의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.10.29.	접수번호	20210256896 20210256888 20210255237
신청구분	신약		
신 청 인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제 품 명	에나로이정1밀리그램(에나로두스타트) 에나로이정2밀리그램(에나로두스타트) 에나로이정4밀리그램(에나로두스타트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에나로두스타트 (수426-6-ND)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	필름코팅정 (1mg, 2mg, 4mg)		
신청 사항	효능효과	만성 신질환 환자의 빈혈 치료	
	용법용량	적혈구 생성 촉진 제제로 치료하지 않은 경우에 이 약 투여 시작의 기준은 투석 전 만성 신질환 환자와 복막 투석 환자에서 헤모글로빈 농도 11 g/dL 미만, 혈액 투석 환자에서 헤모글로빈 농도 10 g/dL 미만으로 한다. <투석 전 만성 신질환 환자 및 복막 투석 환자> 적혈구 생성 촉진제제로 치료를 하지 않거나, 적혈구 생성 촉진제제에서 교체하여 투여하는 경우 모두, 통상적으로 성인은 에나로두스타트(Enarodustat)로 1회 2 mg을 초회용량으로 하여, 1일 1회 식사 전 또는 취침 전 공복에 경구투여한다. 이후 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감하지만, 최고 용량은 1회 8 mg으로 한다. <혈액 투석 환자> 적혈구 생성 촉진제제로 치료를 하지 않거나, 적혈구 생성 촉진제제에서 교체하여 투여하는 경우 모두, 통상적으로 성인은 에나로두스타트(Enarodustat)로서 1회 4 mg을 초회용량으로 하여, 1일 1회 식사 전 또는 취침 전에 공복에 경구투여한다. 이후 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감하되, 최고 용량은 1회 8 mg으로 한다.	

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">용량 변경 및 유지 용량
용량 조절이 필요한 경우에는 아래 표를 참고로 1 단계씩 투여량을 증량 또는 감량한다.
<table><tr><td>단계</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>이 약 투여량</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td><td>6 mg</td><td>8 mg</td></tr></table>이 약을 증량하는 경우, 용량조절 간격은 4주 이상이 되도록 한다.
휴약 후 투여를 재개하는 경우에는 휴약 전보다 적어도 1 단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.11.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본 (2020.9.25.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박고우니 주무관, 승호선 연구관, 오호정 과장
(기시) 이나영 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>이보라 주무관, 이광문 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

혈액 투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 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(TSAT) 및 페리틴 농도를 확인한다. 기존에 적혈구 생성 촉진제(erythropoiesis stimulating agent; ESA)로 치료하지 않은 경우에, 이 약 투여 시작의 기준은 헤모글로빈(Hb) 농도 10 g/dL 미만으로 한다. 적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로 전환할 수 있다. 단, 안정적인 적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로의 전환은 타당한 임상적 이유가 있는 경우에만 고려한다. 헤모글로빈(Hb) 농도가 11 ± 1 g/dL에 도달하고 유지할 수 있도록 투여 용량을 환자의 상태에 따라 개인별로 조절한다. 이 약은 1일 1회 식사전 또는 취침 전, 공복에 경구투여한다. 1. 초기 용량 에나로두스타트로서 1회 4 mg을 초회용량으로 한다. 2. 용량 변경 및 유지 용량 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감하되, 최고 용량은 1회 8 mg으로 한다. 헤모글로빈(Hb) 농도는 목표에 도달 및 유지될 때까지 2주 간격으로, 이후에는 4주 간격 또는 임상적 판단에 따라 모니터링한다.

용량 조절이 필요한 경우에는 표1 및 표2를 참고하여 1 단계씩 투여량을 증량 또는 감량한다.

이 약을 증량하는 경우, 용량조절 간격은 4주 이상이 되도록 한다.

이 약의 용량을 매 4주 간격보다 더 자주 조절해서는 안 된다. 예외적으로 4주 투여 중 Hb 농도가 2g/dL보다 많이 증가한 경우에는 어느 시점에서라도 즉시 감량 또는 휴약 등 조치를 취한다.

휴약 후 투여를 재개하는 경우에는 휴약 전보다 적어도 1단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

표 1. 용량 변경 단계 및 순서

단계	1	2	3	4	5
이 약 투여량	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg

표 2. 용량 변경 알고리즘

<table>
<tr><td rowspan="2">Hb값(g/dL)</td><td colspan="2">조절 방법</td></tr>
<tr><td>4주간 Hb값 변화량이 +2.0g/dL 이하</td><td>4주간 Hb값 변화량이 +2.0g/dL 초과</td></tr>
<tr><td>13.0 이상</td><td>휴약a), b)</td><td>휴약a)

단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 중지</td></tr>
<tr><td>12.0 이상 13.0 미만</td><td>1단계 감량

단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 용량 유지

4주간 Hb값 변화량이 -0.5g/dL 이하인 경우는 용량 유지 가능</td><td rowspan="3">1단계 감량

단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 중지</td></tr>
<tr><td>10.0 이상 12.0 미만
(목표범위)</td><td>용량 유지

단, Hb값의 추이를 감안하여 1단계 증감 가능</td></tr>
<tr><td>10.0 미만</td><td>1단계 증량

단, 4주간 Hb값 변화량이 +0.5g/dL 이상인 경우는 용량 유지

*최대용량을 투여하고 있음에도 불구하고 8.0g/dL 미만이 된 경우는 중지</td></tr>
<tr><td colspan="3">a) 휴약 후에 재개하는 경우는 Hb값이 12.0g/dL 미만이 된 것을 확인한 후 1단계 감량하여 투여를 재개한다.

b) 휴약 시 최소용량을 투여하고 있던 경우는 최소용량으로 투여를 재개한다</td></tr>
</table>

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 권장 목표 헤모글로빈 농도를 초과하지 않도록 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 최소 용량으로 투여 한다. 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하여 필요 이상의 조혈 작용이 나타나지 않도록 주의한다.

2) 이 약 투여 중에 뇌경색, 심근경색, 폐색전증 등의 심각한 혈전색전증이 나타나 사망에 이를 우려가 있다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 뇌경색, 심근경색, 폐색전증 등의 합병증 및 병력의 유무 등을 포함한 혈전색전증의 위험을 평가한 후, 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단한다. 또한 이 약 투여 중 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 혈전색전증이 의심되는 징후와 증상의 발현에 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자

2) 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등)의 환자 또는 그 병력이 있는 환자
: 이 약 투여에 의해 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.

2) 고혈압 환자
: 혈압 상승이 나타날 우려가 있다.

3) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
: 이 약 투여에 의해 혈관 신생이 항진되어 악성 종양이 악화 될 수 있다.

4) 증식성 당뇨성 망막병증, 황반부종, 황반변성 및 망막정맥 폐쇄가 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
: 이 약 투여에 의해 혈관 신생 항진, 망막 출혈이 나타날 수 있다.

5) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자
: 이 약으로 치료했던 환자에서 중대한 감염 사례가 발생한 바 있다.

6) 중등증 이상의 간 기능 장애 환자
: 이 약의 약동학이 연구된 바 없다. 중증 간장애 환자에서는 권장되지 않는다.

7) 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD)
: VEGF 상승시 악화 될 수 있다.

4. 이상반응

1) 임상시험 통합분석

9개의 임상시험(제2상 및 제3상)에서 임상시험용 의약품을 투여한 885명의 환자를 대상으로 안전성을 통합 분석하였다. 이 통합 분석에는 투석전 만성 신질환(CKD) 환자 436명, 복막 투석(PD) 환자 42명, 혈액 투석(HD) 환자 407명이 포함되었다.

이 약에서 가장 흔한 이상반응은 비인두염 29.9%(265명/885명), 설사 6.7%(59명/885명), 타박상 5.6%(50명/885명), 변비 5.3%(47명/885명), 고혈압 5.2%(46명/885명), 구토 5.0%(44명/885명) 순이었다.

중대한 이상반응(≥ 0.5%)은 폐렴, 단락 폐색이 각 1.1%(10명/885명), 만성 신장병이 0.9%(8명/885명), 복막염이 0.8%(7명/885명), 대장 용종이 0.7%(6명/885명), 울혈성 심부전, 관상 동맥 협착이 각 0.6%(5명/885명), 담관염, 단락 협착, 말초 동맥 폐색성 질환이 각 0.5%(4명/885명) 순이었다.

주요 약물이상반응은 고혈압 1.6%(14명/885명)이었고, 그 다음으로 섬유소 D 이량체 증가 1.1%(10명/885명), 변비 0.8%(7명/885명), 혈압 증가, 망막 출혈이 각 0.6%(5명/885명) 등이 확인되었다.

중대한 약물이상반응으로는 관상 동맥 협착, 부종, 항-중성구 세포질 항체 양성 혈관염, 폐렴, 체액 저류, 고칼륨 혈증, 골암, 뇌간 경색, 신 기능 장애, 심부 정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색성 질환이 각 0.1%(1명/885명)였다.

표 1. 임상시험 통합분석에서 2% 이상 확인된 이상반응

SOC/PT*	9개 시험 통합 (N=885)	
	5% 이상	2% 이상
각종 눈 장애		망막 출혈
각종 위장관 장애	변비, 설사, 구토	오심
감염 및 기생충 감염	비인두염	기관지염, 위장염, 인플루엔자. 인두염
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상	단락 폐색, 단락 협착, 피부 찰과상
임상 검사		섬유소 D 이량체 증가
대사 및 영양 장애		고칼륨 혈증
근골격 및 결합 조직 장애		관절통, 등허리 통증, 근육 연축
각종 신경계 장애		어지러움
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		상기도 염증
피부 및 피하 조직 장애		습진, 소양증
각종 혈관 장애	고혈압	
*MedDRA/ JV.22.0		

<주목해야 할 이상반응>
① 혈전 색전 및 경색 관련 이상반응
혈전색전증 및 경색에 관련한 이상반응은 8.6%(76명/885명)으로 확인되었다. 1% 이상으로 확인된 이

상반응은 단락 협착 4.1%(36명/885명), 단락 폐색 2.4%(21명/885명)이었다.
약물이상반응은 0.8%(7명/885명)으로 확인되었으며, 심부정맥 혈전증 0.2%(2명/885명), 단락 폐색, 뇌간경색, 관상 동맥 협착, 말초동맥 폐색성질환, 폐색전증 각 0.1%(1명/885명) 이었다.

② 심장 질환 및 뇌 혈관 장애 관련 이상반응
심장질환 및 뇌혈관장애에 관련한 이상반응은 6.8%(60명/885명)로 확인되었으며, 약물이상반응은 0.7%(6명/885명)로 심장 비대 0.2%(2명/885명), 울혈성 심부전, 관상 동맥 협착, 뇌간경색, 심장의 비대 각 0.1%(1명/885명)이었다.

③ 고혈압 관련 이상반응
고혈압에 관련한 이상반응은 6.8%(60명/885명)으로 확인되었다. 1% 이상 확인된 이상반응은 고혈압 5.2%(46명/885명), 혈압 증가 1.5%(13명/885명)이었다. 약물이상반응은 2.1%(19명/885명)으로 확인되었으며, 고혈압 1.6%(14명/885명), 혈압 증가 0.6%(5명/885명)이었다.

④ 망막 및 맥락막에 관련된 이상반응
망막 및 맥락막과 관련된 이상반응은 6.1%(54명/885명)로 확인되었다. 1% 이상 확인된 이상반응은 망막출혈 2.3%(20명/885명)이었다. 약물이상반응은 1.1%(10명/885명)으로 확인되었으며, 망막출혈 0.6%(5명/885명), 황반부종 0.2%(2명/885명), 당뇨성 망막 병증, 유리체 출혈, 맥락 망막 병증, 혈관 신생성 연령-관련 황반 변성, 망막 동맥류 각 0.1%(1명/885명)이었다

⑤ 악성 종양에 관련된 이상반응
악성종양에 관련한 이상반응은 1.4%(12명/885명)으로 확인되었고, 약물이상반응은 골암 0.1%(1/885명)이었다.

⑥ 신장 기능 장애에 관련된 이상반응
신기능과 관련된 이상반응은 3.1%(27명/885명)로, 모두 보존기 CKD환자에서 확인되었다. 1% 이상 확인된 이상반응은 만성 신장병 1.5%(13명/885명)이었다. 약물이상반응은 0.3%(3명/885명)으로 확인되었으며, 신 기능 장애, 항-중성구 세포질 항체 양성 혈관염, 요 단백 존재가 각 0.1%(1명/885명)이었다.

2) 혈액 투석 환자

407명의 혈액 투석(HD) 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성을 통합 분석하였다.
5% 이상에서 확인된 이상반응은 비인두염 37.6%(153명/407명), 설사 9.3%(38명/407명), 타박상 9.3%(38명/407명), 단락 협착 8.6%(35명/407명), 구토 8.1%(33명/407명) 순이었다.
2% 이상에서 확인된 약물이상반응은 고혈압 1.2%(5명/407명), 변비 1.0%(4명/407명), 섬유소 D 이량체 증가 1.0%(4명/407명), 습진 0.5%(2명/407명) 순이었다.

표 2. 혈액 투석 환자에서 2% 이상 확인된 이상반응

SOC/PT*	혈액 투석 환자(N=407)	
	5% 이상	2% 이상
각종 눈 장애		결막 출혈, 눈 건조, 망막

		출혈
각종 위장관 장애	변비, 설사, 구토	충치, 위 식도 역류 질환, 대장 용종, 오심
감염 및 기생충 감염	인플루엔자, 비인두염	기관지염, 방광염, 위장염, 치주염, 인두염, 폐렴, 상기도 감염
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 단락 폐색, 단락 협착, 피부 찰과상	시술 관련 저혈압, 상처
임상 검사		섬유소 D 이량체 증가
대사 및 영양 장애		고인산 혈증
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	관절통, 근육 연축, 근육통, 사지 통증
각종 신경계 장애		어지러움
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	상기도 염증	기침, 구인두 통증
피부 및 피하 조직 장애		접촉 피부염, 습진, 피하출혈, 소양증, 피부 탈락
각종 혈관 장애		고혈압, 내출혈
*MedDRA/ JV.22.0		

<대조군 비교시험>

기존에 ESA 치료를 받던 혈액 투석 환자를 대상으로 24주간 진행된 MBA4-5시험에서, 전체 이상반응 발생률은 이 약 투여군(N=87)과 다베포에틴 알파 투여군(N=86)에서 각각 87.4%(76명/87명), 83.7%(72명/86명)이었다.

대부분의 이상반응은 혈액 투석 환자군 통합분석(표 2)에서 나타난 이상반응과 유사하였다. 다베포에틴 알파 투여군 대비 이 약 투여군에서 더 자주 나타난 주요 이상반응은 구토, 위장염, 어지러움으로 확인되었다.

약물이상반응은 이 약에서 총 4건(망막 출혈 및 C-반응 단백질 증가 각 1건, 섬유소 D 이량체 증가 2건)으로 확인되며, 다베포에틴 알파 투여군에서는 총 3건(망막 출혈 2건, 간기능 이상 1건)이었다. 두 군 모두 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

3) 국내 임상시험

기존에 ESA 치료를 받던 혈액 투석 환자를 대상으로 한 국내 임상시험에서, 전체 이상반응 발생률은 이 약 투여군(N=85)과 다베포에틴 알파 투여군(N=83)에서 각각 81.18%(69명/85명), 77.11%(64명/83명)이었다.

대부분의 이상반응은 혈액 투석 환자군 통합분석(표2.)에서 나타난 이상반응과 유사하였다. 다베포에틴 알파 투여군 대비 이 약 투여군에서 더 자주 나타난 이상반응은 설사, 동정맥루 부위 합병증, 관절통, 어지러움으로 확인되었다.

2% 이상에서 확인된 약물이상반응은 이 약에서 오심, 전신부종이었으며, 다베포에틴 알파 투여군에서는 위장염, 동정맥루 폐색으로 확인되었다. 중대한 약물이상반응은 이 약에서 2건으로 협심증, 부정 자궁출혈 각 1건 나타났으며, DA군에서는 심부전 1건으로 나타났다.

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 주의한다. 적혈구 조혈 자극 인자 제제의 임상시험에서 헤모글로빈 목표치를 높게 설정한 경우, 사망, 심혈 관계 장애 및 뇌졸중의 발현 빈도가 높아졌다는 보고가 있다.

2) 적혈구 생성 촉진 제제(ESA)에서 이 약으로 전환한 후 헤모글로빈 농도가 저하가 나타날 수 있.으므로 전환 후 헤모글로빈 농도 저하에 주의한다.

3) 적혈구 생성시에는 철이 필요하므로 필요에 따라 철분제를 투여한다. 헤모글로빈 농도의 추이를 감안하여 페리틴 농도가 100 ng/mL 미만 또는 TSAT가 20% 미만일 경우, 철분제 사용을 시작 또는 철분제 증량을 고려한다.

4) 이 약 투여로 인해 혈압이 상승할 우려가 있으므로 혈압의 추이에 충분히 주의하면서 투여한다.

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

6) ESA 제제와의 병용투여에 대하여 연구된 바 없으므로, 병용하지 않는다.

6. 상호작용

1) 인산염 결합체(세벨라머탄산염, 탄산란탄) 및 다가 양이온(칼슘, 철, 마그네슘, 알루미늄 등)을 함유하는 경구 제제와 병용 시, 이 약의 작용이 감소될 수 있으므로 투여 후 3 시간 또는 투여 전에 1 시간 이상 간격을 두고 이 약을 투여한다.
- 이 약과 세벨라머탄산염을 동시 투여했을 때, 이 약의 AUCinf이 감소했다. 이 약과 이들 약제가 이온 결합하여 이 약의 흡수를 억제하는 것으로 알려져 있다.
('10. 전문가를 위한 정보, 2)약동학적 정보' 항 참조)

2) BCRP 억제작용이 있는 라파티닙을 이 약과 병용했을 경우, 이 약의 Cmax 및 AUCinf가 각 28.5%, 32.1% 증가했다.

3) CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4 효소 활성에 미치는 이 약의 영향 평가에서, 단독투여 대비 이 약과의 병용투여를 비교하였다.
- 카페인, 톨부타미드, 오메프라졸, 덱스트로메토르판, 미다졸람(각각 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 탐색 기질)에 대한 노출을 유의미하게 변화시키지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 가임 여성
임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험 경험은 없다.

이 약은 동물 실험자료에 근거하여 태아 손상의 잠재성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하면 안 된다 ('10. 전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보' 항 참조).

가임 여성은 이 약의 마지막 투여 후 1주일 이상의 간격을 두고 효과가 확실한 피임을 해야 한다.

임신한 랫드 및 토끼에 사람의 최대 권장 용량(maximum recommended human dose, MRHD)(8mg/day)에서의 추정 노출의 각각 37배 및 12배에 해당하는 용량을 경구투여하였을 때 최기형성은 관찰되지 않았다.

2) 수유부
에나로두스타트가 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다.
수유기 랫드(분만 후 10일째)에 방사능 표지된 에나로두스타트를 1mg/kg 경구투여하였을 때 이 약은 유즙으로 이행하였다. 출생 전·후 발생시험에서 MRHD 추정 노출의 4.6배에 해당하는 용량을 랫드에 경구투여했을 때, 출생자에서 안검 개열 시기의 지연이 관찰되었으므로, 이 약은 수유중인 환자에게 투여하면 안된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여로 인해 헤모글로빈 농도가 필요 이상으로 증가할 우려가 있다.

이 약은 투석에 의해 효과적으로 제거되지 않으므로 과량투여 시에는 감량·휴약 등의 적절한 조치를 실시해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
① 에나로두스타트는 저산소 유도인자 (Hypoxia Inducible Factor, HIF)의 프롤린 수산화효소의 저해에 의해 HIF를 안정화시켜, 내인적인 에리스포에이틴 생성을 신장뿐 아니라 간에서도 증가시켜, 철 이용능의 항진과 함께 적혈구 조혈을 촉진한다.
② 랫드를 이용한 비임상시험 및 외국 제1상 임상시험에서 본제 고용량 투여시 VEGF의 상승이 확인되었다.
③ 건강한 시험대상자에서 20mg 및 과량인 150 mg의 에나로두스타트, 목시플록사신 400mg, 위약을 단회 투여 한 시험에서 QTc 간격 연장에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수
건강한 성인 남성에 이 약 100 mg을 식사 후에 단회 경구 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf는 공복 시 투여와 비교해 각각 47 % 및 26 % 저하되었다.

(2) 분포
혈액 투석 환자에 이 약 5 mg을 단회 경구 투여했을 때의 혈장 중 단백질 결합율은 99 % 이상으로, 주로 알부민과 결합했다. In vitro에서의 인체의 혈구이행율은 2.5~6.8 %였다.

(3) 대사
간 마이크로솜 및 CYP 동질효소를 사용한 In vitro 시험 결과, 에나로두스타트는 약간 대사 (6.4 %)되고, 그 산화적 대사에는 주로 CYP2C8 및 2C9가 기여하고, CYP3A4도 관여했다.
혈액 투석 환자에 14C-에나로두스타트를 단회 경구 투여한 Mass Balance 시험에서는, 인체 혈장 중 주성분은 미변화체였다. 혈장 중에서 확인된 주 대사물은 벤질기 위치의 수산화체로, 그 비율은 혈장 중 방사능의 2.94 %로 소량이었다.

