베이스라인 수준으로 회복
  - 보정 혈청 칼슘 수치: 모든 투여군에서 감소하였으며, 감소 정도 모든 투여군 유사하였음. 투여 후 24시간 보정 칼슘 수치는 간장애 환자에서 더 낮았으나, 투여 후 72시간에 회복 경향 관찰
- 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 대상, 단회 및 반복투여(7580-003)
  - intact PTH 수치: 단회투여 기간동안 용량의존적 감소, 투여 후 72시간 베이스라인 수준으로 회복, 반복투여 기간 동안 투여 후 3일째 베이스라인 대비 1mg 투여 -10.92%, 4mg 투여 -37.15% 및 확장투여 기간 동안 투여 후 3일째 8mg -39.54%, 12mg -55.47% 감소, 투여 종료까지 유사하게 유지
  - Whole PTH 수준 변화는 intact PTH 수준과 비슷했음
  - 혈청 보정 칼슘 수치: 단회투여기간 동안 용량의존적 감소, 투여 후 24시간 후 베이스라인 대비 혈청 보정 칼슘 수준의 감소 비율은 1mg -2.64%, 4mg -4.23%, 12mg -6.55%였음. 반복투여 기간 동안 베이스라인 대비 교정 혈청 칼슘 수준의 감소 비율은 투여 후 3일째 1mg -2.43%, 4mg -8.02%, 확장투여 기간 동안 8mg -7.70%, 12mg -11.22%였고 투여 종료까지 유사하게 유지
- 복막투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 대상, 단회투여(7580-004)
  - intact PTH 수치 및 Whole PTH 수치: 임상시험용의약품 투여 후 일시적으로 감소, 각 투여 후 3일(48시간) 및 4일(72시간) 거의 베이스라인 수준 회복
  - 혈청 보정 칼슘 수치: 임상시험용의약품 투여 후 일시적으로 감소, 투여 후 3일(48시간) 거의 베이스라인 수준 회복

6.4.5.2. QT 시험

- 심전도(ECG)에 미치는 에보칼세트의 영향

- 건강한 성인 남성에서 에보칼세트 0.3, 1, 3, 6, 12, 20mg 단회투여(Study 7580-001) 및 에보칼세트 6, 12mg 8일 동안 1일 1회 반복투여(Study 7580-002) 연구에서 에보칼세트는 임상시험에서 QT 간격 연장이 확인되었으나, 비임상 안전성약리시험에서 에보칼세트는 hERG를 포함해 인간 주요 심근 이온채널을 억제하지 않았고, 분리된 기니피그 유두근의 활동 전위에 영향을 미치지 않았음. 따라서, 임상시험에서 관찰된 QT 간격연장은 심혈관계에 미치는 직접적인 영향 보다 혈중 칼슘 농도 감소에 의해 매개되었다는 것을 시사했음
- 이에 따라, QT/QTc 간격에 미치는 KHK7580의 잠재적 영향을 평가하기 위한 임상시험은 실시되지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증(투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료)에서 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 1건, 3상 3건)을 진행하였음. 이 중 핵심임상시험은 7580-010(3상) 1건임

시험목적	디자인	결과
(2상) 탐색적 유효성 및 안전성 확인		
7580-005 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증환자에서의 에보칼세트의 유효성, 내약성 및 안전성 평가를 위한 용량결정 시험	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조(공개라벨 시나칼세트염산염 활성 대조 포함), 평행군, 용량 결정 시험, 유효성, 안전성 및 내약성 평가 (2상) 치료기간 3주	<시험대상자> ・혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 150명(군당 30명) - 20세 이상, 75세 미만으로, 스크리닝 이전에 최소 12주간 주3회 혈액투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH ≥240pg/mL, corrected serum Ca level ≥8.4mg/dL인 자 <용법·용량> ・0.5, 1, 2mg 3용량 또는 대조약 1일 1회, 3주간 경구투여 - 시험 치료는 최장 간격 후 투석일에 투석 세션 직전에 시작 - 시험약: 에보칼세트 정제(KHK7580) 0.5, 1, 2mg - 대조약: 위약 또는 시나칼세트염산염(KRN1493) 25mg(공개라벨 대조군) <유효성> ・ 1차 유효성 평가변수(주분석군: PPS): 치료 종료 시 베이스라인 대비 intact PTH 수준의 변화 비율 - 0.5mg KHK7580 투여군 -8.40%(-18.29%~1.49%), 1mg 투여군 -10.56%(-20.45%~-0.67%), 2mg 투여군 -20.16%(-30.40%~-9.92%), 위약군 5.44% (-4.80%~15.68%) 및 25mg KRN1493 투여군 -25.86%(-36.10%~-15.62%)였음 ・ 2차 유효성 평가변수 - 치료 종료시점의 intact PTH 수준 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤ -30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율: 0.5mg KHK7580 투여군 7명(23.3%), 1mg 투여군 6명(20.0%), 2mg 투여군 11명(39.3%), 위약군 2명(7.1%) 및 25mg KRN1493 투여군 14명(50.0%) - 치료 종료시점에 intact PTH 수준 ≤240 pg/mL를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율: 0.5mg KHK7580 투여군 4명(13.3%), 1mg 투여군 11명(36.7%), 2mg 투여군 10명(35.7%), 위약군 2명(7.1%) 및 25mg KRN1493 투여군 11명(39.3%) - 각 시험 시점 및 치료 종료 시점에 intact PTH, whole PTH, 보정 혈청 Ca, 이온화 Ca 수준, 혈청 P, intact FGF23 수준, 보정 혈청 Ca-P 농도 산물: 감소된 수치는 투여 종료까지 유지되었고, 투여 후 29일(투여종료 후 8일째)에 베이스라인 수준으로 회복되었음 <안전성> ・ 모든 용량에서 내약성이 있다고 판단되었으며, 이상반응 발생률은 에보칼세트 용량군이 위약군 및 활성대조군보다 낮았음(위약군 47%, KRN1493군 50%, KHK7580 0.5mg군 36%, 1mg군 47%, 2mg 30%) ・ 가장 흔한 이상반응은 비인두염, 보정 칼슘 감소였으며, 보정 칼슘 감소는 약물이상반응으로 판단하였음 ・ 중대하거나 사망을 초래한 이상반응은 보고되지 않았으며, 투여군간 유의한 차이는 관찰되지 않았음
(3상) 유효성 및 안전성 확인 - 복막투석 SHPT 환자 용법·용량 설정근거		
7580-012	다기관, 공개,	<시험대상자> ・ 복막투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 30명(계획)

시험목적	디자인	결과
복막투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서의 에보칼세트의 안전성, 유효성 평가(장기)	비대조, 시험 대상자 내 용량 조정 시험 (3상)	- 20세 이상, 스크리닝 이전에 최소 16주간 복막투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH ≥240pg/mL, corrected serum Ca level* ≥8.4mg/dL인 자 * corrected serum Ca level(mg/dL) = Observed serum Ca level (mg/dL) + 4 - serum Alb level(g/dL) ⇒ 저알부민혈증(<4.0g/dL)인 자는 알부민수치 보정을 통한 보정혈청칼슘수치 산출이 필요하며, 혈청 알부민 수치가 ≥4.0g/dL인 자는 혈청 칼슘 수치를 보정혈청칼슘수치로 한다 - FAS군, Safty set: 39명, PPS군: 28명 - 39명 시험약 투여, 31명 평가기간(최대 32주)까지 완료, 24명 연장기간까지 완료(최대 52주) <시험 디자인> · 시험기간: 30주간 용량 적정→2주 유효성 평가(30~32주)→20주 연장(총 52주) · 시험약: 에보칼세트 정제 1mg, 2mg · 용법용량: 1일 1회 경구투여 - 용량조정기간: 1mg 또는 2mg(iPTH≥500pg/mL, 보정 혈청 칼슘≥9.0mg/dL인 환자)으로 투여를 시작하고, 용량조정 기준에 적합한 경우 1~8mg 조절하여 투여할 수 있음 - 평가기간: 용량조정 기간 말기의 용량을 유지하고, 조절하지 않았음. 다만, 용량 감소 또는 치료 중단은 허용되었음 - 연장기간: 연장기간의 시작용량은 용량 조절 기준에 따라 1~9mg으로 조절되었으며, 그 후 용량 조정 기준에 따라 1~12mg으로 조절되었음 <유효성> - 주요분석군 FAS • 일차 유효성 평가: 평가기간에 iPTH 평균 60~240pg/mL에 도달한 시험대상자의 수 및 비율 - 39명 중 28명(71.8%(95% CI: 55.1%, 85.0%)가 평가기간에 iPTH 평균 60~240pg/mL에 도달 · 주요 이차 유효성 평가 결과 - 평가기간에 베이스라인 대비 iPTH 수준 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤ -30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율: 39명 중 29명(74.4%(95% CI: 57.9, 87.0) - 평가기간에 베이스인으로부터 iPTH 수준 평균 변화율: -64.44±26.03% - 시험기간 전체에 걸쳐 iPTH 농도 변화 · iPTH 60~240pg/mL에 도달한 대상자 수 및 비율: 16주 74.4%(29/39명), 52주 51.3%(20/39명) / 누락 자료가 있는 대상자 제외: 16주 76.3%(29/38명), 52주 83.3%(20/24명) · 베이스라인 대비 iPTH 수준 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤ -30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율: 16주 87.2%(34/39명), 52주 53.8%(21/39명) / 누락 자료가 있는 대상자 제외: 16주 87.5%(34/38명), 52주 87.5%(21/24명) · 베이스라인 대비 변화율 및 농도: 평균 iPTH 농도는 베이스라인 465.7±281.6pg/mL, 16주 184.7±165.1pg/mL, 52주 132.0±61.3pg/mL로, 치료 시작 후 시간 경과에 따라 감소하였음. 베이스라인 대비 변화율은 16주 -58.31±23.06%, 52주 -63.53±22.25% 였음 - 보정 혈청 칼슘 농도: 평균 보정 혈청 칼슘 농도는 베이스라인 9.13±0.50mg/dL, 2주 8.52±0.48mg/dL로 투여 시작 후 감소하였으며, 거의 일정하게 유지되었음 <안전성> • 이상반응 - 안전성 분석군 39명 모두 발생하였음(100%) - 약물이상반응: 18명(46.2%), 보정 칼슘 감소, 혈액 칼슘 감소 - 약물과 관련성 있는 사망 및 중대한 이상반응은 없었음 • 시험기간 전반적으로 임상적으로 의미있는 체중, 활력징후, 12-lead ECG의 변화는 관찰되지 않았음
(3상) 유효성 및 안전성 확인 - 신청 적응증(혈액투석 환자에서 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료, 에보칼세트 1~8mg 1일 1회 경구투여)에 대한 근거자료		
7580-010 (Pivotal) 혈액투석 중인 SHPT 환자에서 에보칼세트에 대한 유효성, 안전성 및 내약성 평가	다기관, 무작위, 이중 눈가림, 활성대조 (이중 더미 방법), 시험대상자내 용량 조정 평행군 시험 (3상)	<시험디자인> · 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 600명(군당 300명) 계획 - 20세 이상으로, 스크리닝 이전에 최소 12주간 주3회 혈액투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH ≥240pg/mL, corrected serum Ca level ≥9.0mg/dL인 자 - PPS: 519명(KHK7580투여군: 253명, KRN1493투여군: 266명) - FAS: 623명(KHK7580투여군: 313명, KRN1493투여군: 310명) - Safty Set: 634명(KHK7580투여군: 317명, KRN1493투여군: 317명) · 치료기간: 30주 - 용량조정기간: 28주(제0주~제28주), 평가기간: 2주(제28주~제30주) · 용법용량: 1일 1회 투여 - 대조군: 시나칼세트염산염 정제 12.5~100mg · 시작용량: 스크리닝 시 iPTH 수치와 상관없이 25mg 투여 - 시험군: 에보칼세트 정제 1~8mg · 용량조정기간: 1mg 또는 2mg(iPTH≥500pg/mL인 환자)으로 투여를 시작하고, 용량조정 기준에 적합한 경우 1~8mg 조절하여 투여할 수 있음