(4) 배설
혈액 투석 환자에 14C-에나로두스타트를 단회 경구 투여한 Mass Balance 시험에서, 대변 및 소변 중에 각각 투여방사능의 77.1% 및 10.9%가 배설되었다.
대변 중에는 주로 미변화체(투여량에 대한 비율: 37.17 %) 및 대사물(벤질 위치의 수산기, 투여량에 대한 비율: 18.15 %)이 확인되었다. 소변 중에는 주로 미변화체(투여량에 대한 비율: 7.03 %) 및 대사물(벤질 위치의 수산기, 투여량에 대한 비율: 2.35 %)이 확인되었다.

(5) 약물동태
① 단회투여
건강한 성인 남성에게 이 약 1, 5, 15, 50 및 100 mg을 공복 시 단회 경구투여 했을 때의 에나로두스타트 약동학 파라미터는, 표 3과 같다.

그림 1 건강한 성인 남성이 이 약을 단회 투여했을 때의 혈중 농도 추이

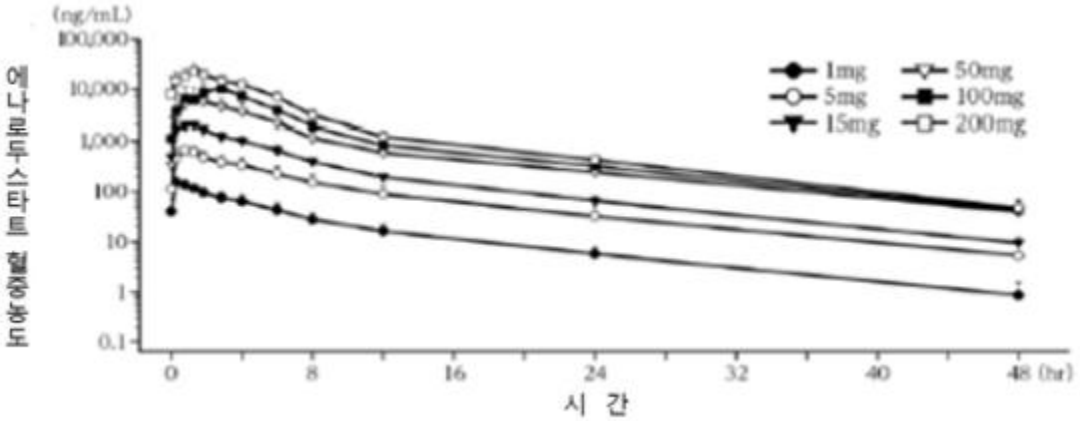


표 3. 건강한 성인 남성에서 이 약 단회 경구투여시 약동학 파라미터

투여량	증례수	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1 mg	6	0.16 ±0.03	0.5 [0.5-1.0]	0.82 ±0.26	8.4 ±1.9
5 mg	6	0.72 ±0.13	1.0 [0.5-1.5]	4.23 ±1.49	8.7 ±0.8
15 mg	6	2.27	1.3	11.61	8.2

		±0.56	[0.5-1.5]	±1.72	±0.8
50 mg	6	7.41 ±0.934	1.5 [1.0-3.0]	37.57 ±10.47	9.1 ±1.7
100 mg	6	11.34 ±1.46	2.5 [1.0-3.0]	59.79 ±13.98	8.4 ±0.7
200 mg	6	23.48 ±7.65	1.5 [0.5-4.0]	111.90 ±22.23	77 ±0.5
평균±표준편차, t_{max}: 중앙값 [최소치-최대치]					

② 반복투여

건강한 성인 남성이 이 약 25 및 50 mg을 1 일 1 회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타트의 약물 동태 파라미터는 표 4와 같다.

표 4. 건강한 성인 남성이 약을 아침 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 약물 동태 파라미터

투여량	측정일	증례수	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25 mg	1	9	3.44 ±0.58	0.1 [0.5-1.0]	13.69 ±2.87	-
	7	9	3.37 ±0.98	1.0 [0.5-1.5]	14.45 ±3.16	8.0 ±1.1
50 mg	1	9	4.77 ±1.64	1.0 [0.5-1.5]	23.01 ±4.35	-
	7	8	6.97 ±2.29	1.0 [0.5-1.00]	34.25 ±9.70	7.9 ±0.8
평균±표준편차, t_{max} : 중앙값 [최소치-최대치]						

(6) 혈액 투석 환자

① 단회 투여

혈액 투석 시행 중의 만성 신질환 동반 빈혈 환자에 이 약 15 mg을 공복 시 단회 경구 투여할 때 에나로두스타트의 약동학 파라미터는 표 5와 같다.

표 5. 혈액 투석 환자에서 이 약 15 mg을 공복 시 단회 경구 투여할 때의 약동학 파라미터

투여량	증례수	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
15 mg	6	2.17 ±0.38	1.2 [1.0-2.0]	19.32 ±4.42	11.3 ±2.6
평균±표준편차, t_{max}: 중앙값 [최소치-최대치]					

② 반복 투여

혈액 투석 시행 중인 만성 신질환 동반 빈혈 환자에 ①이 약 1 mg을 8 주간 ②이 약 1 mg을 2 주간 그 후 이 약 3 mg을 6 주간, ③이 약 1 mg을 2 주간, 이 약 3 mg을 2 주간 그 후 이 약 5 mg을 4 주간, 1 일 1 회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타드의 혈장 기저 농도는 표 6과 같다.

표 6. 아침 식사 전 혈액 투석 환자에게 이 약물을 반복 경구 투여한 후 혈중 최저 농도 (ng/mL)

투 여 군	증례수	투여 2주 후	투여 4주 후	투여 6주 후	투여 8주 후
①	8	14.22±11.32	17.02±16.22	14.45±9.91	20.76±23.84
②	9	13.17±8.00	32.85±29.95	33.98±20.23	36.76±22.30

③	8	12.33±4.74[a)]	41.31±37.65	49.15±29.68	46.65±34.11
평균±표준 편차 a) 7 명					

③ 혈액 투석의 영향

혈액 투석 환자 (6 명)에서 이 약 5 mg을 투석 전 (투석 시작 2 시간 전) 또는 투석 후 (투석 종료 2 시간 후)에 각각 공복 시 단회 경구 투여했을 때 이 약의 약물동태는 명백한 차이가 없었고, 이 약의 약물동태는 혈액 투석의 영향을 거의 받지 않았다.

(7) 투석 전 만성 신질환 환자

투석 전 만성 신질환 환자에게 이 약 1 mg을 2 주간 투여 한 후, 이 약 3 mg을 2 주간, 그 후 이 약 5 mg을 2 주간 1 일 1 회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타트의 혈중 기저 농도는 표 7과 같다.

표 7. 투석 전 만성 신질환 환자에게 이 약을 아침 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 혈장 기저 농도 (ng/mL)

투여량	증례수	투여 2주 후
1 mg	16	11.43±6.44
3 mg	17	36.17±20.63
5 mg	14	56.84±34.23
평균±표준편차		

(8) 모집단 약물 동태 분석

모집단 약물 동태 분석 결과, 투석 전 만성 신질환 환자, 복막 투석 환자 및 혈액 투석 환자의 약물 동태에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 차이는 확인되지 않았다.

(9) 약물상호작용

① 세벨라머탄산염

건강한 성인 남성이 이 약 25 mg과 세벨라머탄산염 2400 mg을 병용했을 때 에나로두스타트의 약물동태에 미치는 세벨라머탄산염의 영향을 표 8에 나타냈다.

표 8. 이 약의 약물동태에 대한 세벨라머탄산염의 영향

투여조건	증례수	기하평균비 [90% 신뢰구간] (세벨라머 탄산염 투여 병용투여 시/이 약 단독투여 시)	
		C_{max}	AUC_{inf}
동시투여 (이 약 25 mg, 세벨라머탄산염 2400 mg)	12	0.47 [0.38, 0.58]	0.55 [0.49, 0.61]
세벨라머 탄산염 2400 mg 투여 3시간 후에 이 약 25 mg 투여	12	0.89 [0.72, 1.10]	0.94 [0.84, 1.06]
세벨라머 탄산염 2400 mg 투여 1시간 전에 이 약 25 mg 투여	12	0.92 [0.74, 1.14]	0.80 [0.71, 0.89]

② 라파티닙 (BCRP억제제)

이 약 5 mg과 라파티닙 250 mg이 혈액 투석 환자에서 병용되는 경우에 에나로두스타트의 약동학에

대한 라파티닙의 영향을 표 9에 나타냈다.

표 9. 이 약의 약물동태에 대한 라파티닙의 영향

병용약물	병용약물 복용량	이 약 복용량	증례수	기하평균비[90%신뢰구간] (라파티닙 병용 투여시/이 약 단독 투여시)	
				C_{max}	AUC_{inf}
라파티닙	250 mg	5 mg	10	1.29 [1.11,1.49]	1.32 [1.22,1.43]

③ CYP 기질

건강한 성인 남성이 이 약 25 mg 또는 50 mg과 CYP 기질을 병용했을 때의 CYP 기질의 약물 동태에 미치는 에나로두스타트의 영향을 표 10에 나타냈다.

표 10. CYP 기질의 약물 동태에 대한 이 약의 영향

병용약물	병용약물 복용량	이 약 복용량	증례수	기하평균 비율[90% 신뢰구간] (CYP기질 병용투여시/CYP기질 단독 투여시)	
				C_{max}	AUC_{inf}
카페인 (CYP1A2기질)	200 mg	25 mg	9	0.99 [0.88, 1.11]	1.61 [1.48, 1.75]
		50 mg	8	1.06 [0.93, 1.20]	1.63 [1.49, 1.78]
톨부타미드 (CYP2C9기질)	500 mg	25 mg	9	1.07 [0.96, 1.20]	1.07 [1.01, 1.14]
		50 mg	8	0.98 [0.87, 1.10]	1.03 [0.96, 1.09]
오메프라졸 (CYP2C19기질)	20 mg	25 mg	9	1.78 [1.14, 2.80]	0.92 [0.75, 1.14]
		50 mg	8	1.03 [0.64, 1.66]	0.71 [0.52, 0.98]
덱스트로메토르판(CYP2D6기질)	30 mg	25 mg	9	1.23 [0.98, 1.55]	1.21 [1.01, 1.44]
		50 mg	8	1.89 [1.50, 2.37]	1.72 [1.44, 2.06]
미다졸람 (CYP3A4기질)	3 mg	25 mg	9	1.43 [1.30, 1.57]	1.42 [1.24, 1.63]
		50 mg	8	1.42 [1.28, 1.57]	1.63 [1.39, 1.90]

3) 임상시험 정보

(1) 국외 임상시험

혈액 투석 환자를 대상으로 제 3상 임상시험 3건이 실시되었다.

표 11. 혈액 투석 환자를 대상으로 한 제 3상 임상시험 요약

임상시험 종류	시험 번호	시험 디자인	기존 ESA 치료
비교시험(전환/유지)	MBA4-	무작위배정, 이중눈가림,	치료

임상시험 종류	시험 번호	시험 디자인	기존 ESA 치료
	5	활성대조(다베포에틴 알파)	
빈혈 개선/유지 시험	MBA4-6	공개, 용량조절	미치료
52 주 장기투여시험	MBA4-2	공개, 용량조절	치료

① 혈액 투석 환자를 대상으로 한 제 3상 임상시험 (MBA4-5 시험)

적혈구 생성 촉진 제제(ESA)를 투여 중인 빈혈을 동반하는 혈액 투석 환자 173명(이 약 87명, 다베포에틴 알파 86명)을 대상으로 이 약 또는 다베포에틴 알파를 24주간 투여하였으며, TSAT 20%, 또는 페리틴 75 ng/mL을 초과한 환자를 대상으로 투여를 시작하였다.

시작 용량은 표 14와 같으며, 이 약은 1일 1회 식전 또는 취침전 경구투여 하고 다베포에틴 알파는 1주 1회 정맥투여 하였다. 이후 헤모글로빈 농도가 치료 목표 범위(10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만)로 유지되도록 이 약 1mg~8mg, 다베포에틴 알파 5~60 μg 용량 범위로 증감했다.

주요 평가 결과, 평가기간 중 다베포에틴 알파 투여군과 이 약 투여군의 헤모글로빈 농도 차이는 표 12와 같고, 이 약이 다베포에틴 알파 대비 비열등함을 입증하였다. (비열등성 마진 : - 1.0 g/dL)

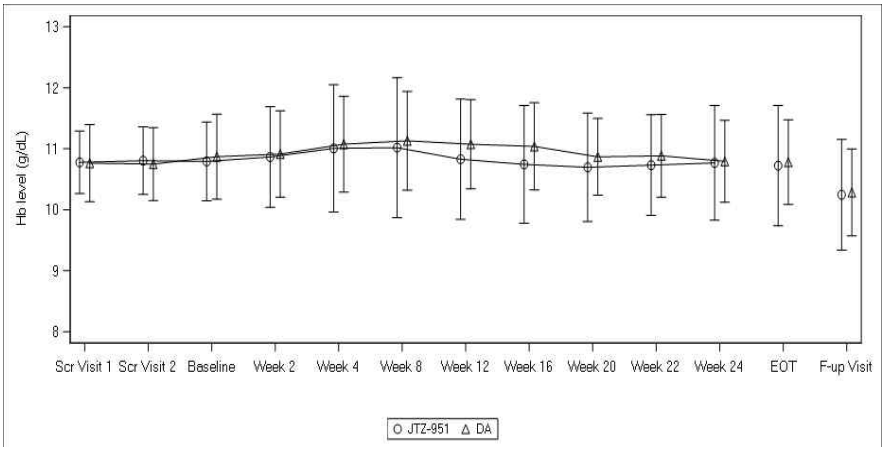
표 12. 기존 ESA 투여량에 따른 이 약 또는 다베포에틴 알파 시작 용량

ESA 총 투여량 (이전 관찰기)		첫회 용량	
rHuEPO	다베포에틴 알파	다베포에틴 알파	이 약
2250 IU/주 이하	10 μg/주	10 μg/주	4 mg/일
2250 IU/주 이상 3000 IU/주 이하	15 μg/주	15 μg/주	4 mg/일
3000 IU/주 이상 4500 IU/주 이하	20 μg/주	20 μg/주	4 mg/일
4500 IU/주 이상 6000 IU/주 이하	30 μg/주	30 μg/주	4 mg/일
6000 IU/주 이상 9000 IU/주 이하	40 μg/주	40 μg/주	4 mg/일

표 13. 평가기간 중 헤모글로빈 농도 및 군간 차이(MBA4-5, PPS)

	이 약 투여군 (N=78)	다베포에틴 알파 투여군 (N=80)
베이스라인 Hb 농도 평균 (g/dL)	10.79	10.86
평가기간 중 Hb 농도 평균 (g/dL)[a]	10.73	10.85
평가기간 중 투여군간 차이 [95% 신뢰구간]	-0.12 [-0.33, 0.10]	
평가기간 중 Hb 농도의 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만 달성률(%)	77.9	88.4
a 투여 20주 후, 22주 후 및 24주 후(또는 투여 24주 후에 해당하는 중지 시 관찰일)의 Hb농도 평균치		

그림 2. Hb 농도 평균의 변화 추이(MBA4-5, FAS)



② 혈액 투석 환자를 대상으로 한 제 3상 임상시험 (MBA4-6 시험)

적혈구 생성 촉진 제제(ESA)를 투여하지 않는 빈혈을 동반하는 혈액 투석 환자 34명을 대상으로, 이 약을 1일 1회 4 mg을 시작 용량으로 투여를 개시해, 헤모글로빈 농도가 목표 범위(10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만)로 유지되도록 1~8 mg의 용량 범위로 적절히 증감하면서 24주간 투여하였다. TSAT 20% 또는 페리틴 50 ng/mL을 초과하는 환자를 대상으로 투여를 시작하였다.

평균 Hb 농도는 베이스라인에서 8.84 g/dL이었고, 투여 종료 시기에 11.01 g/dL이었다(표 17).

주요 평가 결과, 투여 시작부터 투여 4주 후까지의 헤모글로빈 농도 상승 속도의 추정치[95 % 신뢰구간]는 0.302 g/dL/주[0.239, 0.365]이며, 투여 8주 이후부터 헤모글로빈 농도는 목표 범위(10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만)로 유지되었다.

표 14. 베이스라인 및 투여 종료 시기의 평균 Hb 농도(MBA4-6, FAS)

	대상자 수	평균	표준편차	[95% CI]
베이스라인[a]	34	8.84	0.42	[8.70, 8.99]
투여 종료 시기[b]	34	11.01	0.89	[10.69, 11.32]
a Scr Visit 1, Scr Visit 2 및 Week 0에서 측정한 Hb농도의 평균 b Week 4 이후에 유효성 평가가 2회 측정된 경우, EOT의 Hb농도와 그보다 한 시점 이전에 측정한 Hb농도의 평균. 또는 Week 4 이후에 유효성 평가가 1회 측정된 경우, EOT의 Hb농도				

③ 혈액 투석 환자를 대상으로 한 제 3상 임상시험 (MBA4-2 시험)

적혈구 생성 촉진 제제(ESA)를 투여 중인 빈혈을 동반하는 혈액 투석 환자 136명을 대상으로, 이 약을 1일 1회 4 mg를 시작 용량으로 투여를 개시하고, 헤모글로빈 농도가 목표 범위(10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만)로 유지되도록 1~8 mg의 용량 범위에서 적당히 증감하면서 52주간 투여했다. TSAT 20%, 또는 페리틴 75 ng/mL를 초과하는 환자를 대상으로 투여를 시작하였다.

주요 평가 결과, 베이스라인의 헤모글로빈 농도는 10.63 g/dL, 투여 종료 시기의 헤모글로빈 농도는 10.72 g/dL로, 헤모글로빈 농도는 관리목표 범위(10.0 g/dL 이상, 12.0 g/dL 미만)로 유지되었다.

표 15. 베이스라인 및 투여 종료 시기의 평균 Hb 농도(MBA4-2, FAS)

	대상자 수	평균	표준편차	[95% CI]
베이스라인[a]	136	10.63	0.69	[10.51, 10.74]
투여 종료 시기[b]	136	10.72	0.96	[10.56, 10.88]
a Scr Visit 및 Week 0에서 측정한 Hb농도의 평균 b Week 4 이후에 유효성 평가가 2회 측정된 경우, EOT의 Hb농도와 그보다 한 시점 이전에 측정한 Hb농도의 평균. 또는 Week 4 이후에 유효성 평가가 1회 측정된 경우, EOT의 Hb농도				

(2) 국내 제3상 가교 임상시험

혈액 투석 유지요법을 받고 있는 만성 신질환 동반 빈혈 환자에서 이 약의 안전성과 유효성을 다베포에틴 알파와 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 활성 대조, 평행 설계, 제3상 임상시험이 24 주간 실시되었다.

본 임상시험에 무작위 배정된 대상자 172 명 중 159 명이 FAS (이 약 투여군 80 명, 다베포에틴알파 투여군 79 명)에 포함되었으며, 124 명이 PPS (이 약 투여군 57 명, 다베포에틴알파 투여군 67 명)에 포함되어 유효성을 평가하였다.

1차 유효성 평가 결과에서, '시험군과 대조군 간 베이스라인 대비 평가기간의 평균 Hb 농도 변화량(평가기간-베이스라인)의 차이'는 -0.19 g/dL (95% CI: [-0.46, 0.08])이었으며, '평가기간의 시험군과 대조군 간의 평균 Hb 농도 차이'는 -0.19 g/dL (95% CI: [-0.46, 0.08])로 나타나(공동 주평가변수), 양측 95% 신뢰구간의 하한치(-0.46 g/dL)가 비열등성 마진인 - 1.0 g/dL를 상회하여 비열등함을 입증하였다.

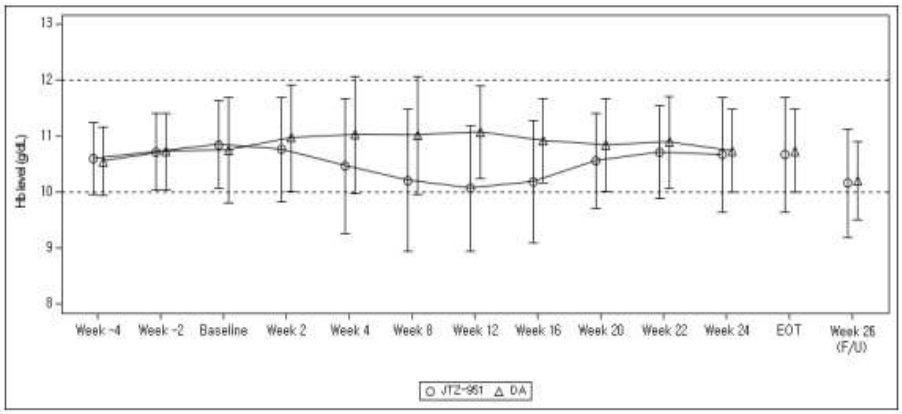
2차 주요 유효성 평가변수인 기저치 대비 방문별(week 4, week 24, EOT) Hb 농도 변화량은, 시험군 -0.38±0.99g/dL, 0.27±0.71g/dL, 0.27±0.71g/dL, 대조군 -0.18±1.26g/dL, -0.01±1.06g/dL, -0.01±1.06g/dL 으로 나타났다.

투여기간 동안(week 0~week 4, week 20~week 24, week 0~EOT)의 임상시험용 의약품 투여 용량은 시험군 4.01±0.07, 5.92±2.38, 5.18±1.75mg/day 이며, 대조군은 26.12±10.40 25.80±19.09, 25.21±12.93㎍/주 투여하였다.