시험목적	디자인	결과
		· 평가기간: 용량조정 기간 말기의 용량을 유지하고, 평가기간동안 조정하지 않았음. 다만, 용량 감소 또는 치료 중단은 허용되었음 · 목표 iPTH 수준: iPTH 수준을 유지하기 위한 목표 범위는 ≥60 pg/mL 및 ≤240 pg/mL임. 목표 범위 내 수준을 유지하기 위하여 iPTH 수준이 약 150 pg/mL에서 관리되도록 용량을 조정하였음 <유효성> 주분석군: PPS(KHK7580 투여군, 253명; KRN1493 투여군, 266명; 총 519명) · 1차 유효성 평가변수: 평가기간에 평균 iPTH ≥ 60 pg/mL 및 ≤240 pg/mL을 달성한 시험대상자 수 및 비율 - 평가기간 동안 평균 iPTH 수준 ≥60 pg/mL 및 ≤240 pg/mL을 달성한 시험대상자의 수 및 비율(95% 신뢰구간)은 KHK7580 투여군 184명, 72.7%(66.8, 78.1), KRN1493 투여군 204명, 76.7%(71.1, 81.6)였음 - 투여군간 목표 범위 달성 시험대상자 비율 차이는 -4.0%(-11.4, 3.5)였음(비열등성 마진: -15%) <안전성> · 이상반응 - 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두 투여군 모두 보정 칼슘 감소였음 - 모든 약물이상반응 발생률은 KRN1493 투여군에서 더 높았음 - 사망을 초래한 TEAE로서 급성 췌장염은 KHK7580 투여군의 1명(0.3%)에서 발생했으며 약물과 관련이 있다고 판단되었음 · 체중, 활력징후 및 12-lead ECG 매개변수의 평가에서 QT, QTcF 및 QTcB는 두 투여군 모두에서 시험치료 시작 후 약간 연장되었음. 다른 결과에서는 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
7580-011 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자의 장기투여시 안전성 및 유효성 평가	다기관, 공개, 환자 내 용량 조정 시험 (3상)	<시험대상자> · 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자 120명(계획) - 20세 이상, 스크리닝 이전에 최소 12주간 주3회 혈액투석을 받고 있는 안정적인 만성 신부전 환자로서, iPTH > 240pg/mL, corrected serum Ca level ≥8.4mg/dL인 자 - FAS군, Safty set: 137명 <시험 디자인> · 시험기간: 52주 · 시험약: 에보칼세트 정제 1mg, 2mg · 용법용량: 1일 1회 경구투여 - 용량조정: 1mg 또는 2mg(iPTH≥500pg/mL, 보정 혈청 칼슘≥9.0mg/dL인 환자)으로 투여를 시작하고, 용량조정 기준에 적합한 경우 1~12mg 조절하여 투여할 수 있음 · 목표 iPTH 수준: iPTH 수준을 유지하기 위한 목표 범위는 60~240 pg/mL임. 목표 범위 내 수준을 유지하기 위하여 iPTH 수준이 약 150 pg/mL에서 관리되도록 용량을 조정하였음 <유효성> · 주분석군 FAS 137명(이 중 102명은 KHK7580 투여 전 시나칼세트를 투여받았었으며, 23주째 KHK7580을 처방받음) · iPTH 평균 60~240pg/mL에 도달한 시험대상자의 수 및 비율 - 베이스라인에서 137명 중 56명(40.9%)가 iPTH 농도 ≥60pg/mL, ≤240pg/mL이었으며, 52주에는 137명 중 99명(72.3%) 도달하였음. 또한, 52주에 이용 가능 데이터가 있는 대상자 중 목표 수치 도달 대상자 비율은 87.6%(99/113명)임 · iPTH 농도의 평균 변화 비율은 제3주 34.58±71.67%, 제52주 -14.95±82.33%로 점진적 감소하였음 · 제52주에 시험대상자 62명(45.3%)은 베이스라인 대비 iPTH 농도 ≥30% 감소 달성하였음 · 평균 보정 혈청 칼슘은 베이스라인에서 9.14±0.57mg/dL였고 점진적으로 감소하여 제10주 이후에는 거의 안정적이었고 제52주에는 8.90±0.57mg/dL였음 · 평균 혈청 인 농도 및 평균 원상태 FGF23 농도는 치료기간 동안 뚜렷한 변화를 보이지 않았음 · 골 대사 지표(평균 BAP, TRACP-5b , 총 P1NP 수준)는 치료기간 동안 감소 추세를 보였음 <안전성> · 이상반응 - 안전성 분석군 137명 중 136명(99.3%)에서 보고되었음 - 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염(84명, 61.3%), 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 보정 칼슘 감소(10명, 7.3%) 였음 - 중대한 이상반응은 41/137명(29.9%)에서 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 단락 폐색(6명, 4.4%)이었음 - 중대한 약물이상반응은 5/137명(3.6%)에서 보고되었으며, 울혈성 심부전, 심근병증, 백내장, 장폐쇄 및 약물-유발 간 손상(각각 1명, 0.7%)이었음 - KHK7580 용량 증가에 따라 눈에 띄게 증가하는 이상반응은 없었음 · 시험기간 전반적으로 임상적으로 의미있는 체중, 활력징후, 12-lead ECG의 변화는 관찰되지 않았음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 3건의 3상 임상시험을 실시하였으며, 이 중 핵심임상시험은 1건(7580-010)임

- 1건(7580-010)은 혈액투석 중인 이차성 부갑상선기능 항진증(SHPT) 환자 대상, 30주간의 시나칼세트염산염 정제를 활성대조(이중더미 방법)로 실시한 이중눈가림 임상시험(핵심임상시험)이며, 2건은 혈액투석 중인 SHPT 환자 대상 1건(7580-011), 복막투석 중인 SHPT 환자 대상 1건(7580-012)의 52주간 공개 장기연장 시험임

- 유효성 결과

- 1차 평가변수: '평가기간 동안 평균 iPTH 수준 ≥60pg/mL, ≤240pg/mL을 달성한 시험대상자 수 및 비율'에서 KHK7580(에보칼세트) 투여군은 KRN1493(시나칼세트염산염 활성대조군) 대비 비열등성 입증(비열등성 마진: -15%)

  · 평가기간 동안 평균 intact PTH 수준 ≥60 pg/mL 및 ≤240 pg/mL을 달성한 대상자 수 및 비율(95% 신뢰구간)은 KHK7580 투여군에서 184명(72.7%(66.8, 78.1)), KRN1493 투여군에서 204명(76.7%(71.1, 81.6))였음

  · 두 군간 달성률 차이(KHK7580군 − KRN1493군) (차이의 양측 95% 신뢰구간[정규 근사])는 -4.0% (-11.4, 3.5)였음. 차이의 양측 95% 신뢰구간의 하한은 -15%의 비열등성 한계보다 높은 -11.4%로, intact PTH 수준 60~240 pg/mL를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율을 유효성 지표로 사용했을 때, KRN1493 대비 KHK7580의 비열등성은 입증되었음

- 주요 2차 평가변수에서는 모든 평가변수를 종합하여 보았을 때, 에보칼세트 투여는 시나칼세트염산염 투여와 비교하여 비열등성을 입증하였음(비열등성 마진: -15%)

  · 평가기간 동안 베이스라인 대비 iPTH 수준의 평균 백분율 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤ -30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율: 평가기간 동안 베이스라인 대비 iPTH 수준의 평균 백분율 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤ -30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율(95% 신뢰구간)은 KHK7580군에서 208명 및 82.2% (76.9, 86.7), KRN1493군에서 235명 및 88.3% (83.9, 91.9)였음. 또한, 두 군간 달성률 차이(95% CI)는 -6.1%(-12.2, 0.0)였음

  · 평가 기간 동안 베이스라인 대비 intact PTH 수준의 평균 백분율 변화: KHK7580군 -49.64±25.87%, KRN1493군 -53.57±23.00%였음. 두 군간 차이(차이의 양측 95% 신뢰구간)는 3.92% (-0.29, 8.14)였음

- 안전성 결과

- 투여군간 이상반응 발생률 차이는 없었으며(KHK7580 90.9%, KRN1493 91.2%), 가장 흔한 이상사례는 비인두염, 보정 칼슘 감소 였음

- 약물이상반응은 KRN1493 투여군에서 발생률이 더 높았으며(KHK7580 44.8%, KRN1493 58.7%), 가장 흔한 약물이상반응은 보정 칼슘 감소, 오심, 구토, 복부 불편 등이었음

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

- 2상 1건, 3상 2건(장기 연장시험 포함)

6.5.3.1. 2상, 위약대조, 이중눈가림, 평행군, 용량-반응 시험 (Study 7580-005)

- 1차 평가변수: 치료 완료 시점에 intact PTH 수준의 백분율 변화

  - 베이스라인 대비 intact PTH 수준의 평균 백분율 변화(95% 신뢰구간)은 KHK7580 0.5mg군 -8.40%(-18.29, 1.49), 1mg군 -10.56%(-20.45, -0.67), 2mg군 -20.16% (-30.40, -9.92), 위약군 5.44%(-4.80, 15.68) 및 KRN1493 25mg군 -25.86%(-36.10, -15.62)였음

- 2차 평가변수

  - intact PTH 수준의 감소 ≥30% (백분율 변화≤-30%)를 달성한 시험대상자의 수(백분율): KHK7580 0.5mg군 7명(23.3%), 1mg군 6명(20.0%), 2mg군 11명(39.3%), 위약군 2명(7.1%) 및 KRN1493 25mg군 14명(50.0%)

  - intact PTH 수준 ≤240 pg/mL를 달성한 시험대상자의 수: KHK7580 0.5 mg군 4명(13.3%), 1 mg군 11명(36.7%), 2 mg군 10명(35.7%), 위약군 2명(7.1%) 및 KRN1493 25 mg군 11명(39.3%)