표 16. 평가기간 중 헤모글로빈 농도 및 군간 차이(JWP-JTZ-301, PPS)

	이 약 투여군 (N=57)	다베포에틴 알파 투여군 (N=67)
베이스라인 Hb 농도 평균 (g/dL)	10.73	10.68
평가기간 중 Hb 농도 평균 (g/dL)[a]	10.65	10.83
평가기간 중 투여군간 차이 [95% 신뢰구간]	-0.19 [-0.46, 0.08]	
평가기간 중 Hb 농도의 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만 달성률(%)	78.95	83.58
a 투여 20주 후, 22주 후 및 24주 후(또는 투여 24주 후에 해당하는 중지 시 관찰일)의 Hb농도 평균치		

그림 3. Hb 농도 평균의 변화 추이(JWP-JTZ-301, PPS)



4) 독성시험 정보

(1) 안전성 약리

심혈관계 안전성 약리시험에 따르면 에나로두스타트는 랫드를 대상으로 한 심혈관계 평가 30mg/kg(MRHD 추정 노출의 44배)에서 일과성 수축기 혈압 저하 및 심박수 증가가 관찰되었으나, hERG 전류 및 개(1, 3, 10mg/kg)의 심전도에 영향을 미치지 않았다.

(2) 반복투여독성시험

랫드 및 원숭이를 대상으로 한 반복투여독성시험 고용량(랫드 3mg/kg 이상, 원숭이 30mg/kg 이상)에서 중증의 다혈과 관련된 혈전 형성이 심장에서 관찰되었다.

(3) 유전독성시험

에나로두스타트는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 관찰되었으며, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서는 구조적 이상을 유발하였으나, 인간 말초 혈액 림프구를 이용한 염색체이상시험에서 음성으로 나타났다. 랫드 생체내 염색체이상시험 및 코멧시험에서 음성으로 관찰되었다.

(4) 발암성시험

에나로두스타트의 발암성은 Tg·rasH2 마우스를 이용한 6개월 시험과 랫드를 이용한 2년 시험에서 평가되었으며 약물 투여와 관련된 종양 발생빈도의 증가는 관찰되지 않았다.
Tg·rasH2 마우스 시험에서 투여된 최고 용량(6mg/kg)은 MRHD 추정 노출(total AUCinf) 대비 1~1.7배에 해당되며, 랫드 투여 최고 용량 1mg/kg은 0.3~0.5배에 해당된다.

(5) 생식발생독성시험

랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약의 MRHD 추정 노출의 4.6배에서 배자의 사망이 증가하는 것이 관찰되었으며, 13.9배에서 착상 수 및 착상율의 감소가 확인되었다.
랫드 배·태자 발생시험 30mg/kg(MRHD 추정 노출의 37배)에서 배·태자 사망률 증가 및 출생자 발육지연이 관찰되었다. 토끼 배·태자 발생시험 60mg/kg(MRHD 추정 노출의 3.8배)에서 유산이 관찰되었으며, 200mg/kg(MRHD 추정 노출의 11.6배)에서 배·태자 사망률 증가가 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃) 1mg : 제조일로부터 30개월 2mg, 4mg : 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에나로두스타트(미분화), 수426-6-ND, [redacted](업체 요청으로 비공개)

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 신질환의 빈혈 치료제' 안전성·유효성 평가의 타당성

* 자문일시/위원회 : '22.10.06./신약분과위원회-안전성·유효성 평가 소분과위원회

○ (결과) 임상적 유익성/위해성 측면에서 만성신질환 환자의 빈혈치료제로 해당 의약품의 안전성·유효성은 인정 가능함. 다만, 시판 후 심혈관계 장기 안전성에 대한 위해성 관리계획 및 시판 후 조사를 철저히 할 것

< 주요 발언 및 결론 요약 >

- 유효성은 확립되었으나, 충분한 안전성 데이터 추가 확보 필요
- 추가적 안전장치를 마련하여 사용 승인 가능. 투석 환자에서의 사용 등 적응증 축소 고려
- 위해성 관리계획 및 시판후 조사를 철저히 하고, 시판후 조사에서 장기 환자 대상자수를 늘리고 조사기간을 1년보다 늘리고, 심평원 자료를 활용하는 연구를 추가로 수행

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.10.29.				2021.10.29.
보완요청 일자	2022.1.20. 2022.11.2.	2022.1.20.	2022.1.20. 2022.11.2.	2022.1.14.	2022.1.20.
보완접수 일자	2022.7.15. 2022.11.14.	2022.7.15.	2022.7.15. 2022.11.14.	2022.6.28.	2022.7.15.
최종처리 일자	2022.11.17.				2022.11.17.

[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
2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
I. 신약																																			
2. 복합제제	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◉	◉	○	○	△	◉	◉	◉	◉	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(에나로두스타트)은 저산소 유도인자 프롤린 수산화효소(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 저해제로서, 신성빈혈 치료제로 개발된 신약임.
- 비임상시험자료는 허가에 적합하게 수행되었음. 제출된 독성시험자료는 단회투여, 반복투여(랫드 6개월, 개 3개월, 원숭이 9개월), 유전(음성), 생식발생독성, 발암성, 광독성시험, 기전 독성시험(다혈, EPO 농도, 심장/폐/간/신장/뼈/망막·맥락막/부생식기/VEGF/혈전형성에 미치는 영향), 대사체 독성시험이며, 약리작용에 관한 자료로서 효력시험, 안전성 약리시험, ADME 자료를 제출함.
- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 주요 임상시험으로 제2상 임상시험 3편, 제3상 임상시험 6편, 국내 제3상(가교) 임상시험 1편을 제출하였음.
  - 임상시험 결과, 활성대조군(다베포에틴알파) 대비 Hb 농도에서 비열등성을 입증하였음
- 투석 의존 및 비의존성 만성 신질환 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 1년 이상 장기적으로 투여된 안전성 평가 자료는 확보되지 않았으므로, 에나로두스타트 제제의 임상시험 결과 및 심혈관계 장기 안전성 등을 고려한 임상적 유익성-위해성 평가의 타당성에 대하여 중앙약사심의위원회 자문을 개최함.
- 중앙약사심의위원회 자문 결과, 임상적 유익성/위해성 측면에서 만성신질환 환자의 빈혈치료제로 해당 의약품의 안전성·유효성은 인정 가능함. 다만, 시판 후 심혈관계 장기 안전성에 대한 위해성 관리계획 및 시판 후 조사를 철저히 하도록 함.
- 제출된 안전성·유효성에 관한 자료 및 중앙약사심의위원회 자문 결과를 종합적으로 고려하여, 효능·효과를 혈액 투석 신질환 환자의 빈혈 치료에 한정하여 인정함
  - 새로운 약물 계열로 동 계열 약물에 대한 사용경험이 제한적이므로 안전성 우려 제기(약심 의견), 국내 사용경험이 없음을 고려함. 기허가된 록사두스타트를 고려하여 허가하되, 적극적 위해성 관리가 가능한 '혈액 투석 신질환 환자 대상'으로 효능·효과를 제한함
- 혈액 투석환자에서의 에나로두스타트 투여시 정기적인 모니터링을 통하여 Hb 수치 및 혈전 등의 위험을 관리하며, 유효성 측면에서 활성대조군(다베포에틴알파) 대비 Hb 농도에서 비열등성을 입증하였으므로, 적혈구 생성 촉진제(ESA)에 불응성인 환자의 빈혈 치료제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에나로이정4밀리그램(에나로두스타트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 399 기타의 혈액 및 체액용액
- 약리작용 기전 : 저산소 유도인자 프롤린 수산화효소(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- HIF는 세포에 산소 공급 이 부족 한 상태 일 때 세포질 속에 유도되는 전사인자이다. HIF-α에는 HIF-1α, HIF-2α,

HIF-3α의 동위체(isoform)가 있고, 모두 세포질에서 핵 내로 이행한 후 HIF-β와 이중체를 형성하여 DNA상의 저산소 반응영역이라 불리는 배열 부위에 결합함으로서 각종 유전자의 발현을 억제하고 세포에서 조직, 개체에 이르는 모든 레벨의 저산소 반응을 제어한다. HIF에 의해 발현이 제어되는 단백질로는 조혈인자인 에리스로포이에틴(EPO), 철분 대사에 관련된 헵시딘 등의 단백질, 혈관내피성장인자인 VEGF 등이 알려져 있다.

- 조직 속의 산소가 충분한 상태일 경우 HIF-PH로 인해 HIF-α 프롤린 잔기가 수산화되고 이어서 유비퀴틴화 효소인 von Hippel-Lindau (VHL) 단백질로 유비퀴틴화된 후에 프로테아좀에서 분해된다. HIF-PH 활성은 세포 내의 산소 농도에 의존하며 저산소 상태에서는 HIF-PH에 의한 HIF-α의 수산화가 제어되어 그 결과 HIF-α가 안정화되고 저산소 반응이 유도된다. HIF-PH에는 HIF-PH1, HIF-PH2 및 HIF-PH3 등 3종류의 isoform이 알려져 있으며 모두 전신에 널리 분포되어 있다. HIF-PH를 녹아웃한 마우스는 간 및 신장의 HIF-α 발현 항진에 따라 EPO 생성도 항진하였으며 높은 농도의 헤모글로빈(Hb) 수치를 나타내었다고 보고되었다. 또한, 일부 가족성 다혈구증 환자에서는 HIF-α의 HIF-PH 인식 부위에 변이가 있어 대사되기 어렵다는 것이 보고되었다. 마우스에서는 출생 시에는 간이 주요한 EPO 생성 장기이나 성장과 더불어 신장이 주요한 EPO 생성 장기가 되고, 간의 기여가 낮아진다. 그러나 저산소나 빈혈의 정도에 따라 성체에서도 간에서의 EPO 생성이 항진된다고 알려져 있다. 또한, HIF-α는 적혈구 합성에 불가결한 성분인 철분의 이용에 관여하는 유전자 발현을 제어한다고 알려져 있다. VHL 결손에 의한 HIF-α 안정화 마우스에서는 간에서의 헵시딘의 mRNA 발현 억제와 간에서 혈청으로의 철분 방출을 담당하는 페로폴틴 mRNA 발현 증가가 확인되었다.
- 임상시험에서 높은 Hb농도를 목표로 한 외인성 EPO에 의한 ESA치료는 사망이나 심혈관이벤트 발생 등의 위험성을 높일 수 있는 가능성이 지적되었다. 또한 rHuEPO의 고용량 사용이 예후악화와 관련된 인자라고 보고되기도 하였다. 그 밖에도 철분 이용장애가 있다고 여겨지는 CKD 환자는 체내에 충분량의 철분이 저장되어 있음에도 불구하고 ESA치료로 인해 적혈구 조혈 항진상태가 되었을 때 Hb 합성을 위해 이용 가능한 만큼 충분한 양의 철분을 공급하지 못해 치료효과를 십분 발휘하지 못하는 경우도 있다. 이와 더불어 기존의 ESA는 외인성 EPO를 주사제로 투여하기 때문에 항 EPO 항체 생성에 따른 적아구계의 약물이상반응이 존재한다. 따라서 신청 제제는 저산소에 대한 생체 반응을 이용하여 내인성 EPO생성을 유도함과 더불어 체내에서의 철분 이용 능력을 항진시키므로 기존의 미충족 의료 수요(unmet medical needs)를 충족시키는 경구용 신성빈혈 치료약이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 : 만성 신질환 환자의 빈혈 치료
- 질환에 대한 배경 : 만성 신질환 환자의 증후성 빈혈이란, 신장에서 Hb 농도의 감소 에 상응하는 충분한 양의 EPO가 생성되지 않음으로 인해 발생되는 빈혈이며, 주요인이 신장 장애 이외에 있지 않은 빈혈로 정의된다. 신장 기능 장애와 더불어 산소 농도 감소에 따라 EPO가 신장에서 생성되지 않는 것이 주요한 요인으로 알려져 있다. 기타요인으로는 혈장 중 헵시딘 상승을 통한 철분 이용 능력 감소 와 신기능 감소에 동반한 요독증 등에 의한 적혈구 수명의 단축, 식사 제한에 동반한 철분과 비타민 부족에 의한 적혈구 생성 장애, 및 HD 환자의 혈액 투석 시 회로 내 잔혈 등 다양한 인자의 관여가 예상된다[6]. 신성빈혈에 의한 적혈구 수의 감소에 동반한 산소 공급 부족은 장기에서 에너지 생성을 감소시키고, 일상 생활에서의 운동 기능과 활동성 감소 초래하며, QOL 감소를 불러일으킨다. 또한, 대규모의 관찰 연구를 통해 빈혈은 만성신장질환(CKD)의 진행과 심부전의 독립된 위험 인자라고 알려져있다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 신성빈혈치료에 대한 1차 선택약제는 ESA이다.
  - 기존의 ESA는 사람 유전자재조합 에리스로포이에틴 제제(rHuEPO제제) 및 지속형 ESA로 분류된다. 이러한 ESA를

정맥내 투여 혹은 피하투여함으로서 신기능 장애로 인해 EPO부족 상태인 신성빈혈환자의 적혈구 생성을 항진시킨다. ESA를 통해 신성빈혈 치료를 시작하는 시점의 용량은 다른 ESA이전 치료 유무에 따라 선택된다. ESA 미치료 환자에서는 빈혈 교정(Hb농도 상승)의 정도를, ESA치료를 받은 환자에서 ESA의 종류를 바꿨을 경우에는 Hb농도 추이를 관찰하면서 효과가 충분치 않다고 판단될 경우에는 서서히 투여량을 증가시키는 치료방법이 일반적이다. Hb가 치료목표치에 도달한 이후에는 장기적인 목표 Hb농도를 유지하기 위해 ESA의 투여량을 적절히 조절한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 높은 Hb농도를 목표로 한 외인성 EPO에 의한 치료는 혈전 생성, 사망이나 심혈관 이벤트 발생 등의 위험성을 높일 수 있음. 또한 VEGF 활성에 영향이 있으므로, VEGF 관련 질환에 대한 위험성을 높일 수 있음.
- 중요한 잠재적 위해성

1) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등)의 환자 또는 그 병력이 있는 환자 : 이 약 투여에 의해 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.

2) 고혈압 환자 : 혈압 상승이 나타날 우려가 있다.

3) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자 : 이 약 투여에 의해 혈관 신생이 항진되어 악성 종양이 악화 될 수 있다.

4) 증식성 당뇨성 망막병증, 황반부종, 황반변성 및 망막정맥 폐쇄가 있거나 또는 그 병력이 있는 환자 : 이 약 투여에 의해 혈관 신생 항진, 망막 출혈이 나타날 수 있다.

5) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자 : 이 약으로 치료했던 환자에서 중대한 감염 사례가 발생한 바 있다.

6) 중등증 이상의 간 기능 장애 환자 : 이 약의 약동학이 연구된 바 없다. 중증 간장애 환자에서는 권장되지 않는다.

7) 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD) : VEGF 상승시 악화 될 수 있다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 3상 임상시험 승인

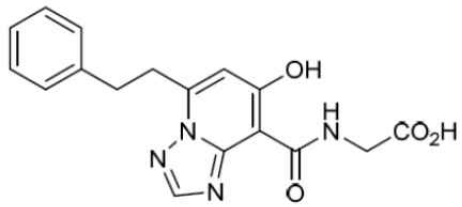
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에나로두스타트

- 명칭: Enarodustat
- 일반명: N-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]glycine
- 분자식: $C_{17}H_{16}N_4O_4$
- 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)

- 해당사항 없음

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/PE 드럼	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	온도, 습도, 광선 [redacted] (업체 요청으로 비공개)	노출	[redacted] (업체 요청으로 비공개)

3.2. 완제의약품의 안정성

품목	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
1mg	장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVC/Alu)	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
2mg	장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVC/Alu)	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
4mg	장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVC/Alu)	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
1, 2, 4mg	가혹시험	1,200,000 lux 이상 UV 200 w hr/m^2 이상	노출	유의적인 변화 없이 안정
		60℃		
		40℃/75%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
- 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 2mg, 4mg은 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.
- 1mg은 장기18개월, 가속6개월의 안정성시험자료가 제출되어 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조 별표3에 따라 제조일로부터 30개월까지의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여독성시험		TgrasH2wt마우스	경구	단회	0, 30, 10, 60	X
		랫드	경구	단회	0, 125, 250, 500, 1000, 2000	X
		랫드	경구	단회	0, 3, 10, 30, 100, 300	X
		랫드	경구	단회	0, 3, 10, 30, 100	X
		비글견	경구	단회	1, 3, 10, 30	X
반복투여독성시험		TgrasH2wt마우스	경구	8주	0, 10, 30, 60	X
		TgrasH2wt마우스	경구	13주	0, 6, 10, 20	○
		TgrasH2wt마우스	경구	13주	대사체 (R)-M2 3, 10, 30, 100	○
		랫드	경구	4주	0, 3, 10, 30	○
		랫드	경구	13주	0, 3, 10, 30	X
		랫드	경구	13주	0, 1, 3, 6	○
		랫드	경구	3회/주, 13주	0, 10, 20, 30	○
		랫드	경구	26주	0, 0.3, 1, 3	○
		비글견	경구	4주	0, 1, 3, 10	○
		비글견	경구	13주	0, 0.3, 1, 3	○
		비글견	경구	2회/주, 13주	0, 3, 6, 10	○
		원숭이	경구	4주	0, 10, 30, 100	X
		원숭이	경구	13주	0, 3, 10, 30	○
		원숭이	경구	39주	0, 1, 3, 30/10	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium* *E. coli*			JTZ-951 최대 5,000μg/plate	○
		Salmonella typhimurium *E. coli*			대사체 (R)-M2 최대 5,000μg/plate	○
	염색체이상	CHL세포			최대 450μg/mL	○
		사람말초림프구			최대 360μg/mL	○
	소핵	랫드	경구	단회	0, 62.5, 125, 250	○
	코멧시험	랫드	경구	2회	0, 62.5, 125, 250	○
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드	경구	암컷: 교배2주전~임신7일째	0, 3, 10, 30	○
		랫드	경구	수컷: 교배2주전~시험종료	0, 3, 10, 30	○
	Seg II	랫드	경구	임신7~17일	0, 3, 10, 30	○
		토끼	경구	임신6~18일	0, 20, 60, 200	○
	Seg III	랫드	경구	임신7~수유20일	0, 1, 3, 10	○
발암성시험		마우스(Tg.rasH2)	경구	26주	0, 0.6, 2, 6	○
		랫드	경구	2년	0, 0.1, 0.3, 1	○
광독성시험		3T3세포			최대 100μg/mL	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수컷 TgrasH2 야생형 마우스에 JTZ-951을 60mg/kg까지 단회 경구투여하였을 때 뚜렷한 독성징후는 관찰되지 않음.
- 수컷 SD 랫드에 2,000mg/kg까지 단회 경구투여 후, 1,000mg/kg 이상에서 모든 동물이 사망하여 치사량은 1,000mg/kg이고, 동물의 사망은 다혈로 인한 중증의 순환장애에 의한 것으로 사료됨(500mg/kg 이상에서 전신 상태의 악화를 시사하는 일반증상의 변화, 체중 및 섭식량의 뚜렷한 감소가 관찰됨).
- 수컷 비글견에 30mg/kg까지 단회 경구투여 후, 30mg/kg 투여군에서 섭식량 감소, 체중감소, 무변 또는