⇒ Study 7580-005의 결과는 혈액 투석을 받고 있는 SHPT 환자에게 3주 동안 0.5, 1, 2mg용량으로 1일 1회 경구 투여시 KHK7580의 유효성을 입증하였음

6.5.3.2. 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자 대상 3상 장기 시험 (Study 7580-011)

- 시험대상자의 조절 목표인 intact PTH 수준 60~240 pg/mL의 시험대상자의 수(백분율)는 베이스라인에 56명(40.9%)에서 52주 후 99명(72.3%)으로 증가했으며, 조절 목표 범위 달성 시험대상자 수가 시험약의 지속적인 투여와 함께 증가했음
- intact PTH 수준의 백분율 변화(평균±표준편차)는 52주 후 -14.95±82.33%였음
- intact PTH 수준의 백분율 감소 ≥30%를 달성한 시험대상자의 수(백분율)는 52주에 62명(45.3%)이었음

⇒ Study 7580-011의 결과는 혈액 투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능 항진증 환자에서 개인 내 용량조절로 52주 동안 투여시, KHK7580의 유효성을 입증하였음

6.5.3.3. 복막투석을 받고 있는 SHPT 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 (Study 7580-012)

- 1차 평가변수: 평가기간 동안 평균 intact PTH 수준 60~240 pg/mL를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율 (95% 신뢰구간)은 28명(71.8% (55.1, 85.0))였음
- 2차 평가변수

- 평가기간 동안 베이스라인 대비 intact PTH 수준의 평균 백분율 감소 ≥30% (백분율 변화 ≤-30%)를 달성한 시험대상자의 수 및 백분율(95% 신뢰구간): 29명 및 74.4%(57.9, 87.0)
- 평가기간 동안 베이스라인 대비 intact PTH 수준의 백분율 변화: -64.44±26.03%

⇒ Study 7580-012의 결과는 복막 투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능 항진증 환자에서 개인 내 용량조절로 52주 동안 투여시 KHK7580의 유효성을 입증하였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 이상반응 분석

- 성별에 따른 일반적인 이상반응은 남성과 여성간 차이가 관찰되지 않았으나 약물이상반응의 발생률은 여성에서 더 높았음. (남성 36.8%, 여성 52.7%) 다만, 여성에서 상부 위장 질환 관련 사건의 빈번한 발생은 에보칼세트 특이적인 것이 아니라 에보칼세트 및 시나칼세트에 공통적인 것으로 판단되었음
- 연령대별 통합 분석결과, 이상반응 발생률은 연령간 차이가 없었으나, 약물이상반응의 발생률은 65세 이상 시험대상자에서 더 높았음(65세 미만 시험대상자 38.5%, 65세 이상 시험대상자 46.8%). 사건별 분석시, 보정 혈청 칼슘 감소가 65세 이상 시험대상자에서 더 높았으나, 그 밖의 저칼슘혈증 관련 사건인 혈중 칼슘 감소, 저칼슘혈증의 발생률은 차이가 없었으며, 각 시험별(7580-010, -011, -012) 분석 시, 재현되지 않았으므로, 65세 이상 고령자에서 KHK7580의 투여로 인한 안전성 문제 증가는 없는 것으로 판단되었음

- 1차 질환별 분석결과, 당뇨병성 신장병이 있는 시험대상자와 그 밖의 1차 질환이 있는 시험대상자 간에 이상반응 또는 약물이상반응의 발생률 차이는 없었음