분변량 감소, 전신상태 악화가 관찰됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스, 랫드, 개 및 원숭이의 반복투여독성시험 모든 동물 종에서 적혈구 관련 매개변수(RBC 수, Hb 농도 및 Ht 값)의 용량 의존적인 증가와 더불어 조혈 항진과 관련된 변화(비장의 수외조혈 항진, 골수의 조혈 항진 및 철소비에 의한 변화 등: 마우스 ≥6mg/kg, 랫드 ≥1mg/kg, 개 ≥1mg/kg, 원숭이 ≥1mg/kg) 및 적혈구 증가와 관련된 변화(혈중 AST, 간접 Bil 증가 등: 랫드 ≥3mg/kg, 개 ≥3mg/kg, 원숭이 ≥3mg/kg)가 관찰됨.
  - 또한 적혈구 관련 매개변수의 증가에 따라 순환혈액량의 현저한 증가가 관찰됨.
  - 다혈상태 지속에 기인한 변화(심장 및 폐의 중량 증가: 마우스 ≥10mg/kg, 랫드 ≥3mg/kg, 개 ≥3mg/kg, 원숭이 30mg/kg, 간의 소엽중심성 울혈 및 간세포 위축: 마우스 ≥6mg/kg, 랫드 ≥3mg/kg, 개 ≥1mg/kg, 원숭이 ≥10mg/kg), 다혈상태 지속에 기인한 순환장애에 의한 변화(사망: 마우스 ≥20mg/kg, 랫드 ≥6mg/kg, **심장, 폐 및 제반 장기의 혈전형성**: 랫드 **≥3mg/kg**, 개 ≥3mg/kg, **원숭이 30mg/kg**)가 관찰됨.
  - EPO 생성 항진과 관련된 것으로 생각되는 그 밖의 변화(T-CH 및 PL의 변화 등: 랫드 ≥1mg/kg, 개 10mg/kg, 원숭이 ≥10mg/kg)가 관찰됨.
  - 이상의 변화는 ESA(Erythropoiesis stimulating agent, 적혈구 조혈자극인자 제제)에서도 보고하고 있으며, EPO에서 야기되는 변화와 동질인 것으로 생각됨.
- 전술한 4종의 동물을 이용한 반복투여독성시험 결과, 주로 고용량에서는 중증의 다혈(적혈구 관련 매개변수의 증가) 및 다혈상태 지속과 관련된 순환장애를 시사하는 변화가 관찰되었고, 투여기간 연장에 따라 순환장애가 증강되는 경향이 관찰됨.
  - 순환장애 증강은 투여기간 연장으로 다혈 정도가 증강한 것, 또는 중증의 다혈상태가 장기간 지속된 것에 기인하는 것으로 사료됨.
  - 한편 랫드 및 원숭이 만성 독성시험의 저용량 또는 중간용량에서는 다혈 정도가 가볍고 투여기간 연장에 따른 다혈의 뚜렷한 증강은 관찰되지 않았으며, 또한 순환장애 증강도 관찰되지 않음.
  - 이상으로 보아 다혈 정도가 현저하지 않은 용량 범위에서는 순환장애의 발생 리스크가 낮을 것으로 사료됨.
- 개 3개월 반복투여독성시험(0.1, 1, 3mg/kg)에서, 사망은 관찰되지 않았으나, 3mg/kg에서 비장의 중량 증가 및 골수외조혈 항진, 골수조혈 항진, 적혈구 형태의 변화, 혈중 Bil 증가, 요중 bil 중가, 비장의 울혈, 간의 소엽중심성 울혈, 섭식량 및 체중 감소, 혈중 VEGF 농도 증가 등이 관찰되어 NOAEL은 1mg/kg로 결정됨.
- 랫드 6개월 반복투여독성시험에서 사망은 관찰되지 않았으나, 1mg/kg부터 혈중 EPO 농도의 증가가 관찰되었고 주로 **3mg/kg**에서 약리작용과 관련된 각종 변화(철 관련 매개변수의 변동, 적혈구 관련 매개변수 및 Ret(망상적혈구) 수의 증가, 비장의 중량 증가 및 골수외조혈 항진, 부신 및 폐의 중량 증가, **심장 기질화혈전** 등)가 관찰되어 NOAEL은 1mg/kg로 결정됨.
- 원숭이에 9개월 반복투여독성시험에서, 30mg/kg에서 현저한 다혈로 인한 전신상태 악화가 관찰되어 10mg/kg로 감량 투여하였으며, 1mg/kg 이상에서 혈중 EPO 농도 증가, 철 관련 매개변수의 변동, 3mg/kg 이상에서 적혈구 관련 매개변수, Ret 수 증가, 30/10mg/kg에서 MCH(평균적혈구혈색소량) 및 MCV(평균적혈구용적)의 증가, MCHC(평균적혈구혈색소농도) 감소 등이 관찰되어 NOAEL은 3mg/kg로 결정됨.
- 핵심 반복투여독성시험의 NOAEL과 임상시험에서의 JTZ-951 노출량비

表 4　主な反復経口投与毒性試験の NOAEL と臨床試験における JTZ-951 の曝露量比

試験	性	NOAEL (mg/kg)	AUC_{0-24} a) (μg·hr/mL)	C_{max} a) (μg/mL)	曝露量比(倍) b)	
					AUC_{inf}	C_{max}
ラット 6 ヵ月	雄	1	6.184	2.930	0.6	2.5
	雌	1	4.501	1.544	0.4	1.3
サル 9 ヵ月	雄	3	24.937	9.368	2.4	8.1
	雌	3	22.700	5.493	2.2	4.8

a)　NOAEL における各試験の最終測定値
b)　日本人維持血液透析患者に 8 mg/日を投与した時の推定曝露量（AUC_{inf}：10301.8 ng· hr/mL，C_{max}：1154.7 ng/mL）を用いて算出した。なお，AUC_{inf}は定常状態における AUC_{0-24} に相当する。

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 요약표

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose Level a (mg/kg)	GLP b	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Genotoxicity							
Bacterial Reverse Mutation Test *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	*In vitro*	--	0, 47-5000 µg/plate +/- metabolic activation	Yes	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-TX-008/ [redacted]	4.2.3.3.1-1
Chromosomal Aberration Test: (*In Vitro*) Chinese Hamster Lung Cell	*In vitro*	--	0, 25-450 µg/mL +/- metabolic activation	Yes	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-TX-009/ [redacted]	4.2.3.3.1-2
Chromosomal Aberration Test: (*In Vitro*) Human Peripheral Blood Lymphocytes	*In vitro*	--	S9 mix (+) 3 hr: 160-320 µg/mL S9 mix (–) 3 hr: 160-360 µg/mL S9 mix (–) 24 hr: 1.25-15 µg/mL	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-025/ [redacted]	4.2.3.3.1-3
Chromosomal Aberration Test: (*In Vivo*) Rat: M Crl:CD(SD) Bone Marrow Cell	Oral gavage	Single	0, 62.5, 125, 250	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-010/ [redacted]	4.2.3.3.2-1
Single Cell Gel Electrophoresis Assay (Comet assay): (*In Vivo*) Rat: M Crl:CD(SD) Liver and Peripheral Blood Lymphocytes	Oral gavage	Two doses	0, 62.5, 125, 250	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-026/ [redacted]	4.2.3.3.2-2

(업체 요청으로 비공개)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 JTZ-951은 최대 5,000 μg/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음.
- 포유류 CHL 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서 염색체이상(구조이상)의 유발이 S9 없는 조건에서 24시간 처리의 100 및 150 μg/mL에서 각각 6.0 및 18.5% 빈도로 관찰되었으나, 수적이상(배수성 세포 유발)은 관찰되지 않음.
- 인간 말초 혈액 림프구를 이용한 염색체이상시험에서 대사활성계 유무에 관계없이 어떤 시험조건에서 JTZ-951은 염색체이상 유발능이 관찰되지 않음.
- 수컷 랫드 골수에서 JTZ-951의 소핵유도 가능성을 평가하기 위한 시험에서 최대 250mg/kg까지 2일 연속 경구 투여한 결과, 염색체이상의 유발 또는 골수억제를 나타내지 않음.
- 수컷 랫드의 간 및 말초혈을 이용한 코멧시험에서 최대 250mg/kg 2일 연속투여한 결과, DNA 손상의 유발이 관찰되지 않음.
- 250mg/kg 단회투여시 전신 노출은 C_{max} 262.48 μg/mL, AUC_{0-24} 1866.79 μg·h/mL임.

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

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose Level [a] (mg/kg)	GLP [b]	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity							
Fertility and Early Embryonic Development							
Rat: M Crl:CD(SD)	Oral gavage	2 weeks before mating, throughout the mating period and up to the day before necropsy	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-059/ [redacted]	4.2.3.5.1-2
Rat: F Crl:CD(SD)	Oral gavage	14 days prior to mating, through mating to GD 7	0, 3, 10, 30	Yes	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-TX-032/ [redacted]	4.2.3.5.1-1
Embryo-Fetal Development							
Rat: F Crl:CD(SD)	Oral gavage	GDs 7 – 17	0, 3, 10, 30	Yes	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-TX-033/ [redacted]	4.2.3.5.2-1
Rabbit: F Kbl:NZW	Oral gavage	GDs 6 – 18	0, 20, 60, 200	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-028/ [redacted]	4.2.3.5.2-2
Prenatal and Postnatal Development including Maternal Function							
Rat: F Crl:CD(SD)	Oral gavage	GD 7 to Day 20 after delivery	0, 1, 3, 10	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-062/ [redacted]	4.2.3.5.3-1

(업체 요청으로 비공개)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 수태능 및 초기배발생시험 30mg/kg 암컷 1마리 GD8에 사망하였고, 사망 전날 체중 및 섭식량이 감소하고 부검에서 폐의 암적색소 및 대형화, 비장 대형화, 간 및 부신의 암적색조가 관찰되어 JTZ-951 약리작용의 과잉 발현으로 인한 지속적 다혈에 따른 순환장애 상태가 동물의 사망원인으로 사료됨.
  - 30mg/kg에서 임신기간 전체에 걸쳐 섭식량이 낮았고, GD13에 가벼운 정도의 체중증가 억제가 관찰됨.
  - 성주기, 교미율 및 수태율에 뚜렷한 변화는 관찰되지 않음.
  - 30mg/kg 1마리에서 착상수 및 착상률 감소가 관찰되었으며, 10mg/kg 이상에서 배·태자 사망수 및 사망률이 증가하였고, 이에 따라 생존 태자수가 감소됨.
  - 모체 일반독성 NOAEL은 3mg/kg, 성주기, 교미능력 및 수태율 NOAEL은 >30mg/kg, 초기배발생 NOAEL은 3mg/kg로 사료됨.
  - 수컷 랫드의 생식능 및 초기배 발생에 영향이 관찰되지 않아 NOAEL은 >30mg/kg으로 사료됨.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 배·태자 발생시험 30mg/kg에서 태자 **발육 지연을 시사**하는 변화(착상 후 **배태자 사망 증가**, 생존태자 체중감소, 태반중량 증가, 흉추체 이분골화가 관찰된 태자를 가지는 모체동물수 증가, 흉추체 이분골화 발현빈도 약가 증가, 선추/미추 또는 중수골 수량 감소 경향)가 관찰됨.
  - 태자의 외표검사 및 내부장기검사에서 골격이상 및 **최기형성을 시사하는 JTZ-951의 영향은 관찰되지 않음.**
  - 모체 동물에서 관찰된 변화는 JTZ-951의 약리작용 관련 변화로 배태자의 변화는 2차적으로 영향을 미친 것으로 사료됨.
  - 모체 동물의 일반독성 및 배태자 발생의 NOAEL은 10mg/kg, 최기형성 NOAEL은 >30mg/kg으로 사료됨.
- 토끼 배·태자 발생시험 200mg/kg에서 섭식량이 현저하게 감소하고 체중 및 분변량 감소가 관찰되었으며 그 결과 5마리가 사망하였고, 1마리가 상태악화로 안락사, 6마리에서 **유산이 관찰됨**.
  - **60mg/kg**에서 1마리가 섭식 전폐로 인한 **유산이 관찰**되었으며, 유산, 사망, 안락사시킨 모체 동물의 부검에서 신장 백색화, 위장의 암적색소 또는 털뭉치 저류, 맹장내 수양성 내용물(수분함량) 저류가 관찰됨.
  - 200mg/kg에서 착상 후 **배태자 사망률 증가, 생존 태자수 감소**가 약간 관찰되었으나, 태자의 외표, 내부장기, 골격 및 태반에 JTZ-951의 영향은 관찰되지 않음.
  - 성비, 태자체중, 태반중량, 골화 진행, 태자 발육지연 및 **최기형성을 시사하는 변화는 관찰되지 않음.**
  - 유산 및 배태자의 변화는 모체 동물의 전신상태 악화로 인한 2차적 영향으로 사료됨.
  - 모체 동물의 일반독성 및 유산 관련 NOAEL은 20mg/kg, 배태자발생 NOAEL은 60mg/kg, 최기형성 NOAEL은 >200mg/kg로 사료됨.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 임신 랫드에 1, 3, 10mg/kg 임신 7일째부터 분만 후 20일째까지 투여한 결과, **10mg/kg 출생자에서 안검개열 시기의 지연이 관찰**되었으나, 출생자의 외표검사, 출생자 총수, 출생일의 생존자 수, 출생률, 성비, 생후 4일째의 생존자 수, 생후 생존률, 이유 시의 생존자 수, 이유율, 일반증상, 기능발달검사, 부검, 생식기의 형태분화, 행동 및 학습검사, 교미행동 및 임신 15일째의 제왕절개 시 검사에서는 어떤 용량에서도 JTZ-951의 영향은 관찰되지 않음.
  - 모체독성 및 발달독성 NOAEL은 3mg/kg, F1 세대 암수 랫드 성장 및 생식에 대한 NOAEL은 >10mg/kg로 사료됨.
- NOAEL에서의 전신노출 및 임상시험에서의 JTZ-951 노출량비

表 6　生殖発生毒性試験の NOAEL における JTZ-951 の全身曝露と曝露量比

試験	性	NOAEL (mg/kg)	AUC_{0-24} [a] (μg·hr/mL)	C_{max} [a] (μg/mL)	曝露量比(倍) [c]	
					AUC_{inf}	C_{max}
ラット雌雄生殖能/初期胚発生	雄	3 [d]	5.91 [b]	2.277 [b]	0.6	2.0
		>30 [e], [f]	>128.457 [b]	>38.661 [b]	>12.5	>33.5
	雌	3 [d], [e]	7.435 [b]	1.838 [b]	0.7	1.6
		10 [g]	47.852 [b]	10.606 [b]	4.6	9.2
		>30 [h]	>143.266 [b]	>52.194 [b]	>13.9	>45.2
ラット胚/胎児発生	雌	10 [d], [i]	59.007	16.517	5.7	14.3
		>30 [j]	>379.017	>57.151	>36.8	>49.5
ウサギ胚/胎児発生	雌	20 [d], [k]	18.295	3.139	1.8	2.7
		60 [i]	39.231	10.441	3.8	9.0
		>200 [j]	119.445 [b]	22.786 [b]	>11.6	>19.7
ラット出生前後の発生/母動物の機能	雌	3 [d], [l]	7.435	1.838	0.7	1.6
		>10 [m]	47.852	10.606	>4.6	>9.2

a) NOAEL에서의 각 시험 최종 측정값(단, 랫드 암수 생식능/초기배 발생, 랫드 출생 전·후의 발생/모체동물의 기능시험은 랫드 1개월간 반복 경구투여 독성 시험의 측정값을 사용)
b) NOAEL에서의 각 시험 투여 1일째 측정값
c) 일본인 유지 혈액투석 환자에게 8 mg/일 투여했을 때의 추정 노출량(AUC_{inf}: 10301.8 ng·hr/mL, C_{max}: 1154.7 ng/mL)을 이용하여 산출하였다. 또한 AUCinf는 정상상태의 AUC0-24에 상당한다.
d) 모체동물의 일반독성에 관한 NOAEL
e) 초기배 발생에 관한 NOAEL
f) 생식능에 관한 NOAEL
g) 착상에 관한 NOAEL
h) 성주기, 교미능력 및 수태율에 관한 NOAEL
i) 배·태자 발생에 관한 NOAEL
j) 최기형성에 관한 NOAEL
k) 유산에 관한 NOAEL
l) 출생자의 신체발육에 관한 NOAEL
m) 출생자의 생존성, 행동, 학습 및 생식능에 관한 NOAEL

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose Level [a] (mg/kg)	GLP [b]	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Carcinogenicity							
Preliminary Studies and Toxicokinetic Analyses for Carcinogenicity Study							
Mouse: M and F TgrasH2 wild-type (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (-/-))	Oral gavage	Single	0.6, 2	Yes	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-TX-056/ [redacted]	4.2.3.4.2-1
Mouse: M and F TgrasH2 wild-type (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (-/-))	Oral gavage	13 weeks	0, 6, 10, 20	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-053/ [redacted]	4.2.3.4.2-2
Carcinogenicity Study							
Mouse: M and F TgrasH2 (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/-))	Oral gavage	26 weeks	0, 0.6, 2, 6	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-061/ [redacted]	4.2.3.4.2-3
Rat: M & F Crl:CD(SD)	Oral gavage	2 years	0, 0.1, 0.3, 1	Yes	[redacted]	JTZ951-TX-060/ [redacted]	4.2.3.4.1-1

(업체 요청으로 비공개)

- 마우스(Tg.rasH2) 발암성시험에서 0.6, 2, 6mg/kg를 6개월간 투여한 결과, 6mg/kg까지 JTZ-951 투여에 기인한 종양 발현빈도의 증가는 관찰되지 않음.
  - 0.6m/kg 이상에서 PLT 감소, 2mg/kg 이상에서 신장 중량 증가, 울혈이 관찰됨.
  - 6mg/kg에서 적혈구 관련 매개변수(RBC수, Hb농도, Ht값), RDW, Ret수, MCV 및 MCH의 증가, 비장 종대, 비장중량증가 등이 관찰되었으며 모두 시험물질의 약리작용에 기인한 변화인 것으로 사료됨.
- 랫드에서 발암성시험을 실시한 결과, 경구투여 최대 1mg/kg까지 생존율, 일반증상, 체중 및 섭식량에서 JTZ-951 투여의 영향 및 종양발현빈도의 증가는 관찰되지 않음.
  - 1mg/kg에서 약리작용과 관련된 적혈구 매개변수(RBC수, Hemoglobin농도, Hematocrit값)의 증가 경향이 관찰됨.
- 발암성시험의 NOAEL과 임상시험에서의 JTZ-951 노출량비

表 5　がん原性試験の NOAEL と臨床試験における JTZ-951 の曝露量比

試験	性	NOAEL (mg/kg)	AUC_{0-24} [a] (μg·hr/mL)	C_{max} [a] (μg/mL)	曝露量比(倍) [b]	
					AUC_{inf}	C_{max}
ラット 2 年がん原性	雄	>1	>4.900	>2.400	>0.5	>2.1
	雌	>1	>3.260	>1.550	>0.3	>1.3
Tg マウス 6 ヵ月がん原性	雄	>6	>10.732	>5.215	>1.0	>4.5
	雌	>6	>17.135	>7.433	>1.7	>6.4

a) NOAEL における各試験の最終測定値（ただし，Tg マウス 6 ヵ月がん原性試験は用量設定試験［AE31PF.2G3R.BTL］の測定値を使用）
b) 日本人維持血液透析患者に 8 mg/日を投与した時の推定曝露量（AUC_{inf}：10301.8 ng· hr/mL，C_{max}：1154.7 ng/mL）を用いて算出した。なお，AUC_{inf} は定常状態における AUC_{0-24} に相当する。

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

○ 광독성시험

- 3T3 마우스 섬유아세포에 JTZ-951 100μg/mL까지 처리하였을 때, 광독성을 나타내지 않음.

○ 기전 독성시험

1 다혈 관련 소견에 대한 검토

- 반복투여독성시험에서 관련된 소견에 대하여 다혈상태 지속과 관련된 변화를 규명할 목적으로 랫드에 사혈 처치하여 Ht값의 현저한 증가를 유지하면서 7주간 반복투여를 실시함.
  - 사혈을 실시해도 완만한 Ht값 증가가 관찰되었지만, 사망은 없었고 비사혈 조건과 비교하여 동물의 생존기간이 연장됨.
- 사혈조건 하에서 경감 또는 발생시기 지연 항목
  - 피부 적색화, RBC 수, Hb 농도, Ht 값 및 Ret 증가, 혈중 Bil 농도 증가, LDH, CPK 활성의 상승, 심장 및 폐의 중량 증가, 제반 장기(골수, 뇌, 심장, 신장 및 폐)의 혈전형성 및 출혈

- 사혈조건 하에서도 관찰된 항목
  - 체중증가량 및 섭식량 감소, PLT 수 감소, 백혈구 비율의 변화, 혈중 TGL 증가, 혈중 GLU, T-CH 및 PL의 감소, 혈중 Ca 및 IP 감소, 대퇴골의 골아세포 증생 및 부정(不整) 골량 형성, 소엽변연성 간세포 지방화, 신장 근위요세관 상피의 지방화
- 사혈로 다혈상태를 완화함으로써 비사혈 조건에서 관찰된 동물의 사망, 순환장애를 시사하는 각종 변화가 경감 또는 소실됨이 명백해졌으며, 그 밖에 사혈 효과가 관찰되지 않은 변화는 EPO 농도 증가 및 HIF 안정화에 기인하는 변화로 사료됨.

2 반복투여독성시험에서의 혈중 EPO 농도 측정

- 개 1개월 반복투여독성시험(1, 3, 10mg/kg)에서 혈중 EPO 농도는 투여 후 8시간에 최대에 도달하고 용량의존적으로 증가함.
  - 1, 3mg/kg 투여군의 혈중 EPO 농도는 반복투여에 의해 영향을 받지 않았으나, 10mg/kg에서는 반복투여에 의해 증가함.
- 원숭이 1개월 반복투여독성시험(10, 30, 100mg/kg)에서 혈중 EPO 농도는 용량 의존적으로 증가함.
- 원숭이 3개월 반복투여독성시험(3, 10, 30mg/kg)에서 혈중 EPO 농도는 용량 의존적으로 증가하였으며, 암수 차이는 관찰되지 않음.

3 심장 및 폐에 미치는 영향에 관한 검토

- 반복투여독성시험에서 관찰된 심장 및 폐의 중량 증가가 다혈상태에 기인한 것인지 조사할 목적으로 랫드를 이용하여 심장 및 폐 중량 증가와 순환 혈액량의 관계를 검토함.
- 암컷 랫드에 1개월 반복투여한 결과, 적혈구 관련 매개변수의 증가에 따라 순환 혈액량 증가가 관찰되었고, 심장 및 폐의 중량 증가 사이에는 양(+)의 상관관계가 관찰됨.
  - 반복투여시 관찰된 상기 변화는 1개월의 휴약기에 소실 또는 소실 경향을 나타냄.
- 심장 및 폐의 중량 증가는 JTZ-951의 약리작용에 의한 적혈구 증가에 기인하는 것으로, 순환혈액량이 현저하게 증가한 것에 대한 적응성 변화로 사료됨.

4 간에 미치는 영향에 관한 검토

- 반복투여독성시험에서 소엽중심성 유동(sinusoid) 확장 또는 울혈에 따른 간세포 위축, HIF 안정화에 기인하는 것으로 보이는 변화로 소엽변연성 간세포 지방화가 관찰됨.
- 상기 변화가 다혈상태 지속에 따른 변화인지 조사하기 위하여 개를 대상으로 사혈시험을 실시함.
  - 사혈 조건 하에서 상기 변화가 경감되었으므로, 소엽중심성 간세포 위축은 JTZ-951의 약리작용에 의한 적혈구 증가에 기인한 순환혈액량 증가가 장기간 지속됨으로써 간의 유동이 확장되고, 그 물리적 압박으로 인하여 2차적으로 발생한 것으로 사료됨.
- 상기 간의 변화에 대한 독성학적 의의를 고찰하기 위하여, 랫드 및 개 1개월 반복투여독성시험에서 혈중 GLDH 및 SDH 활성을 측정한 결과, 뚜렷한 변화는 관찰되지 않음.