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

- 일본 시판 후 조사 보고서 제출(J-PSR version 8, 2018.5.~2022.5.)(현재 진행중)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(7580-010)에서 혈액 투석 중인 만성 신부전이 있는 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에게 에보칼세트 1일 1회 1~8mg 투여 시, iPTH 농도를 유의하게 감소시켰으며, 1차 평가변수인 iPTH 농도 60~240pg/mL을 달성 환자의 비율(%)에서 시나칼세트 대비 비열등성을 입증하였음
- 또한, 2건의 단일군 3상 임상시험(혈액투석 환자 장기 연구(7580-011), 복막투석 환자 장기 연구(7580-012))을 제출하였으며, 1~12mg 용량, 1일 1회 투여에서 핵심임상시험(7580-010)에서 확인된 유효성(iPTH 수치 감소 등)이 나타남을 확인하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 활성대조 치료적확증 3상 임상시험(7580-010)의 안전성 결과를 검토하였을 때, 1~8mg 용량에 대하여 양호한 내약성을 보였으며, 단일군 3상 임상시험(7580-011, 7580-012)에서 최대 52주간 1~12mg까지 투여되었을 때, 안전성 분석 결과, 핵심임상시험(7580-010)과 비교하여 새로운 이상반응은 관찰되지 않았고, 양호한 내약성을 보였음
- 최대 52주간 투여 시, 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 보정 칼슘 감소, 오심, 구토 등이었으며, 시험약물과 관련된 이상반응임. 핵심임상시험과 장기 안전성 시험에서 유사하게 관찰되었고, 핵심임상시험의 시나칼세트 투여군(활성대조군)에서도 유사하게 관찰되었으며, 상부 위장관 관련 이상반응의 발생률은 에보칼세트 투여군에서 더 낮은 경향성이 관찰되었음
- 특별 관심 이상반응은 상부 위장관 장애, 저칼슘혈증, 부정맥 유발 발생 가능성(염전성 심실빈맥, 급사, 심실빈맥, 심실세동, 심실조동, 실신, 뇌전증) 증상이었으며, 가장 흔한 특별 관심 이상반응은 저칼슘혈증이었음. 이는 약물의 약리기전(혈중 칼슘 농도를 증가시키지 않고, iPTH 농도만 감소)으로 인한 것으로 예상됨
- 임상실험실 검사/활력징후/신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항이 없었음
- 전반적으로 에보칼세트은 내약성이 우수한 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있다고 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 기존 약물보다 더 낮은 상부 위장관 장애 발생률: Study 7580-010(핵심임상시험) 및 Study 7580-201(아시아3상임상시험)에서 시나칼세트군보다 상부 위장관 장애(이상반응) 발생률이 감소하였음. 시나칼세트염산염보다 상부 위장관 장애의 발생률이 더 낮은 약물이라는 것을 나타냄
- 투석을 받고 있는 SHPT 환자에서 intact PTH 수준의 감소 및 가이드라인에 명시된 조절 목표 수준의 달성에 기여: HD 또는 PD를 받고 있는 SHPT 환자를 대상으로 한 모든 임상시험에서 intact PTH 수준은 KHK7580 투여 후 감소하였음. Study 7580-010, 7580-011, 7580-012에서 KHK7580은 시나칼세트염산염과 동일한 유효성을 갖으며, HD 및 PD를 받고 있는 SHPT 환자에서 intact PTH 수준을 감소시키는 것으로 간주되었고, 가이드라인에 명시된 조절 목표 수준의 달성에 기여하였음
- intact PTH 저하 효과가 장기간 유지: 최대 52주간 투여 시, intact PTH 수준 감소가 유지되었음
- 임상적으로 거의 유의하지 않은 약물상호작용: 비임상시험에서 KHK7580은 CYP 동종효소를 강하게 억제하지 않았음. 시험관내에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 및 3A4를 유도했으나, 약물상호작용시험(Study 7580-009)의 결과는 KHK7580이 이러한 CYP 동종효소의 기질인 약물의 약동학에 뚜렷한 영향을 미치지 않음을 시사했음. 상기 결과에 기반하여, KHK7580은 삼환계 항우울제 및 부티로페논 항정신병약과 같은 CYP2D6 기질 약물과 병용하여 사용할 수 있으며, 시나칼세트염산염과 병용하여 사용할 때에는 적절한 주의를 기울어야 함. KHK7580은 다른 CYP 동종효소에 대해 약물상호작용 위험이 낮은 약물로 간주됨

- 위해성

- 저칼슘혈증: 칼슘유사작용제는 CaR에 작용함으로써 PTH 분비를 억제하므로, 저칼슘혈증이 발생할 수 있음. 일본과 아시아의 3상 임상시험의 KHK7580 군에서 중증 또는 중대한 저칼슘혈증 관련 사건은 발생하지 않았으며, 발생률이 높았으나 대부분 경증으로 관리가 가능했음. 보정 칼슘 감소, 혈중 칼슘 감소 및 저칼슘혈증으로 인해 시험 치료를 중단하거나 일시적으로 중지했으나, 대부분 에보칼세트 일시중지 또는 중단 후 해소되었음.

  또한, 저칼슘혈증 관련 이상반응은 비교적 초기에(일본 임상 3상에서는 15주까지, 아시아 3상 임상시험에서는 11주까지) 발생하는 경향이 있었으나, 최초 발생 시점에 관찰된 뚜렷한 특징은 없었음. 상기 결과에 기반하여, 저칼슘혈증은 중요한 확인된 위해성으로 결정되었음.

  투여 시, 환자의 혈청 Ca 수준이 낮지 않음을 확인하고 첨부문서 등에서 혈청 Ca 수준의 잦은 모니터링에 대해 주의를 환기시킴으로써 위해성을 감소시켜야 함

- QT/QTc 간격연장과 관련된 부정맥: QT/QTc 간격에 미치는 KHK7580의 영향은 건강한 성인 또는 HD를 받고 있는 SHPT 환자를 대상으로 한 임상시험(Study 7580-001, -002, -003 및 -005)에서 연구하였음. KHK7580이 ICH E14 가이드라인에 정의된 표준(약 5 msec 평균 QT/QTc 간격에 미치는 영향)을 초과하는 QT 간격 연장이 관찰되었음. Study 7580-001, -002 및 -003에서 QTcF 간격의 베이스라인 대비 변화와 보정 혈청 Ca 수준 간에 음의 상관관계가 관찰되었음

  비임상 안전성 약리시험에서, KHK7580은 hERG 전류 또는 다른 심근 이온채널에 영향을 미치지 않았고 기니피그 유두근 또는 랫트 우심방에 영향을 미치지 않았음(2.6.2.1.3). 또한, 저칼슘혈증이 QT 연장의 원인 중 하나로 알려져 있으므로, 임상시험에서 관찰된 QT 간격 연장 효과는 심혈관계에 미치는 직접적인 영향이라기 보다 혈중 Ca 농도 감소에 의해 매개된 것으로 간주되었음

  그러므로, QT 연장은 중요한 확인된 위해성으로 결정되었고, 혈청 Ca 수준을 모니터링함으로써 위험을 감소시킬 수 있으므로, 첨부문서 등에 기술될 것임

- 임신 중 약물 노출에 대한 태자 영향: 랫드 생식·발생 독성시험에서 높은 사산율, 낮은 생존지표 등이 관찰되어 임산부 또는 가임기 여성에게 에보칼세트 투여는 임신 중 약물 노출에 대한 태자 영향 때문에 금기되며, 치료 대상에서 제외되어 임산부에서의 임상 경험은 없음