5 신장에 미치는 영향에 관한 검토

- 랫드 및 개 반복투여독성시험에서 HIF 안정화에 기인하는 것으로 보이는 신장 근위요세관 상피세포의 지방화가 관찰됨.
- 랫드 1개월 반복투여독성시험(3, 10, 30mg/kg)에서 요중 β2-마이크로글로불린, Kim-1, Clusterin 및 Cystatin C를 측정한 결과, 어떤 투여군에서도 신기능 마커의 변화는 관찰되지 않음.
- 개 1개월간 반복 경구투여 독성시험(1, 3 및 10mg/kg)에서, 어떤 투여군에서도 요중 Kim-1 농도에 변화는 관찰되지 않음.

• 2종류 모두 신장의 전자현미경학적 검사에서 신뇨세관 상피의 세포장애를 시사하는 소견은 관찰되지 않음.

6 뼈에 미치는 영향에 관한 검토

• 랫드 1 및 3개월간 반복투여독성시험에서 대퇴골 골간의 골아세포 증생 및 부정(不整) 골량 형성이 관찰되어 골대사 마커를 측정함.

• 랫드 1개월간 반복투여독성시험(3, 10 및 30mg/kg)의 혈중 오스테오칼신 농도(골형성 마커) 및 요중 데옥시피리디놀린/크레아티닌 농도비(골흡수 마커)를 측정한 결과, 암컷 30mg/kg군에서 혈중 오스테오칼신 농도의 증가가 관찰됨.

- 수컷의 혈중 오스테오칼신 농도 및 암수의 요중 데옥시피리디놀린/크레아티닌 농도비에 대해서는 어떤 용량에서도 변화가 관찰되지 않음.

• EPO는 조혈 이외의 메커니즘으로 골형성에 촉진적으로 작용한다는 사실이 알려져 있으며, 동일한 골변화는 ESA(erythropoiesis-stimulating agent) 투여 시의 다혈상태 동물에서도 관찰됨.

7 망맥락막에 미치는 영향에 관한 검토

• 개 1개월 반복투여독성시험 최고 용량인 10mg/kg에서 망막의 위축, 맥락막의 혈관내피세포 및 섬유아세포의 증생이 관찰되었으며, 이러한 소견의 발현 메커니즘이 다혈의 장시간 지속으로 인한 순환장애에 기인하는 것인지 조사할 목적으로 개를 이용하여 사혈시험을 실시함.

• 개를 이용한 시험에서 비사혈군은 형광안저검사 및 병리조직학적 검사에서 망막동맥 내 형광색소 도달 불량, 신경계 유두부의 동맥 확장, 신경계 유두 근방의 적색 소(巢) 및 망막조직으로의 장액 누출을 시사하는 과형광 부위 및 망막 위축이 관찰됨.

- 이러한 변화는 사혈 조건하에서 소실 또는 뚜렷하게 경감하였으며, 이상의 결과로 보아 비사혈군에서는 망막혈관의 순환장애로 인하여 혈관에서 망막조직으로 장액 누출이 발생하고 있는 것으로 생각되며, 사혈처치로 다혈상태를 완화함으로써 이러한 변화가 경감 또는 소실됨이 명백해짐.

8 부생식기(전립선 및 정낭)에 미치는 영향에 관한 검토

• 랫드 1개월간 반복 경구투여 독성시험(3, 10 및 30mg/kg)에서는 3mg/kg부터 전립선 및 정낭의 중량 감소가 관찰되었지만, 병리조직학적 검사에서는 투여의 영향을 시사하는 소견이 관찰되지 않았고 혈중 테스토스테론 농도에서도 투여의 영향은 관찰되지 않음.

- 이러한 변화는 병리조직학적 변화를 수반하지 않았으므로 독성학적 의의가 부족한 변화라고 판단됨.

9 혈중 TGL 농도 증가에 관한 검토

• 랫드, 개 및 원숭이의 반복투여독성시험에서 경도의 혈중 TGL 농도 증가가 관찰됨.

• 혈중 TGL 농도 증가 메커니즘을 검토하기 위하여 수컷 랫드에 JTZ-951(30mg/kg)을 경구투여하고 혈중 LPL 활성을 평가한 결과, JTZ-951 투여에 의하여 혈중 LPL 활성은 저하됨.

- LPL 활성을 억제하는 인자로서 ANGPTL4의 관여가 알려져 있으며, ANGPTL4의 mRNA 발현은 HIF로 유도된다는 사실이 보고되어 있음.
- 수컷 랫드에게 JTZ-951(30mg/kg)을 단회투여하고, 간 및 신장에서의 ANGPTL4 mRNA 발현을 측정한 결과 JTZ-951은 간 및 신장 ANGPTL4 mRNA 발현을 증가시킴.

• 이상의 결과로 보아 JTZ-951 투여에 따른 혈중 TGL 농도 증가는 LPL 활성 저하로 인한 것이며, 이 저하에는 HIF-PH 저해에 의한 HIF 안정화에 따라 증가하는 ANGPTL4의 관여가 사료됨.

10 VEGF에 미치는 영향에 관한 검토

• HIF 안정화와 함께 VEGF의 발현이 유도된다는 사실이 알려져 있음.

- 개 3개월간 반복 경구투여 독성시험에서는 3mg/kg군(매일 연속투여) 및 10mg/kg군(간헐투여)에서 혈중 VEGF 농도가 투여 후 4 및 8시간에 일과성 증가를 나타냄.
- 수컷 랫드에게 JTZ-951(3, 10 및 30mg/kg)을 단회 경구투여하고, 경시적으로 혈중 VEGF 농도를 측정한 결과 30mg/kg에서 혈중 VEGF 농도가 증가함.
- 수컷 랫드에게 JTZ-951(30mg/kg)을 단회 경구투여하고 망막 VEGF mRNA 발현을 측정한 결과, JTZ-951은 망막 VEGF mRNA 발현을 증가시키지 않음.
  - 또한 랫드에게 JTZ-951(300mg/kg)을 단회 경구투여하고 망막혈관 투과성에 대한 작용을 검토한 결과, JTZ-951은 망막혈관투과성을 항진시키지 않음.
- 마우스 종양모델에 JTZ-951 30mg/kg은 적혈구 관련 매개변수 및 혈중 VEGF 농도를 증가시켰지만, 종양 체적에는 뚜렷한 영향을 미치지 않음.

11 혈전형성 메커니즘에 관한 검토

- 랫드, 개 및 원숭이의 반복 경구투여 독성시험에서는 심장 및 폐를 포함해 각종 장기에 혈전형성이 관찰됨.
- 원숭이 1개월 반복투여독성시험(10, 30 및 100mg/kg)에서 CT 촬영 및 병리조직학적 검사를 실시한 결과, CT에서는 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았지만, 병리조직학적 검사 10mg/kg 이상에서 폐에 소혈전이 관찰됨.
  - 1개월 시험에서 관찰된 약간의 D-dimer(≥10mg/kg) 증가는 혈전형성에 기인한 것으로 사료됨.
- 수컷 랫드에게 JTZ-951(100mg/kg)을 2, 4 및 7일간 반복투여한 결과, Hb 농도는 투여 7일째에 증가하였고, PLT수는 투여 7일째까지 변화가 관찰되지 않았으나, 폐 및 심장의 혈전형성은 투여 4일째부터 관찰됨.
  - JTZ-951을 고용량 투여 시에는 응고계 항진 및 선용계(fibrinolytic system) 저하가 복합적으로 작용함으로써 다혈 상태의 수반 없이 혈전형성이 일어난다는 것이 시사됨.

12 염색체이상 유발의 기초 메커니즘에 관한 검토

- HIF-1α 단백질 합성 저해제 또는 단백질 번역 저해제인 KC7F2를 이용하여 JTZ-951이 CHL 세포의 염색체 이상 유발에 미치는 영향을 평가함.
- JTZ-951만 처리한 경우에는 염색체이상이 유발되었지만, JTZ-951에 의하여 유발된 염색체이상은 KC7F2 전처리에 의하여 억제됨.
  - CHL 세포에서의 JTZ-951의 염색체이상의 유발은 JTZ-951의 약리작용인 HIF-1α 단백의 안정화와 관련이 있는 것으로 사료됨.

○ 대사체에 관한 시험

- 인간에서의 JTZ-951 주대사체인 (R)-M2에 관해서는 (R)-M2 자체를 이용한 독성시험을 실시하거나, 또는 JTZ-951을 이용한 독성시험에서 (R)-M2의 전신노출을 평가함으로써 독성을 평가함.
- TgrasH2 마우스에 3개월간 (R)-M2를 투여한 독성시험 결과, 전신 또는 장기독성을 시사하는 소견이 관찰되지 않음.
- (R)-M2의 유전독성은 (R)-M2를 이용한 Ames 시험에서 음성이었으며, 또한 JTZ-951의 in vivo 염색체이상시험 및 코멧시험은 (R)-M2의 노출이 충분한 조건에서 이루어졌으며, 그 결과 음성이었으므로 (R)-M2에 대해서도 염색체이상 및 DNA 손상성은 없는 것으로 사료됨.

○ 독성동태

- 주요 핵심시험 항목에서 NOAEL 노출 대비 임상 노출비를 산출하여 반영함.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 원숭이 핵심 반복투여독성시험에서 중증의 다혈(적혈구 관련 매개변수의 증가), 다혈상태 지속과 관

련된 순환장애를 나타내는 변화가 관찰되었으나, 기전독성시험에서 사혈 처치를 통해 생존기간 연장, 적혈구 매개변수의 경감 또는 발생시기를 지연시킴으로서, 반복투여독성시험에서 관찰된 변화는 과도한 약리작용에 의한 다혈상태 지속에 의한 변화임을 확인함.

- 사혈 처치를 통해서도 관찰된 항목은 EPO의 농도 증가 및 HIF 안정화에 기인하는 변화로 간주됨.
- 저~중 용량군에서 다혈 정도가 약하고, 투여기간 연장에 따른 증가는 관찰되지 않았으나, EPO 농도 증가에 따른 PLT수, T-CH, PL 감소 등이 나타났으며, 이는 약물 투여와 관련된 약리작용의 증가에 따른 것으로 사료됨.
- 원숭이 30/10mg/kg에서 관찰된 JTZ-951의 과도한 약리작용에 근거하여 NOAEL은 3mg/kg로 결정되었으며, 임상 최고용량 노출 대비 2.2~8.1배의 안전역을 나타냄.
- 개 3개월 및 랫드 6개월 시험에서 관찰된 JTZ-951의 과도한 약리작용에 근거하여 NOAEL은 모두 1mg/kg로 결정되었으며, 임상 최고용량 노출 대비 안전역을 확보하지 못함.

반복투여	성	NOALE (mg/kg)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} 노출량 비	
					AUC_{inf}	C_{max}
개 3개월	수컷	1	2,829	1,069	0.3	0.9
	암컷	1	2,523	1,094	0.2	1.0
랫드 6개월	수컷	1	6,184	2,930	0.6	2.5
	암컷	1	4,501	1,544	0.4	1.3

8mg 임상 노출: AUC_{inf} 10301.8ng·h/mL, C_{max} 1154.7ng/mL

- 유전독성시험에서 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체이상시험에서 구조적 이상이 관찰되어 추적시험으로 인간 말초혈액림프구를 이용한 시험을 수행한 결과 염색체이상은 관찰되지 않음.
  - 추가적으로 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. 다만, 생식발생독성시험의 안전역을 총 노출 기준으로 산출하였기 때문에 동일하게 발암성 안전역도 총 노출 기준으로 시정하여 반영함.

발암성시험	성	NOALE (mg/kg)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	PPB 적용	C_{max} (ng/mL)	PPB 적용	노출량 비	
							AUC_{0-24}	C_{max}
랫드	수컷	>1	>4,900	78.4	>2,400	38.4	1.52	6.66
비결합률 1.6%	암컷	>1	>3,260	52.16	>1,550	24.8	1.01	4.30
마우스	수컷	>6	>10,732	837.1	>5,215	406.8	16.25	70.5
비결합률 7.8%	암컷	>6	>17,135	1336.5	>7,433	579.8	25.95	100.49

8mg 임상 노출: AUC_{inf} 10301.8ng·h/mL→비결합률 0.5% 적용: 51.51ng·h/mL

C_{max} 1154.7ng/mL→비결합률 0.5% 적용: 5.77ng/mL

- 랫드 수태능시험에서 JTZ-951은 암수 수태능에 영향을 미치지 않았으나, 초기배 발생에 영향(배태자 사망률 증가)을 미쳐 NOAEL은 3mg/kg로 결정됨. 랫드 및 토끼의 배태자 발생시험에서 기형 유발의 증거는 없었으나, 랫드 및 토끼에서 배태자 사망률 증가, 태자수 감소가 나타나 NOAEL은 각각 10 및 60mg/kg로 결정됨. 랫드 출생전후 발달독성시험 10mg/kg에서 출생자의 발육지연이 관찰되어 발생 NOAEL은 3mg/kg로, F1 세대의 세대 암수 랫드 행동발달 및 생식에 대한 NOAEL은 >10mg/kg로 결정됨.
  - 랫드 배태자 및 출생전후 발생시험에서 관찰된 태자 발생독성 관련 NOAEL 노출 대비 신청최고 용량 임상 노출에 대한 안전역이 좁음(AUC 기준 0.7배, C_{max} 기준 1.6배)
- (→ADME 분포 항)랫드 출생전·후 발생 및 모체기능시험에서 시험물질 및 그 대사체가 모유로 이행되는 것이 확인됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 신성 빈혈의 주요한 원인은 신장 내 세포의 EPO 생산이 신기능 저하와 함께 감소되어 발생하는 것으로 말기 신부전 환자의 주요 합병증의 하나임.
- 조직 중의 산소가 충분한 상태에서는 HIF-PH에 의해 HIF-α의 프롤린 잔기가 hydroxylation되고, 저산소 상태에서는 HIF-PH에 의한 HIF-α의 hydroxylation이 억제되고 그 결과 HIF-α가 안정화되어 저산소 반응이 유도됨.
- 이때 안정화된 HIF에 의해 발현이 제어되는 단백질로는 조혈인자인 EPO, 철대사와 관련된 헵시딘, VEGF 등이 알려져 있음.
- 에나로두스타트(enarodustat, JTZ-951)는 HIF-PH 저해제로서, 신성빈혈 치료제로 개발된 신약임.

5.1. 약리작용시험 개요

- JTZ-951의 HIF-PH에 대한 저해작용을 세포를 이용하여 HIF 발현 및 EPO 생성에 대한 영향을 평가하였으며, 동물을 이용하여 간 및 신장의 EPO mRNA 량, 혈장 중 EPO 농도 측정을 통해 확인함.
- 신성빈혈모델 및 정상 동물을 이용하여 적혈구 조혈 및 철 이용에 대한 영향을 평가한 결과 JTZ-951은 철 이용능을 저하시키지 않으면서 적혈구 조혈 항진작용을 나타냄.

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험

- 재조합 인간 HIF-PH1, HIF-PH2, HIF-PH3 정제 효소, 기질 HIF 펩타이드 및 α-케토글루타르산을 이용하여 JTZ-951의 효과를 평가한 결과, Ki값 0.016, 0.061, 0.101 μmol/L로 JTZ-951는 HIF-PH의 저해제임을 확인함.
- JTZ-951의 주요 인간 대사체인 (R)-M2에 대하여 HIF-PH의 저해 활성을 평가한 결과, JTZ-951과 유사한 수준으로 관찰됨.
- Hep3B 세포를 이용하여 HIF 발현에 대한 JTZ-951의 효과를 평가한 결과, 약물 처리 1시간 후부터 HIF-1α 및 HIF-2α 발현량을 증가시켰으며, HIF-1β의 발현량에는 변화가 없었음.
- Hep3B 세포를 이용하여 EPO 생성에 대한 JTZ-951(0.1, 0.3, 1, 3, 10 μmol/L)의 효과를 정상 산소 및 저산소 상태에서 평가한 결과, 저산소 상태의 EPO 생성을 100%로 한 경우 EC_{50} 값은 4.7 μmol/L임.
- Hep3B 세포를 이용하여 EPO 생성에 대한 대사체 (R)-M2(0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3mmol/L)의 효과를 정상 산소 및 저산소 상태에서 평가한 결과, 저산소 상태의 EPO 생성을 100%로 한 경우 EC_{50} 값은 100 μmol/L 보다 크게 나타나, 대사체 (R)-M2는 JTZ-951 보다 효과가 약하게 관찰됨.

5.2.2. 생체 내 시험

5.2.2.1 EPO 생성에 대한 작용

- 정상 랫드를 이용하여 간 및 신장 내 EPO mRNA 양에 대한 JTZ-951(0.3, 1, 3mg/kg)의 효과를 평가한 결과, 1mg/kg부터 용량 의존적으로 간 및 신장 내 EPO mRNA 양을 유의하게 증가시켰으며, 4시간째까지 증가한 후 투여 24시간째에는 부형제군과 동등 수준으로 감소함.
- 신성빈혈 동물 모델(5/6신장 적출 랫드)을 이용하여 혈장 내 EPO 농도에 대한 JTZ-951(0.3, 1, 3mg/kg)의 효과를 평가한 결과, 3mg/kg에서 혈장 내 EPO 농도를 유의하게 증가시켰으며 8시간째까지 상승한 후 투여 24시간째에는 부형제군과 동등 수준으로 감소함.

5.2.2.2 적혈구 조혈에 대한 작용

- 신성빈혈 동물 모델(5/6신장 적출 랫드)을 이용하여 JTZ-951(0.3, 1, 3mg/kg) 반복투여시 적혈구 조혈에 대한 작용을 평가한 결과, 부형제군의 Hb 농도는 Sham 처치군과 비교하여 유의하게 낮은 값을 나타내었으

며, JTZ-951 반복투여에 의하여 1mg/kg부터 용량 의존적으로 Hb 농도를 유의하게 증가시킴.

5.2.2.3 철 이용에 대한 작용

- 정상 랫드를 이용하여 JTZ-951(3mg/kg) 반복투여시(42일) 철 매개변수에 대한 작용을 rHuEPO (50IU/kg, 피하)와 비교 검토한 결과, JTZ-951은 rHuEPO와 유사한 정도로 Hb 농도를 상승시킴.
  - rHuEPO의 경우 철 이용 지표로 사용되는 TSAT(Transferrin saturation) 및 혈청 철농도를 유의하게 저하시켰지만, JTZ-951은 그렇지 않았으며 이는 간 내 비햄철 함량 측정에서도 유사한 결과를 나타냄으로써 JTZ-951은 철 이용능을 저하시키지 않으면서 적혈구 조혈 항진작용을 나타냄.
- 정상 랫드를 이용하여 간 내 헵시딘 mRNA 양에 대한 JTZ-951(3mg/kg)의 영향을 rHuEPO (50IU/kg, 피하)와 비교 평가한 결과, JTZ-951은 간 내 헵시딘의 mRNA 양을 유의하게 감소시켰으나, rHuEPO는 감소시키지 않음.

5.2.3. 2차 약력학시험

- JTZ-951의 비특이적 작용을 평가하기 위하여, 23종의 수용체 및 5종의 효소에 대한 영향을 평가한 결과, IC_{50} 값은 모두 10 μmol/L 보다 크게 나타남.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- JTZ-951는 랫드를 이용한 심혈관계에 대한 영향 평가 30mg/kg에서 수축기 혈압 저하 및 심박수 증가가 관찰되었으며, 중추신경계 및 호흡기계에는 어떠한 영향도 미치지 않음.
- 요약표

안전성 약리시험성적

시험 항목	투여량/첨가농도/투여경로	GLP	결과
중추신경계			
일반 증상, 행동 (Irwin 변법) 랫드(수컷)	3, 10, 30 mg/kg 경구/단회	적용	작용 없음
심혈관계			
hERG 전류 (Whole-cell clamp법) hERG 도입 HEK293 세포	10, 30, 100 μmol/L in vitro	적용	작용 없음
혈압, 심박수, 심전도 (텔레미터법) 개(수컷)	1, 3, 10 mg/kg 경구/단회	적용	작용 없음
혈압, 심박수 (비관혈법) 랫드(수컷)	3, 10, 30 mg/kg 경구/단회	비적용	3, 10 mg/kg: 작용 없음 30 mg/kg: 수축기 혈압 저하 및 심박수 증가(투여 4 및 8 시간 후)
호흡계			
호흡수, 환기량 (WBP법) 개(수컷)	1, 3, 10 mg/kg 경구/단회	적용	작용 없음

5.3.1 중추신경계에 대한 영향

- 수컷 랫드를 이용하여 JTZ-951(3, 10, 30mg/kg, 단회)의 어윈시험을 수행한 결과, JTZ-951은 일반 증상 및 행동에 영향을 미치지 않음.

5.3.2 심혈관계에 대한 영향

- hERG HEK293 세포를 이용하여 JTZ-951(10, 30, 100 μmol/L)이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, 어떤 농도에서도 영향을 미치지 않았으며, 양성 대조군 E-4031은 0.1 μmol/L에서 hERG 전류를 92.2% 저해함.
- 수컷 비글견을 이용하여 무마취 상태에서 JTZ-951(1, 3, 10mg/kg)의 영향을 평가한 결과, 어떤 용량군에서도 혈압, 심박수 및 심전도에 영향을 미치지 않음.
- 수컷 랫드를 이용하여 무마취 상태에서 비관혈법(non-blood method)으로 JTZ-951(3, 10, 30mg/kg)의 영향을

평가한 결과, 30mg/kg에서 투여 4 및 8시간째 수축기 혈압을 저하시키고 심박수를 증가시켰으며 투여 24시간째에는 소실됨.