- 간장애 환자에서 높아질 수 있는 영향: 에보칼세트의 약동학이 간기능 저하에 의해 영향을 받고 에보칼세트의 혈장 노출이 간장애 환자에서 증가할 수 있어 간기능 저하 환자에게 에보칼세트 투여시 주의를 기울어야 하며, 혈중 에보칼세트 농도가 간장애 환자에서 증가할 수도 있다는 주의사항이 첨부문서 등에 포함될 것임

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 일본 및 아시아 임상시험 결과를 바탕으로 에보칼세트는 투석을 받고 있는 SHPT 환자에서 intact PTH 수준을 낮추고 가이드라인에 명시된 조절 목표 수준의 달성에 기여하며, 효과는 장기간 유지됨

- 시나칼세트염산염보다 더 낮은 상부 위장관 장애 발생률이 관찰되었고, 임상적으로 유의한 약물상호작용 없음. 혈중 칼슘 농도 감소가 저칼슘혈증 및 QT 연장을 초래할 수도 있으나, 시나칼세트염산염의 위해성을 능가하지 않으며, 모니터링 함으로써 위험을 감소시킬 수 있음

- 상기 결과에 기반하여 에보칼세트의 유익성은 위해성보다 더 크며, 위해성 관리 계획(시판 후 조사계획서 포함)을 수행함에 따라 위해성을 완화할 계획임

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험

- 아시아 다국가(중국, 대만, 홍콩, 한국)의 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능항진증 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험자료(7580-201)를 가교자료로서 제출하였음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 건강한 성인에서 1~20mg, 혈액투석을 받고 있는 SHPT 환자에서 1~12mg의 범위에서 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 용량 증가에 따른 선형성을 나타냄(근거: Study 7580-001, 7580-003)
Pharmacodynamic	Flat	Steep	· Intact PTH 수준과 보정 칼슘 수준은 KHK7580 투여 후 용량 의존적으로 감소하고, 시간이 지남에 따라 용량 증가에 따라 낮은 수준으로 지속됨(근거: Study 7580-003, Study 7580-004)
Therapeutic range	Wide	Narrow	· 임상 3상 시험에서 권고된 1일 초기용량은 1 또는 2mg이었으며, 1일 투여량은 12mg까지 증량하였으며, 안전성 및 유효성이 입증되었음(근거: Study 7580-010, Study 7580-012, Study 7580-011, Study 7580-201)
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 인간 간 마이크로좀에 의한 ^{14}C-KHK7580의 대사는 매우 낮음(근거: 비임상 세포내 시험) · ^{14}C-KHK7580 경구투여 후 총 방사능에 대하여 미변화된 KHK7580의 C_{max} 및 AUC_{0-t}의 비율은 각각 0.955, 0.795이었으며, 이는 혈장에서 미변화된 KHK7580 형태가 우세하게 존재함을 의미함. 혈장에서 주요 대사체는 타우린 접합 KHK7580과 글리신 접합 KHK7580임(근거: Study 7580-006*)
Bioavailability	high	Low	· 62.7%의 생체이용률을 가지며, 대조약(시나칼세트염산염 5-30%) 보다 높음(근거: Study 7580-006*) · 식이영향 약간 있음(C_{max} 공복 투여보다 식후 투여시 약 20% 낮았으나, AUC는 영향 없음)
Protein binding	Low	High	· 혈장 단백 결합 비율은 97.9~98.2%로, 건강한 성인과 간장애 환자에서 거의 유사함(근거 : study 7580-008) · 비임상 세포 내 시험에서 인간 혈장 단백 결합 비율은 97.8~98.4%였으며, 주로 인간 혈청 알부민 또는 인간 혈장의 α1－AGP (acid glycoprotein)에 결합함 · KHK7580은 혈액투석과 복막투석에 의해 거의 제거됨(근거 : Study 7580-003, 7580-004)
Drug interaction	Little	High	· KHK7580과 병용시 CYP isozymes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A)의 기질의 약동학에 유의한 영향을 주지 않음(근거: Study 7580-009) · 비임상시험에서 CYP2D6 특이적인 대사활성을 경쟁적으로 억제하였으나, 잔존 대사 활성은 시험된 최고 농도(50 μmol/L)에서 50.7%였고, IC_{50}은 계산할 수 없었음. 다른 CYP isozymesdp 대한 특이적인 대사활성의 주목할만한 경쟁적 억제는 유발하지 않았음. KHK7580는 수송체(P－gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3)에 대한 기질은 아님
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 전신작용을 나타냄 · KHK7580은 새로운 칼슘유사체로, 부갑상선 세포 표면의 칼슘 수용체에 작용하며, PTH의 분비를 저해함
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로, 투석을 받고 있는 SHPT 환자에만 처방되는 약물로, 임상 및 비임상시험 자료에 근거하였을 때, 약물의 오남용에 대한 가능성은 없음
Multiple co-mediciation	Little	High	· KHK7580은 투석을 받고 있는 SHPT 환자에 대해서만 투여 가능함. SHPT 환자는 여러 병용약물을 투여할 가능성이 높으나, 병용약물의 약동학에 미치는 영향은 적을 것으로 예상됨(근거: Drug interaction 참고)