5.3.3 호흡기계에 대한 영향

- 수컷 비글견 대상으로 무마취 상태에서 WBP(whole body plethysmograph) 방법으로 JTZ-951(1, 3, 10mg/kg, 용량증량)의 영향을 평가한 결과, 어떤 용량에서도 호흡수, 1회 환기량 및 분당 호흡량에 영향을 미치지 않음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- JTZ-951는 경구 생체이용률이 우수하며, 경구투여 후 주로 소변과 변으로 배설되고, 식이에 의해 노출이 감소됨. JTZ-951는 CYP2C8, 2C9 및 3A4에 의해 대사되어 M2가 형성됨.
- JTZ-951는 CYP 효소를 저해하거나 유도하지 않으나, BCRP의 기질이며, OAT1 및 OAT3의 억제제로 확인됨.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드, 개 및 원숭이에 JTZ-951 또는 방사능 표지된 ^{14}C-JTZ-951을 경구(1mg/kg) 또는 정맥내(0.3mg/kg) 투여 후 JTZ-951의 생체이용률을 산출하였으며, 각각 74.5, 39.4 및 41.7%로 확인됨.
- JTZ-951(0.3, 1, 3mg/kg)을 비금식 랫드 및 금식 개에 경구투여한 결과, 랫드에서 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}8}$은 용량 비례성 이상으로 증가하였으며, 개에서는 용량 비례성에 따라 증가함.
- JTZ-951(1, 3, 30mg/kg)을 금식 원숭이에 경구투여한 결과, C_{max} 및 AUC_{inf}은 용량 비례성 이상으로 증가함.
- 식이영향 평가를 위하여 랫드 및 개에 JTZ-951를 투여한 후 약동학을 분석한 결과, 두 종 모두에서 C_{max} 및 AUC_{inf}가 모두 금식군에서 높게 나타남.
- JTZ-951 반복투여독성시험의 독성동태 확인 결과, 마우스의 경우 모든 용량에서 JTZ-951 전신노출이 수컷보다 암컷에서 증가하였으나, 랫드, 개 및 원숭이의 경우 성차가 관찰되지 않음.
  - 마우스 및 랫드의 경우 반복투여로 JTZ-951의 전신노출이 증가하는 것으로 나타났으나, 개 및 원숭이에서는 반복투여의 영향이 관찰되지 않음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- ^{14}C-JTZ-951 1mg/kg을 랫드에 경구투여 후, 맹장 및 대장을 제외한 각 조직에서 투여 1시간 후 최고 농도를 나타내었으며, 혈장보다 높은 노출은 나타낸 것은 소화관 외 신장 및 간이었고, 각각 혈장 대비 2.72 및 2.2배로 관찰됨(투여 168시간 후에 모든 조직에서 방사능은 5% 이하로 감소함).
  - 개의 경우 투여 후 168시간째에 간, 신장, 부신, 정소 및 피부 등에서 방사능이 검출되었으며, 원숭이의 경우, 간, 신창, 피부, 정소상체 및 정낭 등의 조직에서 방사능이 검출됨.
- 평형투석법을 이용하여 JTZ-951(1~10㎍/mL)의 혈장단백결합률을 평가한 결과, 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 인간에서 각각 91.1%~92.2%, 98.3%~98.4%, 96.0%~96.7%, 99.0% 및 99.5%로 대체로 일정한 값을 보였지만, 100㎍/mL 이상의 농도에서 포화 경향이 관찰되었고, 300㎍/mL의 경우에는 랫드, 개, 원숭이 및 인간에서 각각 94.6%, 91.3%, 97.7% 및 97.9%으로 나타남.
- JTZ-951의 인간 혈장단백결합에 있어 알부민이 주요 성분인 것으로 확인됨.
- JTZ-951 1~300㎍/mL 농도 범위에서 랫드, 개, 원숭이 및 인간의 혈구 이행률은 각각 1.8%~8.7%, 3.6%~18.8%, 1.7%~4.8% 및 2.5%~6.8%였으며, 또한 랫드, 개, 원숭이 및 인간의 혈액/혈장 중 농도비는 각각 0.63~0.68, 0.52~0.61, 0.58~0.59 및 0.56~0.59로, 모든 동물 종에서 ^{14}C-JTZ-951의 혈구 이행률은 낮은 것으로 나타남.
- ^{14}C-JTZ-951 1mg/kg로 금식 상태의 임신 18일차 랫드에 경구투여 후 모체 및 태자의 조직 내 방사능을 측정한 결과, 태자 혈액에 투여 1시간 후에, 그 외의 조직에 투여 6시간 후 최고값을 나타냄.
  - 모체 동물의 혈장 방사능 농도 대비 태자 조직의 방사능은 0.39배 이하임.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1 in vivo 대사

- ^{14}C-JTZ-951를 경구투여한 랫드, 원숭이 및 사람의 생체 시료를 이용하여 대사체를 규명함.
- 건강한 성인 남성에게 JTZ-951 단회 경구투여 후 혈장 중 주성분은 JTZ-951이엇으며, 대사체로는 M2 및 M5가 각각 1.0%~1.7% 및 0.6% 이하로 관찰되었으며, 두 대사체는 랫드 1개월 반복투여독성시험에서도 관찰됨.
- 혈액투석 유지요법 환자에게 JTZ-951을 15일간 반복투여 후 1.5 및 6시간의 혈장 주성분으로 JTZ-951가 관찰되었고, 대사체로는 M2만 검출됨.
  - M2는 거울상 이성질체((R)-M2 및 (S)-M2의 혼합물)이며, 그 비율((R)-M2: (S)-M2)은 15일간 반복 경구투여 후 1.5시간 및 6시간에는 각각 92.0:8.0 및 89.8:10.2였고, M2의 주성분은 (R)-M2임.
- ^{14}C-JTZ-951를 경구투여한 랫드의 경우 투여 후 48시간 내에 투여 방사능의 43.5%가 소변으로, 49.8%가 변으로 배설됨.
  - 개의 경우 투여 후 48시간 내에 투여 방사능의 8.2%가 소변으로, 84.9%가 변으로 배설됨.
  - 원숭이의 경우 투여 후 96시간 내에 투여 방사능의 23%가 소변으로, 68.9%가 변으로 배설됨.

5.4.3.2 in vitro 대사

- ^{14}C-JTZ-951를 랫드, 개, 원숭이 및 사람 마이크로솜과 배양시킨 후 대사체를 확인한 결과, 주성분JTZ-951가 검출되었으며, 대사체로는 M1 또는 M2 또는 M6가 확인되었고, 이는 생체내 대사 결과와 약간 상이함(모화합물이 주로 검출되며, 대사체는 미미함).
- ^{14}C-JTZ-951를 랫드, 개, 원숭이 및 사람 간세포와 배양시킨 후 대사체를 확인한 결과, 사람 및 랫드에서 M2, 원숭이에서 M3, M4, M5, M6가 미량 검출되었으나, 개에서는 전혀 대사되지 않음.
- JTZ-951 대사에 관여하는 CYP 효소를 탐색한 결과, JTZ-951는 CYP2C8, 2C9 및 3A4에 의해 대사되어 M2가 형성됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드, 개, 원숭이에 ^{14}C-JTZ-951를 경구투여한 후 방사능을 측정한 결과, 랫드의 경우 투여 후 168시간 내에 투여 방사능의 30.1% 및 64.3%가 소변 및 변으로 배설됨.
  - 개의 경우 168시간 내에 투여 방사능의 8.5% 및 87.6%가, 원숭이의 경우 45.6% 및 49.9%가 소변 및 변으로 배설됨
- 담관루(bile duct pistula) 랫드에 ^{14}C-JTZ-951를 경구투여 후 48시간 내에 투여 방사능의 70.0%, 15.5% 및 10.7%가 각각 담즙, 소변 및 변으로 배설됨.
  - 담관루(bile duct pistula) 랫드에 ^{14}C-JTZ-951를 경구투여 후 24시간 동안의 담즙을 랫드 십이지장내 재투여하고 담즙, 소변 및 변의 방사능을 측정한 결과, 48시간 내에 투여 방사능의 53.9% 및 10.5%가 담즙 및 소변으로 배설됨을 확인함으로써 JTZ-951는 재흡수되는 것으로 사료됨.
- ^{14}C-JTZ-951 1mg/kg를 비금식 분만 후 10일째되는 랫드에 투여한 결과, 방사능은 유즙으로 이행하여 투여 후 1시간 이후에는 모든 시점에서 혈장보다 높은 값을 나타냄.
  - 유즙 중 방사능의 AUC_{inf}는 혈장의 약 7배로 나타남.

5.4.5. 상호작용 (신약만 해당)

- JTZ-951은 CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 및 3A4/5의 활성을 저해하지 않았으며, JTZ-951 100 μmol/L 첨가함으로써 CYP2B6, 2C8 및 2C9의 활성은 약간 저해되었고, 각각의 활성 잔존율은 75.3%, 54.4% 및 83.4%으로 나타남. 또한 JTZ-951은 어떤 isozyme에서도 시간 의존적 저해를 나타내지 않음.
- JTZ-951은 CYP1A2 및 3A4의 mRNA을 유도하지 않음.

- 수송체 기질 평가
  - JTZ-951은 BCRP의 기질이며, MDR1의 기질은 아닌 것으로 관찰됨.
  - (신장)JTZ-951은 hOAT3, hOCT2, MATE1 및 MATE2-K 발현 세포에 대한 ^{14}C-JTZ-951의 흡수에서는 대조군 대비 뚜렷한 차이가 관찰되지 않아, JTZ-951은 hOAT3, hOCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질이 아닌 것으로 생각됨.
  - (간)JTZ-951은 OATP1B1 및 OATP1B3 발현 세포에 대한 ^{14}C-JTZ-951의 흡수에서도 대조군 대비 뚜렷한 차이가 관찰되지 않아, JTZ-951은 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아닌 것으로 생각됨.
- 수송체 저해능 평가
  - JTZ-951은 MDR1, hOCT2, MATE1, MATE2-K 및 OATP1B3에 대하여 저해작용을 나타내지 않았지만, BCRP, OATP1B1, **hOAT1** 및 **hOAT3**에 대하여 각각 43.2, 30.0, **0.956 및 1.67 μmol/L**의 IC_{50} 값에서 저해작용을 나타냄.

5.4.6. 기타 약동학시험

- 각종 혈액투석막에 의한 JTZ-951의 청소율을 평가하고자 사람 혈장에 JTZ-951를 첨가하고 투석을 실시한 결과(최대 120분), JTZ-951의 혈장 중 잔존율은 PS가 95.0%~97.0%, CTA는 98.5%~100%, PES는 94.9%~98.6%였고, JTZ-951의 혈장 중 농도는 투석 개시 시와 투석 종료 시에 거의 변함이 없었으며, JTZ-951의 투석청소율은 PS가 3.02%~5.03%, CTA는 0.361%~1.92%, PES는 3.02%~5.12%로 낮은 값을 나타냄으로써 어떤 막으로도 거의 제거되지 않음을 확인함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- JTZ-951 및 대사체 (R)-M2는 HIF-PH에 대해 최대 27nmol/L의 IC_{50} 값을 가지며 두 화합물 모두 유사한 수준의 저해활성을 갖는 것으로 관찰됨.
- 생체 내에서 JTZ-951의 효과는 정상 및 신성빈혈 동물 모델을 대상으로 평가되었으며, 랫드 3mg/kg에서 EPO mRNA 발현 및 혈장내 농도를 유의하게 증가시키는 것으로 관찰됨.
  - 랫드 3mg/kg 노출(C_{max} 1.838 μg/mL, AUC_{0-24} 5.910 μg·h/mL) 대비 신청 사람 최고 용량 1일 8mg 노출(C_{max} 1.155 μg/mL, AUC_{0-24} 10.302 μg·h/mL)은 C_{max} 기준 63% AUC 기준 174%에 해당되어 임상에서 JTZ-951의 효과가 발현될 것으로 예상됨.
- 신성빈혈 동물 모델을 대상으로 적혈구 조혈에 대한 JTZ-951의 반복투여 효과를 평가한 결과, 1mg/kg부터 용량 의존적으로 Hb 농도를 유의하게 증가시키며, 철 매개변수 관련 평가에서도 활성 대조군 rHuEPO과 비교하여 철 이용능을 저하시키지 않으면서 적혈구 조혈 항진작용을 나타냄.
- 안전성 약리시험에서 JTZ-951은 중추신경계(랫드 3, 10 및 30mg/kg) 및 호흡기계(개 1, 3 및 10mg/kg)에 영향을 미치지 않았으며, 심혈관계에 대한 검토에서 JTZ-951은 hERG 전류(10, 30 및 100 μmol/L) 및 개(1, 3 및 10mg/kg)의 심전도에 영향을 미치지 않았음.
  - 다만 non-GLP 랫드를 이용한 심혈관계 평가에서 30mg/kg에서 일과성 수축기 혈압 저하 및 심박수 증가가 관찰되었으나, 랫드 30mg/kg 노출 기준 임상 8mg의 C_{max}(1.1547 μg/mL)는 43배의 안전역을 가짐으로써 임상에서의 안전성에 우려사항은 예상되지 않음.
- JTZ-951의 경구투여 생체이용률은 랫드, 개 및 원숭이에서 각각 랫드 및 개 74.5, 39.4 및 41.7%를 나타내었으며, 원숭이의 경우 45.6% 및 49.9%가 각각 소변 및 변으로 배설되며, 식이영향 평가에서 금식군에서 약물의 노출이 상대적으로 높게 나타남.
- JTZ-951의 사람 혈장단백결합율은 99.5%로 높게 나타났으며, 혈구이행률은 낮고, 임신 및 수유 랫드를 이용한 분포시험에서 JTZ-951은 모유로 이동되며 태자의 조직 및 혈장에서 검출됨.
- 사람 간 마이크로솜을 이용한 대사효소 확인 시험에서 JTZ-951은 주로 CYP2C8, 2C9 및 3A4에 의해 대사되어 M2가 형성되는 것으로 나타남.

- JTZ-951은 BCRP의 기질이므로 BCRP 저해제 병용투여시 약물상호작용 가능성이 있음.
  ⇒따라서 BCRP 저해제와의 병용시 이 약과의 상호작용 평가 여부가 임상에서 검토되어야 함. 사용상의 주의사항 '상호작용' 항에 BCRP 저해제 라파티닙과 병용시 JTZ-951의 노출은 큰 영향을 받지 않는 것으로 확인됨.
- JTZ-951은 hOAT1 및 hOAT3에 대하여 각각 0.956 및 1.67 μmol/L의 IC_{50} 값에서 저해작용을 나타내며, 해당 농도는 임상 최고 용량 8mg 노출(C_{max} 1.155 μg/mL) 범위에 포함되므로 OAT1 및 OAT3 기질과 병용시 상호작용 가능성이 있을 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(일본)
- 가교시험 국내 임상시험 실시기관 수행 (임상정책과 실태조사 실시)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총22건(제1상 10건(일본2건, 미국8건), 제2a상 2건(일본), 2b상 3건(일본), 제3상 6건(일본), 국내가교 1건)

건강한 성인 대상

일본

시험 약명	계획서 번호	시험보고서 첨부한 장소	시험의 목적	시험디자인 및 대조의 종류	투여량 투여방법 투여경로	투여 대상자수		대상	투여기간
단회 및 반복투여 시험	MBX1-1	5.3.3.1-1	안전성 및 약물동태검토	무작위 배정 단일 눈가림 위약 대조	JTZ-951 : 1, 5, 15, 50, 100, 200 mg, 위약 공복 시 단회 경구 투여	42명	JTZ-951 : 36명 위약 : 6명	건강한 성인 남성	단회
					JTZ-951 : 100 mg, 위약 식후 단회 경구 투여	7명	JTZ-951 : 6명 위약 : 1명		단회
					JTZ-951 : 25, 50, 100 mg, 위약 1일 1회 조식 전 경구 투여	36명	JTZ-951 : 27명 위약 : 9명		7일간

미국

시험 약명	계획서 번호	시험 보고서 첨부한 장소	시험 목적	시험 디자인 및 대조의 종류	투여량 투여방법 투여경로	투여 대상자 수		대상	투여기간
단회 투여 시험	AZ951-U-[redacted]-001	5.3.3.1-2	안전성 및 약물동태의 검토	무작위 배정 이중 눈가림 위약 대조	JTZ-951: 5, 15, 50, 100, 200, 300,400 mg, 위약 공복 시 단회 경구투여	49명	JTZ-951: 42명 위약: 7 명	건강한 성인남녀	단회
반복 투여 및 약물 상호 작용 시험	AZ951-U-[redacted]-003	5.3.3.1-3	안전성, 약물동태 및 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4의 효소활성에 대한 영향 검토	무작위 배정 단일 눈가림 위약 대조	JTZ -951: 25, 50mg, 위약 CYP 프로브 기질: 카페인 200 mg, 플루타미드 500 mg, 오메프라졸 20 mg, 덱스트롤판 30mg, 미다졸람 3 mg JTZ-951 투여 시작 3일전에 CYP 프로브 기질 칵테일을 조식 전 단회 경구 투여, JTZ-951을 1일 1회 조식 전 14일 경구 투여, JTZ-951 투여 시작 후 15일째의 조식 전 JTZ-951과 CYP 프로브기질 칵테일을 병용 투여 JTZ-951 투여 개시 후 16 일째의 조식 전 JTZ-951을 단회 경구 투여	26명	JTZ-951: 20명 위약: 6 명	건강한 성인남녀	16일간
					JTZ-951: 100mg, 위약 1 일 1 회 조식 전 경구 투여	13명	JTZ-951: 10명 위약: 3 명	건강한 성인남녀	14일간
QT / QTc 평가 시험	AZ951-U-[redacted]-011	5.3.4.1-1	심실의 재분극에 미치는 영향 검토	무작위 배정 이중 눈가림 위약 및 활성대조 교차시험 (목시플록사신은 공개)	JTZ-951 20 mg/JTZ-951 150 mg/위약/ 목시플록사신 400 mg (모두 공복시 단회 경구 투여)	54명	JTZ-951: 53명	건강한 성인남녀	단회

약물 상호작용 시험	AZ951 ■12 -002	5.3.3.4 -1	세벨라머 탄산염과 병용투여시 JTZ-951의 상대적 경구에 대한 생물학적 이용 가능성의 검토	투약위 배정 공개 교차시험	JTZ-951 25 mg 단독 투여 / JTZ-951 25 mg과 세벨라머 탄산염2400mg을 동시투여 / 세벨라머 탄산염 2400 mg 투여 3시간 후에 JTZ-951 25 mg을 투여 / 세벨라머 탄산염 2400 mg 투여 1시간 전에 JTZ-951 25 mg을 투여 (모두 경구 투여, JTZ-951 투여시 공복)	12 명		건강한 성인 남성	단회

(업체 요청으로 비공개)

CKD 환자 대상 / 일본

시험 약명	계획서 번호	시험보고서 첨부한 장소	시험의 목적	시험 디자인 및 대조의 종류			투여량 투여방법 투여경로	투여 대상자 수		대상	투여기간
빈혈 개선 시험	MBA2 -2	5.3.5.2-1	유효성 및 안전성의 탐색적 검토	단일 눈가림 개체 내 증량			JTZ-951: 1 mg→3 mg→5 mg 1 일 1 회 식사 전에 경구 투여 (검증투여)	22 명		보존기 CKD환자	6 주간
빈혈개선 /전환 /유지시험	MBA3-1	5.3.5.1-1	용량 반응성, 안전성 및 유지용량의 검토	ESA 치료를 받고 있지 않은 환자	초기 투여기	투약위 배정 이중 눈가림 위약 대조 병행군간 비교	JTZ-951: 2, 4, 6 mg, 위약 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	94명	JTZ-951: 71 명 위약: 23 명	보존기 CKD환자	6 주간
					계속 투여기	공개 개체 내 용량 조절	JTZ-951: 시작 복용량 2 mg 또는 4 mg, 용량 범위 2 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	77명	JTZ-951 시작군: 54명 위약 시작군: 23명		24 주간
				ESA 치료 환자	초기 투여기	투약위 배정 이중 눈가림 위약 대조 병행군간 비교	JTZ-951: 2, 4, 6 mg, 위약 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	106명	JTZ-951: 80명 위약: 26 명		6 주간
					계속 투여기	공개 개체 내 용량 조절	JTZ-951: 시작 복용량 2 mg 또는 4 mg, 용량 범위 2 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	90명	JTZ- 951 시작군: 67명 위약 시작군: 23명		24 주간
비교시험 (빈혈개선 /전환 /유지)	MBA4-4	5.3.5.1-2	효과 (다베포에틴 알파와의 비열등성 검증) 및 안전성 검토	투약위 배정 이중 눈가림 개체 내 용량 조절 활성 대조 병행군간 비교			JTZ-951: 초기 용량 2 mg, 유지용량 1 mg~8 mg, 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여 다베포에틴 알파: 초기 용량 및 유지용량 15 μg~180 μg, 2 주 또는 4 주에 1 회 피하 투여	216명	JTZ-951: 107명 다베포에틴알파: 109명	보존기 CKD환자	24 주간
장기 투여 시험	MBA4-1	5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1	장기 투여시의 안전성 및 유효성 검토	공개 개체 내 용량 조절			JTZ-951: 초기 용량 2mg, 유지용량 1 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	132 명		보존기 CKD환자	52 주간

CKD: 만성신장질환, ESA: 적혈구 조혈 자극인자제제, *1: 24 주까지의 데이터

PD 환자 대상 / 일본

시험 약명	계획서 번호	시험 보고서 첨부한 장소	시험의 목적	시험 디자인 및 대조의 종류	투여량 투여 방법 투여 경로	투여 대상자수	대상	투여기간
일반 임상 시험	MBA4-3	5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1	유효성 및 안전성 검토	공개 개체 내 용량 조절	JTZ-951: 초기 용량 2mg, 유지용량 1 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	42 명	PD 환자	52주간

PD: 복막투석, *1: 24 주까지의 데이터

H D 환자 대상 / 일본

시험 약명	계획서 번호	시험 보고서 첨부한 장소	시험의 목적	시험 디자인 및 대조의 종류		투여량 투여 방법 투여 경로	투여 대상자 수	대상	투여기간
임상 약리 시험	MBX1-2	5.3.3.2- 1	약물 동태 및 안전성의 검토	공개 비비교		JTZ-951: 15 mg 공복 시 단회 경구 투여	6 명	HD 환자	단회
빈혈 개선 시험	MBA2-1	5.3.5.2-2	유효성 및 안전성의 탐색적 검토	투약위 배정 단일 눈가림 검증형 병행군		JTZ-951: 1 mg, 1 mg→3 mg, 1 mg→3 mg→5mg 1 일 1 회 조식 전 경구 투여(검증 투여)	40 명	HD 환자	8 주간
빈혈 개선 /유지 시험	MBA3-2	5.3.5.2-3	용량 반응성, 안전성 및 유지용량의 검토	초기 투여기	투약위 배정 이중 눈가림 비비교 병행군간 비교	JTZ-951: 2,4,6 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	71 명	HD 환자	6 주간
				계속 투여기	공개 개체 내 용량 조절	JTZ-951: 시작 용량 2 mg 또는 4 mg, 용량 범위 2 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	50 명		24 주간

		전환 /유지 시험	MBA3-3	5.3.5.1-3	용량 반응성, 안전성 및 유지 용량의 검토	초기 투여기	부작위 배정 이중 눈가림 위약 대조 병행군간 비교	JTZ-951: 2, 4, 6 mg, 위약 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	85명	JTZ-951: 63 명 위약: 22 명	HD 환자	6 주간
						계속 투여기	공개 개체 내 용량 조절	JTZ-951: 시작 복용량 2 mg 또는 4 mg, 용량 범위 2 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	63명	JTZ-951시작군: 47명 위약 시작군: 16명		24 주간
		비교시험 (전환/유지)	MBA4-5	5.3.5.1-4	유효성(다베포에틴알파와의 비열등성 검증) 및 안전성의 검토	부작위 배정 이중 눈가림 개체 내 용량조절 활성 대조 병행군간 비교		JTZ-951: 초기용량 4 mg, 유지용량 1 mg~8 mg, 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여 다베포에틴 알파: 초기 용량 10 μg~40 μg, 유지용량 5 μg~60 μg, 주 1 회 정맥 투여	173명	JTZ- 951: 87 명 다베포에틴 알파: 86 명	HD 환자	24주간
		빈혈개선 /유지 시험	MBA4-6	5.3.5.2-4	유효성 및 안전성의 검토	공개 개체 내 용량 조절		JTZ-951: 초기용량 4 mg, 유지용량 1 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	34 명		HD 환자	24 주간
		장기투여 시험	MBA4 -2	5.3.5.2-5	장기 투여시의 안전성 및 유효성의 검토	공개 개체 내 용량 조절		JTZ-951: 초기용량 4 mg, 유지용량 1 mg~8 mg 1 일 1 회 식전 또는 취침 전 경구 투여	136 명		HD 환자	52주간
	HD: 유지 혈액 투석, ESA: 적혈구 조혈 자극인자제제											
	미국	반복 투여 시험	AZ951 -U[redacted] -004	5.3.3.2-2	안전성, 약물동태 및 약력학적 작용의 검토	부작위 배정 단일 눈가림 위약 대조		JTZ-951: 2, 5, 10, 15mg, 위약 1 일 1 회 조식 전 15일간 경구투여	29명	JTZ-951: 22명 위약: 7명	HD 환자	15 일간
		임상 약리 시험	AZ951 -U[redacted] -005	5.3.3.4-2	JTZ-951의 약물동태에 대한 혈액 투석의 영향 검토	공개		Day 1의 혈액 투석 시작 120분 전에 JTZ-951 5 mg 단회 투여 Day 8 혈액 투석 종료 120분 후에 JTZ -951 5 mg 단회 투여 (모두 경구 투여, JTZ-951 투여시 공복)	6 명		HD 환자	단회
		약물 상호 작용 시험	AZ951 -U[redacted] -009	5.3.3.4-3	JTZ-951의 약물동태에 대한 유방암 내성 단백질 저해 작용을 갖는 라파티닙의 영향 검토	공개		Day 1에 JTZ-951 5 mg 단독 투여 Day 5 라파티닙 250 mg의 투여 1시간 후에 JTZ-951 5 mg을 투여 (모두 경구 투여, JTZ-951 투여시 공복)	12 명		HD 환자	단회
		질량수지 시험	AZ951-U-[redacted]010	5.3.3.2-3	JTZ-951의배설 경로 및 배설율 검토	공개		JTZ -951: 10 mg (100 μCi의 ^{14}C-JTZ-951을 포함) 공복시 단회 경구 투여	6 명		HD 환자	단회
	(업체 요청으로 비공개)											
	국 내 가교	비교시험 (전환/ 유지)	JWP-JTZ -301	--	유효성 (다베포에틴 알파와의 비열등성 검증) 및 안전성의 검토	부작위 배정 공개 개체 내 용량 조절 활성 대조 병행군간 비교		JTZ-951: 초기 용량 4 mg, 유지용량 1 mg~8 mg, 1일 1회 식전 또는 취침 전 경구투여 다베포에틴 알파: 초기 용량 10 μg~40 μg, 유지용량 5 μg~180 μg, 주 1 회 정맥 주사 투여	156명 (배정은 1:1)		HD 환자	24주간

6.3. 생물약제학시험

• 시판 제형

- 1상에서는 나정, 2상이후에는 필름코팅정임. 후기 제2b 및 제3상에서 사용한 주요 조성과 시판제형 동일함. 식별을 위해 3상시험 이후에 할선을 넣음.

생물학적 동등성 개요

용출시험은 용출시험 제1액 (pH1.2) 희석한 McIlvaine 완충액(pH[redacted]), 일국 용출시험 제2액 (pH6.8) 및 물을 시험액으로 하여 실시하였다. (업체 요청으로 비공개)

표 10 다른 함량의 제제사이(1mg 정제, 2mg 정제 및 4mg 정제)의 처방

내역		제III상 임상시험용 제제					
		1mg 정제		2mg 정제		4mg 정제	
배합 목적	성분명	배합량 (mg/정)	비율 (%)	배합량 (mg/정)	비율 (%)	배합량 (mg/정)	비율 (%)
유효 성분	JTZ-951	[redacted]					
[redacted]	D-만니톨	[redacted]					
[redacted]	저치환도 히드록시 프로필셀룰로오스	[redacted]					
[redacted]	히프로멜로스	[redacted]					
[redacted]	스테아린산 마그네슘	[redacted]					
소계		[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted]	-

표 11 다른 함량의 제제간(1mg 정제, 2mg 정제 및 4mg 정제)의 처방 변경수준

처방 변경의 정도	1mg 정제 대 2mg 정제	1mg 정제 대 4mg 정제	2mg 정제 대 4mg 정제
내역에서 변경한 성분의 함유율 차이의 절대값의 합	[redacted]		
변경수준	[redacted]		

표 12 1mg 정제에 대한 2mg 정제 및 4mg 정제(제III상 임상시험용 제제)의 용출거동 동등성 판정 결과

시험액*1	항목	판정 기준	시험 결과	판정 결과
pH1.2	평균 용출률	시험제제가 [redacted]분 이내에 평균 [redacted]%이상 용출하거나 또는 [redacted]분에서 시험제제의 평균 용출률이 표준제제의 평균 용출률 ±[redacted]%의 범위내에 있다.	15 분의 평균 용출률 표준제제(1mg 정제) [redacted]% 시험제제(2mg 정제) [redacted]% 시험제제(4mg 정제) [redacted]%	[redacted]
[redacted]			15 분의 평균 용출률 표준제제(1mg 정제) [redacted]% 시험제제(2mg 정제) [redacted]% 시험제제(4mg 정제) [redacted]%	[redacted]
pH6.8			15 분의 평균 용출률 표준제제(1mg 정제) [redacted]% 시험제제(2mg 정제) [redacted]% 시험제제(4mg 정제) [redacted]%	[redacted]
물			15 분의 평균 용출률 표준제제(1mg 정제) [redacted]% 시험제제(2mg 정제) [redacted]% 시험제제(4mg 정제) [redacted]%	[redacted]

* 1: 패들법, 50회전의 용출시험에서 30 분 이내에 표준제제, 시험제제 모두 85 %이상 용출했으므로 패들법, 100 회전의 용출시험을 생략하였다.

=> pH1.2, pH[redacted], pH6.8, 물에서([redacted]rpm), [redacted]분 이내에 [redacted]%이상 용출함(업체 요청으로 비공개)

6.4. 임상약리시험

- PK 및 초기 내약성을 평가하기 위한 시험을 수행하였다.

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

- ADME

	주요결과
A	- 1-200mg 단회 투여시 Tmax(median) 0.5-2.5h, 반감기 7.6-9.1h - 1-200mg 범위내에서 용량 비례성 확인

표 3 공복시 단회투여 시 JTZ-951의 약물동태 지표
(MBX1-1시험, 제1부, 약물동태분석 대상집단)

투여조건	공복시					
투여량	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
대상자수	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.50-	1.000 (0.50-1.50)	1.250 (0.50-1.50)	1.500 (1.00-3.00)	2.500 (1.00 -	1.500 (0.50 -
C_{max} (ng/mL)	156.8 ± 34.77	721.3 ± 127.3	2270 ± 563.8	7407 ± 939.8	11340 ± 1460	23480 ± 7647
$t_{1/2}$ (hr)	8.354 ± 1.941	8.671 ± 0.767	8.228 ± 0.768	9.067 ± 1.741	8.365 ± 0.651	7.676 ± 0.511
AUC_{last} (ng ·	801.3 ± 266.2	4166.5 ± 1447.8	11492.1 ± 1696.1	36997.4 ±	59257.9 ±	111384.9 ±
AUC_{inf} (ng ·	823.1 ± 262.2	4233.9 ± 1492.6	11606.1 ± 1721.0	37570.1 ±	59787.7 ±	111901.8 ±
CL_F (L/hr)	1.344 ± 0.506	1.330 ± 0.538	1.317 ± 0.203	1.418 ± 0.388	1.746 ± 0.380	1.845 ± 0.348
V_z_F (L)	15.27 ± 3.24	16.55 ± 6.71	15.52 ± 1.78	18.18 ± 4.63	20.92 ± 4.11	20.51 ± 4.58

평균±표준편차

- Food effect(fed/fasted)
  100mg 식후 투여/공복 비교 AUC26% 감소, Cmax 47% 감소

표 5 공복시 및 식후 단회투여한 경우의 JTZ-951의 약물동태 지표
(MBX1-1 시험 제 1 부, 약물동태 분석대상 집단)

투여조건	공복시	식후
대상자수	6	6
t_{max}*1(hr)	2.500 (1.00 - 3.00)	3.000 (0.50 - 4.00)
C_{max}(ng/mL)	11340 ± 1460	6092 ± 1481
$t_{1/2}$(hr)	8.365 ± 0.651	7.765 ± 0.771
AUC_{last}(ng · hr/mL)	59257.9 ± 13752.2	43986.0 ± 11985.8
AUC_{inf}(ng · hr/mL)	59787.7 ± 13981.5	44359.4 ± 3079.9
CL_F (L/hr)	1.746 ± 0.380	2.370 ± 0.524
V_z_F (L)	20.92 ± 4.11	26.58 ± 6.28

평균±표준편차
*1 : 중앙값(최소값-최대값)
투여량 : 100 mg

<table>
<tr><td></td><td>- 요중배설(공복, 단회투여시)
표 7 JTZ-951의누적 요중 배설율 및 신장 클리어런스
(MBX1-1 시험 제 1 부, 약물동태 분석대상 집단)

<table>
<tr><td>투여조건</td><td colspan="6">공복시</td><td>식후</td></tr>
<tr><td>투여량</td><td>1 mg</td><td>5 mg</td><td>15 mg</td><td>50 mg</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td>대상자수</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>fe_{total} (%)</td><td>26.79 ± 10.60</td><td>34.26 ± 18.97</td><td>39.95 ± 17.74</td><td>61.03 ± 17.20</td><td>52.25 ± 12.50</td><td>54.55 ± 13.66</td><td>47.26 ± 7.23</td></tr>
<tr><td>CL_r (L/hr)</td><td>0.395 ± 0.277</td><td>0.527 ± 0.466</td><td>0.535 ± 0.294</td><td>0.877 ± 0.376</td><td>0.913 ± 0.286</td><td>1.017 ± 0.340</td><td>1.147 ± 0.389</td></tr>
</table>
평균±표준편차</td></tr>
<tr><td>D</td><td>2.7.2.2.1.1.1 In vitro 단백질 결합
JTZ-951을 1~100μg/mL의 농도 범위 에서 사람의 혈장에 첨가했을 때의 단백질 결합율은 99.1%~99.5%였다. JTZ-951을 1 및 10μg/mL의 농도 범위에서 4% 사람 혈장 중 알부민 및 0.07% α1-산성 당 단백질 에 첨가했을 때, 사람 혈장 중 알부민에 대한 결합율이 α1-산성당 단백질보다 높았 다는 점으로 보아, 알부민이 JTZ-951의 사람 혈장 단백질 결합의 주요 성분인 것으로 보인다.

2.7.2.2.1.1.2 In vitro 혈구 이행
1~100μg/mL의 농도 범위 내 에서 JTZ-951 사람의 혈구이행율은 2.5%~3.3%, 전혈/혈장중 농도 비는 0.56~0.57였다.</td></tr>
<tr><td>M</td><td>2.7.2.2.1.2.1 간 마이크로솜 에서의 대사
JTZ-951은 간 마이크로솜 안에서 대사가 이뤄지기 힘들고 사람 및 랫트에서 M2(벤질위의수산화체)가 소량 생성되었으며 M1(페닐에틸기의 벤젠핵수산화체)도 검출되었다. 원숭이에서는 소량의 M2 및 M6(N-카르보닐글리신부 이외의 산화체)가 생성 되었다. 한편, 개에서는 전혀 대사되지 않았다

2.7.2.2.1.2.2 간세포에서의 대사
JTZ-951은 간세포 내에서 대사가 이뤄지기 힘들고 사람과 랫트에게서 소량의 M2가 생성되었다. 또한 사람에게서는 M3(수산화체의 황산접합체)도 소량 검출되었다. 원숭이에게서는 M3, M4 (글루코오스 접합체), M5 (글루코오스접합체) 및 M6가 소량 생성되었다. 한편, 개에게서는 전혀 대사되지 않았다.

2.7.2.2.1.2.3 CYP 발현계 효소 에서의 대사
14C-JTZ-951는 CYP2C8, 2C9 및 3A4에 의해 대사 되어 M2가 생성되었다. 한편, 그 밖의 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A5는 대사되지 않았다

2.7.2.2.1.2.4 CYP 억제제 의 영향
사람간 마이크로솜에서의 JTZ-951의 대사 및 M2의 생성은 CYP2C8 억제제인 퀘르세틴 및 CYP2C9 억제제인 설파페나졸에 의해 현저히 억제되었다. 또한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸에 의해서도 억제 가 관찰되었다. 이상의 결과와 사람 CYP발현계효소를 이용한 대사시험 결과를 통해 JTZ-951의 산화적 대사 에 는 주로 CYP2C8 및 2C9가 기여하고 CYP3A4도 관여하는 것으로 보인다

2.7.2.2.1.2.5 JTZ-951의 추정대사경로
JTZ-951의 랫트, 원숭이, 사람에게서 대사되는 추정경로를 그림 2에 나타내었다. JTZ-951은 페닐에틸 기의 벤젠핵이 수산화되어 M1으로으로, 벤 질 위 가 수산화 되어 M2로, 그리고 M1 또는 M2가 황산 접합 되어 M3로 대사되었다. 또한 JTZ-951은 글루코 오 스 접합 을 통해 M4로로, 글루쿠론산 접합 을 통해 M5로 대사되었다. 원숭이는 N-카르보닐 글리신부 이외가 산화된 M6으로도 대사되었
다.
2.7.2.2.1.2.6 In vitro CYP 억제시험
사람 간 마이크로솜을 이용한 CYP 억제시험에서 JTZ-951은 CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 및 3A4/5의 활성을 억제하지 않았다. JTZ-951을 100 μmol/L의 농도로 첨가함으로써 CYP2B6, 2C8 및 2C9의 활성은 약간 억제되었고, 각각의 활성 잔존율은 75.3%, 54.4% 및 83.4%였다. 또한 JTZ-951는 어떠한 분자종에서도 시간 의존적인 억제가 나타나지 않았다</td></tr>
</table>

	2.7.2.2.1.2.7 In vitro CYP 유도시험 JTZ-951의 농도에 의존하는 CYP1A2 및 3A4의 mRNA 발현 감소가 관찰되었다. 이러한 변화는 JTZ-951의 약리 작용에 의해 HIF가 안정화되어 발생한 것으로 보인다 2.7.2.2.1.4 기타 시험 2.7.2.2.1.4.1 JTZ-951의 소형화 혈액투석막에 의한 제거 JTZ-951(최종 농도농도: 0.1, 1 및 10μg /mL)을 사람의 혈장에 첨가하고, 각종 소형 혈액투석막 (폴리설폰[PS], 셀룰로오스 트리아세테이트[CTA] 및 폴리에테르설폰[PES])을 이용하여 120 분간 투석을 진행하고 JTZ-951의 혈장 중 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 측정하여 JTZ-951의 혈장중 잔존율을 산출했다. JTZ-951의 혈장 중 잔존율은 PS에서 95.0%~97.0%, CTA에서 98.5%~100%, PES에서 94.9%~98.6%이며이며, JTZ-951의 혈장중 농도는 투석 시작 시와 투석 종료시에 거의 변하지 않았다않았다. JTZ-951는 어느 막에서도 거의 제거되지 않는다.
E	- 건강성인에게 JTZ-951을 투여한 경우에 적어도 투여량의 26.79%~61.03%가 미변화체로서 소변을 통해 배설 - Mass balance 시험결과 (HD 환자에게 14C-JTZ-951을 투여) 방사능 투여량의 10.9%가 소변을 통해, 77.1%가 대변을 통해 배설

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- HD 환자 : JTZ-951 15 mg으로 단회 투여한 경우 JTZ-951의 AUCinf는 건강한 성인에 비해 HD 환자에게서 약 1.7배 높았다. JTZ-951의 t1/2은 건강한 성인(8.2hr)에 비해 HD 환자(11.3hr)의 경우에 더 길었다. JTZ-951의 CL_F는 건강한 성인(1.317 L/hr)에 비해 HD 환자(0.820 L/hr)의 경우 더 낮았다. HD 환자의 신장 기능의 감소에 따른 청소율 감소가 HD 환자와 건강한 성인의 약동학 차이의 주요한 요인으로 보인다.
- 병력, 성별, 체중 영향 : PPK 분석에 의한 검토 결과, JTZ-951의 CL/F와 V/F에 영향을 미치는 공변량으로 확인되었으나, 그 영향의 정도는 적어 JTZ-951의 약동학에 임상적으로 유의한 영향은 미치지 않으리라 판단된다.
- 연령 : PPK 분석 결과, 연령(데이터 범위: 23 ~ 91 세)은 유의미한 영향을 미치지 않았다.
- 인종 : 일본인이 서양인보다 Cmax는 유사한 수준이었지만, AUC가 약 1.6배 컸다.
- 간기능장애 : 간 기능 장애 환자를 대상으로 한 본제의 임상약리시험은 실시하지 않았다. 후기 제2상 임상시험 및 제3상 임상시험에서는 간에 중증의 합병증을 동반한 환자는 등록 대상에서 제외했다. JTZ-951의 PPK 분석에 의한 검토 결과 간기능 검사치(대상자 기저치)가 ALT 3.0 ~ 75.0 IU/L, AST 2.0 ~ 79.0 U/L, γ-GTP 4.0 ~ 304.0 IU/L 범위 내에서 JTZ-951의 약동학에 대한 ALT, AST 및 γ-GTP의 영향은 확인되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식사 : 100 mg으로 식후 경구 투여한 경우, 공복 시와 비교하여 tmax(공복시: 2.5hr, 식후: 3.0hr) 및 t1/2(공복시: 8.4hr, 식후: 7.8hr)에 분명한 차이는 없었지만, JTZ-951의 Cmax는 47% 감소되었고 AUCinf는 26% 감소되었다.
- 혈액투석 : HD 환자를 대상으로 JTZ-951 5 mg을 혈액 투석 시작 120 분(Day1) 또는 혈액 투석 종료 120분 후(Day8)에 각각 단회 투여했다. Day 1에 혈액 투석에 의해 투석 여과액 안에서 제거된 JTZ-951은 투여량의 6.74%에 불과했다는 점, 또한 Day 1과 Day 8에 JTZ-951의 혈장중 농도 추이에 명확한 차이가 없다는 점으로 미루어 혈액 투석이 JTZ-951의 약동학에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 보인다(AZ951-U-[redacted]-005 시험). 또한 JTZ-951은 혈액 투석막(PS, CTA 및 PES)에서 거의 제거되지 않았다 (업체 요청으로 비공개)
- 약물-약물 상호작용(DDI) : JTZ-951과 CYP 효소를 억제 혹은 유도하는 약물을 병용했을 경우에도 JTZ-951의 약동학이 영향을 받을 가능성은 낮을 것으로 보였다. 신장 기능이 감소된 CKD 환자(HD 환자, PD 환자 및 보존기 CKD 환자)에서는 신장이 JTZ-951의 배출에 기여하는 정도가 적기 때문에 hOAT1가 억제돼 JTZ-951의 약동학이 영향을 받을 가능성은 크지 않다. BCRP 억제작용이 있는 라파티닙을 JTZ-951과 병용했을 경우, JTZ-951의 Cmax가 28.5%, AUCinf가 32.1%로 미미하게 증가했다. JTZ-951 단독투여 대비 JTZ-951과 세벨라머탄산염을 동시 투여한 경우 JTZ-951의 Cmax가 53%, AUCinf가 45% 경미하게 감소했다. 그러나 본제의 단독투여와 비교하여 세벨라머탄산염의 투여 1 시간