6.6.3. 가교자료 평가

• 유효성 결과

- 아시아인 및 일본인 시험대상자의 50% 이상(일본 제외 아시아인 전체 67.3%, 일본인 67.4%) 및 한국인 시험대상자의 49.5%가 평가기간 동안 KHK7580군에서 iPTH 수준의 베이스라인으로부터 평균 변화율 ≥30%를 달성하였고, 시나칼세트 치료군에서도 비슷한 경향이 관찰되었음(일본 제외 아시아인 전체 58.7%, 일본인 77.4%, 한국인 51.2%).
  다만, 두 치료군간 차이는 아시아인과 일본인 시험대상자에서 일관되게 관찰되었으나, 한국인 시험대상자에서는 관찰되지 않았고, 이는 7580-201시험의 한국인 시험대상자 수가 상대적으로 적기 때문으로 판단되었음
- 평가기간에 목표 iPTH 수준(일본 제외 아시아: ≥150 pg/mL 및 ≤300 pg/mL, 일본: ≥60 pg/mL 및 ≤240 pg/mL)을 달성한 시험대상자 비율은 두 치료군 모두 7580-201시험(일본 제외 아시아인)에 비해 7580-010시험(일본인)에서 더 높았으나, 7580-201시험의 베이스라인 iPTH 수준이 7580-010시험에 비해 더 높았음
  평가기간에 목표 iPTH 수준 달성 시험대상자 비율은 일본인에서 더 높게 관찰되었으나, 두 시험에서 KHK7580군과 시나칼세트군의 치료군간 차이는 유사하였음
  · 평가기간 동안 목표 평균 iPTH 수준 달성 시험대상자 비율은 7580-201시험의 한국인 시험대상자에서 KHK7580군 44.1%, 시나칼세트군 35.3%, 아시아인 전체 KHK7580군 33.8%, 시나칼세트군 34.1%였으며, 7580-010시험의 일본인 시험대상자에서 KHK7580군 72.7%, 시나칼세트군 76.7%였음

• 안전성 결과

- 아시아인, 한국인 또는 일본인 여부에 관계없이 대부분 이상반응을 경험하였고, 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 아시아인(한국인 포함) 시험(7580-201)에서 저칼슘혈증, 일본인 시험(7580-010)에서 보정 칼슘 감소로 차이가 있었으나, 모두 칼슘 감소와 관련된 이상반응으로, 두 시험 간 약물이상반응은 현저한 차이가 없는 것으로 판단되었음. 경증의 QTcB 및 QTcF 간격 연장이 아시아인, 한국인 및 일본인 시험대상자에서 시험약 투여 후 관찰되었으나, 두 치료군 모두에서 관찰되었고, Study 7580-201 및 -010의 두 치료군 간 최대 QTcB/QTcF 값이 >500 msec이고 최대 변화가 >60 msec인 시험대상자 수와 비율에서 두드러진 차이는 관찰되지 않았음

• 약동학 결과

- 중국 및 홍콩의 시험대상자는 다른 지역에 비해 노출도가 높았으며, 일본, 대만, 한국의 시험대상자의 노출도는 유사하였음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자 의견

- 약물의 감수성 평가: 약동학의 용량 비례성, 완만한 용량-반응 곡선, 넓은 폭의 치료 용량 범위, 다수의 경로를 통한 대사, 상대적으로 높은 생체이용률, 낮은 약물상호작용, 낮은 부적절한 사용 발생 가능성을 포함한 대부분의 특성은 민족적 요인에 대해 덜 민감한 것으로 판단됨
- 한국인과 일본인 간의 혈액투석을 받고 있는 이차성 부갑상선기능 항진증 환자 대상으로 KHK7580(에보칼세트)과 시나칼세트염산염을 투여한 결과, 한국인 시험대상자 수의 부족으로 KHK7580 투여군의 평가기간(50~52주)동안 베이스라인 대비 iPTH 수치 변화율, iPTH 수치 평균 30% 이상 감소한 시험대상자의 수 및 비율에 대하여 시나칼세트에 비해 비열등함을 입증할 수는 없었으나, iPTH 수치 감소 효과가 확인되었으며, 내약성이 우수하였음. 또한, 집단 약동학 결과, 한국인과 일본인 간 1일 1회 1mg 투여 시, 예측 노출도는 유사함을 확인하였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(7580-010)에서 신청 적응증(투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료)에 대한 효과를 입증하였으며, 3건(장기연장시험 포함)의 3상 임상시험에서 해당 결과(부갑상선 호르몬 수치 감소 등)에 대한 결과를 뒷받침함
- 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
- 일본인 대상 핵심임상시험(7580-010)과 가교시험 목적으로 제출한 일본인 제외 아시아인(중국, 홍콩, 대만, 한국) 대상

다국가 임상시험(7580-201)자료에서 한국인에 대한 하위분석를 전체 집단과 비교한 결과 한국인에서 유효성 및 안전성의 유의한 차이는 예상되지 않아 별도의 용법용량 설정은 요구되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본(2018.3.23.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레그파라정25밀리그램(시나칼세트염산염) 및 레그파라정75밀리그램(시나칼세트염산염)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국쿄와기린(주)	허가일	2023.11.15.
제품명	올케디아정1밀리그램(에보칼세트) 올케디아정2밀리그램(에보칼세트)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0(2023.11.10.)
주성분 및 함량	[올케디아정1밀리그램(에보칼세트)] 1정 139.1밀리그램 중 에보칼세트 1밀리그램 [올케디아정2밀리그램(에보칼세트)] 1정 139.1밀리그램 중 에보칼세트 2밀리그램		
효능·효과	투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 저칼슘혈증 - QT 연장	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사(사용성적조사)	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 골대사 장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 간장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사(사용성적조사)	- 첨부문서
- 수유부	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

* 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)