전 또는 3 시간 후에 본제를 투여한 경우 JTZ-951의 Cmax 및 AUCinf의 기하 평균 비율은 0.80 ~ 0.94 였으므로, 본제와 세벨라머탄산염의 투여 사이에 적절한 간격을 두고 투여함. JTZ-951이 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4/5를 억제하고 약물상호작용을 일으킬 가능성은 낮다. JTZ-951이 BCRP, OATP1B1, hOAT1와 같은 수송체단백(transporter)를 억제함으로써 기타 병용약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성은 낮다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT / QTc 평가 시험 : 건강성인 남녀를 대상으로 이중 눈가림하에 4기 교차시험을 통해 임상 투여량으로 20 mg 또는 그것을 충분히 상회하는 투여량으로써 150 mg 본제, 목시플록사신 400 mg, 위약을 각각 공복시에 단회 경구 투여했을 때 심실 재분극 및 기타 심전도 지표에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
- 약력학적 작용

- EPO : Day 1 및 Day 7 EPO는 JTZ-951 투여군에서는 모든 투여량군에서 증가하여 투여 8 시간 후에 Emax에 도달했다. EPO는 Emax에 도달한 이후 반복 25 mg 군에서는 Day 8(투여 종료 24 시간 후)에, 반복 50 mg 군에서는 Day 9 (투여 종료 48 시간 후)에, Day 1의 투여 전 값까지 감소했다. EPO의 Emax및 AUCtau는 투여량비 이상의 증가를 나타내었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 주요 임상시험 총 9건 : 제2b상 3건, 제3상 6건, 국내 가교 3상 1건

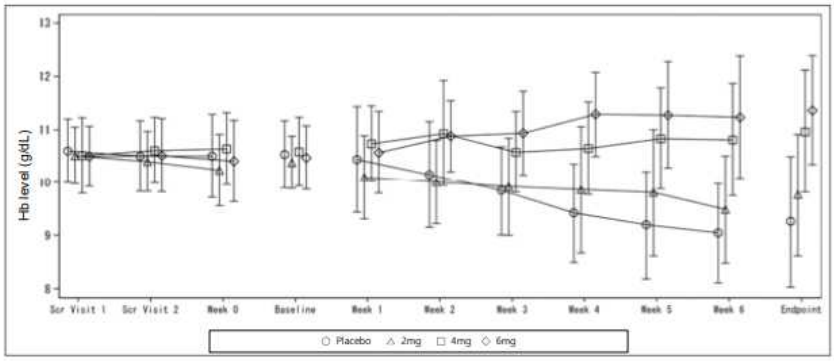
- 9건의 임상시험(일본 수행)에서 고정용량을 투여한 초기투여기(4~6주) 동안의 Hb 증가(빈혈 개선) 효과, ESA에서 전환 후 Hb 유지 효과(전환 효과), Hb 농도에 따라 투여량을 조절한 유지투여기(24~52주)(유지 효과)를 평가함

(요약표)

대상	임상번호	임상 단계	시험디자인 투여기간 *유효성 평가시점(투여용량)	ESA 치료 여부
투석 비의존 CKD 환자	MBA3-1	후기 2상	초기투여기 **6주**(**위약**, 2, 4, 6mg) 유지투여기 **24주**(용량조절 2~8mg)	미치료군/ 치료군
	MBA4-4	3상	초기투여기 4주(다베포에틴 알파 대조, 2mg 고정용량) 유지투여기 **24주**(다베포에틴 알파 대조, 용량조절 1~8mg) *다베포에틴 알파 : 2주 또는 4주에 1회, 15~180ug, SC	미치료군/ 치료군
	MBA4-1	3상	초기투여기 4주(비비교, 2mg 고정용량) 유지투여기 **52주**(용량조절 1~8mg)	미치료군/ 치료군
PD 환자	MBA4-3	3상	초기투여기 4주(비비교, 2mg 고정용량) 유지투여기 24주, **52주**(용량조절 1~8mg)	미치료군/ 치료군
HD 환자	MBA3-2	후기 2상	초기투여기 6주(비비교, 2, 4, 6mg) 유지투여기 24주(용량조절 2~8mg)	휴약
	MBA3-3	후기 2상	초기투여기 6주(**위약**, 2, 4, 6mg) 유지투여기 24주(용량조절 2~8mg)	치료군
	MBA4-5	3상	초기투여기 4주(다베포에틴 알파 대조, 4mg 고정용량)	치료군

			유지투여기 24주(용량조절 1~8mg) *다베포에틴 알파 : 주 1회, (시작용량)10~40ug/(용량조절)5~60ug, IV	
	MBA4-6	3상	초기투여기 4주(비비교, 4mg 고정용량) 유지투여기 24주(용량조절 1~8mg)	미치료군
	MBA4-2	3상	초기투여기 4주(비비교, 4mg 고정용량) 유지투여기 52주(용량조절 1~8mg)	치료군

(주요 임상시험 결과) 혈액 투석군

단계	시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
HD 환자								
[MBA 3-2]] 신성빈혈을 동반한 유지 혈액 투석환자를 대상으로 용량 반응성 검토 <전환 / 유지 시험>								
2상	**MBA3-2** ·위약 대조군 무작위 배정 이중 눈가림 비교법 【Part1】 다기관 공동, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 간 비교 시험, 6주 【Part2】 다기관 공동, 공개, 비비교, 용량 조절시험, 24 주				**<유효성>** <Part 1> - Hb 변화량 : JTZ-951의 용량이 증가함에 따라 엔드포인트의 Hb농도가 상승했다.  **그림 2.7.6.14-2 Hb농도의 추이도(MBA3-3, Part1, FAS)** 평균±표준편차 Baseline : Scr Visit 1, Scr Visit 2 및 Week 0 시점에서 측정한 검사치의 평균 Endpoint : 투여 종료 시 평가와 투여 종료 시 평가보다 한 시점 이전의 평균 - JTZ-951 투여군에서는 Hb농도 10.0 g/dL 이상 12.0g/dL 이하 달성률이 2 mg 투여군에 비해 4 mg 투여군 및 6 mg 투여군이 더 높은 경향을 보였다. Hb농도 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 이하 달성율은 4 mg 투여군과 6 mg 투여군이 비슷했다. <Part 2> - Part2 이행 대상자 전체의 Hb농도는 Week 6이 10.14 g/dL(95% CI : 9.85~10.43 g/dL), EOT (투여 종료 시 평가)가 10.49 g/dL(95% CI : 10.24~10.74 g/dL)이었다. 지속투여 개시 후의 Hb농도는 10~12 g/dL 범위에서 변화했다.			

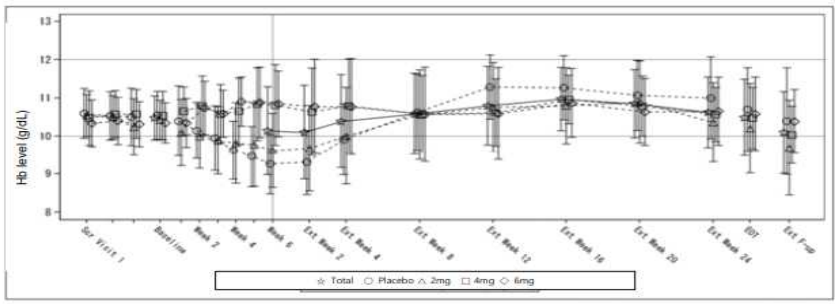
<table>
<tr><td></td><td></td><td>

그림 2.7.6.14-3 Hb농도의 추이도(MBA3-3, Part2 이행 대상자, FAS)

<안전성>
- Part2에서 JTZ-951이 투여된 63명(2 mg 투여군, 4 mg 투여군 및 6 mg 투여군 합계)에서 2명 이상에게 발현된 이상반응은 비인두염이 8명(12.7%), 구인두 통증, 변비가 각 3명(4.8%), 단락 폐색, 단락 협착, 설사, 접촉성 피부염이 각 2명(3.2%)이었다. 중대한 이상반응은 6 mg 투여군 22명 중 1명(4.5%)에게 기저핵 경색이 1건 및 망막동맥폐색이 1건 확인되었다. 인과관계는 모두 연관 없음으로 판단되었다. 2명 이상에게 발현된 약물이상반응은 확인되지 않았다.
- Part2 이행 대상자 전체 63명에서 5% 이상에게 발현된 이상반응은 비인두염이 29명(46.0%), 상기도 감염 및 변비가 각 7명(11.1%), 구인두 통증, 소양증, 설사, 찰과상이 각 5명(7.9%), 관절통, 타박상 및 상처가 각 4명(6.3%)이었다. 중증으로 판정된 약물이상반응은 없었다. 중등증의 약물이상반응은 Part2 이행 대상자 전체에서 관상 동맥 협착, 이상 감각이 각 1명(1.6%)씩 확인되었다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">[MBA 3-3]] 신신성빈혈을 동반한 유지 혈액 투석환자를 대상으로 용량 반응성 검토 <전환/유지 시험></td></tr>
<tr><td>2상</td><td>MBA3-3

【Part1】 초기투여기
다기관 공동, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병행군 간 비교 시험, 6주
【Part2】 지속투여기
다기관 공동, 공개, 비비교, 용량 조절시험, 24주</td><td><유효성>
【Part1】
- Part1의 주요 평가항목 : JTZ-951 투여군에서는 엔드포인트의 Hb농도가 베이스라인±1.0 g/dL 이내인 환자의 비율이 2 mg 투여군에서는 63.2%(95% CI : 38.4%~83.7%), 4mg 투여군에서는 60.0%(95%CI : 36.1%~80.9%), 6mg 투여군에서는 52.4%(95% CI : 29.8%~74.3%)였다. JTZ-951 투여군에서는 위약 투여군에 비해 엔드포인트의 Hb농도가 베이스라인±1.0 g/dL 이내인 환자의 비율이 더 높은 경향을 보였는데 위약 투여군에 대한 유의미한 차이는 확인되지 않았다(2mg 투여군 : p = 0.0311, 4mg 투여군 : p = 0.0457, 6mg 투여군 : p = 0.1189).

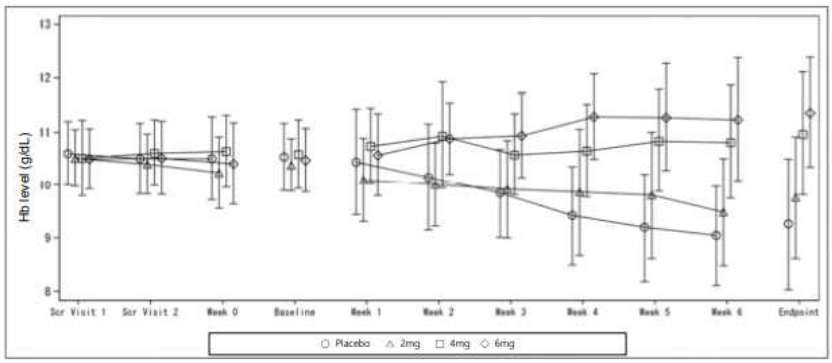
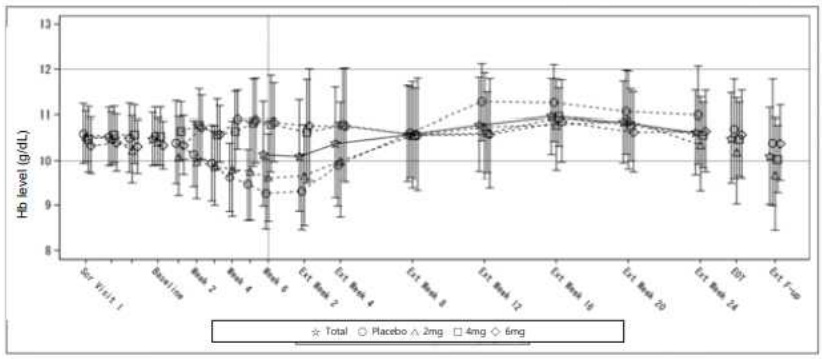
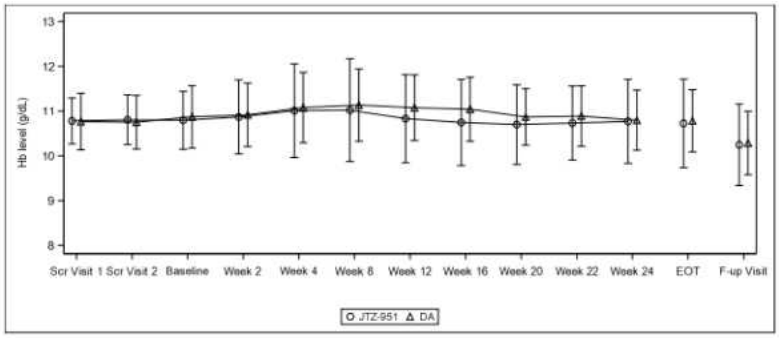
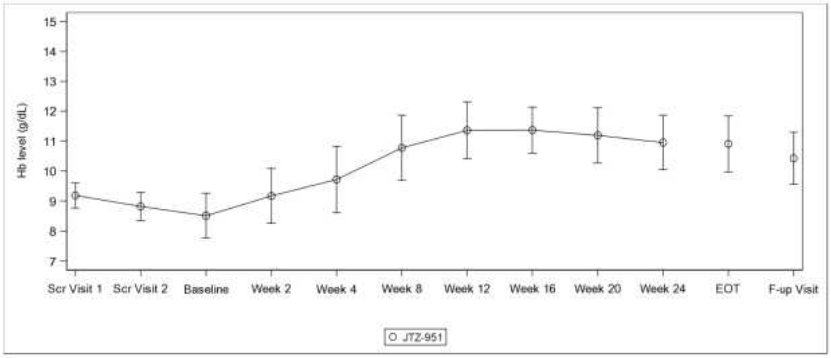
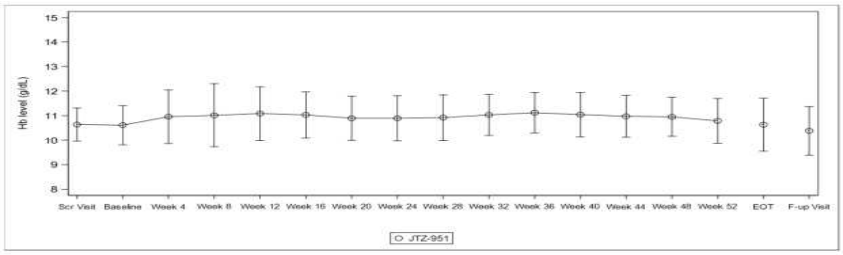
- JTZ-951의 용량이 증가함에 따라 엔드포인트의 Hb농도가 상승했다


그림 2.7.6.14-2 Hb농도의 추이도(MBA3-3, Part1, FAS)

【Part2】
Part2 이행 대상자 전체의 Hb농도는 Week 6이 10.14 g/dL(95% CI : 9.85~10.43 g/dL), EOT (투여 종료 시 평가)가 10.49 g/dL(95% CI : 10.24~10.74 g/dL)이었</td></tr>
</table>

		다. 지속투여 개시 후의 Hb농도는 10~12 g/dL 범위에서 변화했다  **그림 2.7.6.14-3 Hb농도의 추이도(MBA3-3, Part2 이행 대상자, FAS)** **<안전성>** - Part 1에서, 2명 이상에게 발현된 이상반응은 비인두염이 8명(12.7%), 구인두 통증, 변비가 각 3명(4.8%), 단락 폐색, 단락 협착, 설사, 접촉성 피부염이 각 2명(3.2%)이었다. 약물이상반응은 각 1건으로 오심, 단락폐색, 섬유소 D 이량체 증가, 뇌경색, 폐종괴, 소양증으로 나타났다. - Part 2, 63명에서 5% 이상에게 발현된 이상반응은 비인두염이 29명(46.0%), 상기도 감염 및 변비가 각 7명(11.1%), 구인두 통증, 소양증, 설사, 찰과상이 각 5명(7.9%), 관절통, 타박상 및 상처가 각 4명(6.3%)이었다. 약물이상반응은 각 1건으로 위염, 변비, 섬유소 D 이량체 증가, 소양증, 고혈압으로 나타났다. 중대한 약물이상반응은 1명에게 확인된 관상 동맥 협착이었다. **<약물동태평가>** - Part1(JTZ-951 투여군에서는 2 mg, 4 mg 또는 6 mg의 고정용량 투여)에서 JTZ-951의 혈장 중 농도는 용량에 거의 비례해 상승했다. - Part2 이행 대상자에서 채혈 전 최종 복약 시 용량에 거의 비례한 JTZ-951의 혈장 중 농도가 확인되었다.
[MBA 4-5]] 신성빈혈을 동반한 유지 혈액 투석환자를 대상으로 실시한 다베포에틴 알파 비교시험 <전환/유지 시험>		
3상	**MBA4-5** · JTZ-951의 유효성(다베포에틴 알파와의 비열등성) 및 안전성에 대해 다베포에틴 알파를 대조군으로 무작위 배정 이중 눈가림 병행군간 비교 대상자 수(분석 시) : 임상시험용 의약품 투여 개시 대상자 수 : 173명 (JTZ-951 투여군 87명, 다베포에틴 알파 투여군 86명) 유효성 분석 대상 집단(FAS) : 172명 (JTZ-951 투여군 86명, 다베포에틴 알파 투여군 86명) 유효성 분석 대상 집단(PPS) : 158명 (JTZ-951 투여군 78명, 다베포에틴 알파 투여군 80명)	**<유효성>** - PPS 평가기간의 Hb농도 평균은 JTZ-951 투여군이 10.73g/dL(95% CI : 10.56~10.91 g/dL), 다베포에틴 알파 투여군이 0.85 g/dL(95% CI : 10.72~10.98 g/dL)이었다. JTZ-951 투여군의 Hb농도 95% CI는 관리 목표치 이내(10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만)였다. - FAS의 Week 4 시점 Hb농도 베이스라인±1.0 g/dL 이내 달성률은, JTZ-951 투여군이 80.2%(95% CI : 70.2%~88.0%), 다베포에틴 알파 투여군이 89.5%(95% CI : 81.1%~95.1%)였다. - PPS의 평가기간 내 Hb농도 10.0g/dL 이상 12.0g/dL 미만 달성률은 JTZ-951 투여군이 78.2%(95% CI : 67.4%~86.8%), 다베포에틴 알파 투여군이 88.8%(95% CI : 79.7%~94.7%)였다.

	- 투여기간 24주	 **그림 2.7.6.15-4 Hb농도의 추이도 (MBA4-5, FAS)** - 투여량 : FAS의 JTZ-951 투여군 Week 20~Week 24의 평균 처방량은 4.26 mg/일이었다. FAS의 다베포에틴 알파 투여군의 Week 0~Week 4의 평균 처방량은 19.390 μg/주, Week 20~Week 24의 평균 처방량은 16.976 μg/주이었다. 또 투여기간 전체의 평균 처방량은 17.506 μg/주이었다. - 기타조사 : 모든 투여군에서 VEGF에 뚜렷한 변동은 없었다. **<안전성>** - 5% 이상에게 발현된 이상반응은 JTZ-951 투여군에서 바이러스 상기도 감염이 28명(32.2%), 구토가 9명(10.3%), 인플루엔자가 8명(9.2%), 등허리 통증이 6명(6.9%), 타박상, 위장염, 단락 협착, 상기도 염증이 각 5명(5.7%)이었다. 또 다베포에틴 알파 투여군에서는 바이러스 상기도 감염이 33명(38.4%), 단락 협착이 9명(10.5%), 상기도 염증이 6명(7.0%), 인플루엔자가 5명(5.8%)이었다. 투여군 중 하나에서 5% 이상 대상자에게 발현된 이상반응 중 다베포에틴 알파 투여군보다 JTZ-951 투여군에서 발현율이 2배 이상 높은 이상반응은 구토와 위장염이었다. - 약물이상반응은 JTZ-951 투여군에서는 전체 87명 중 4명(4.6%)에게 4건 확인되었으며 섬유소 D 이량체 증가가 2명(2.3%)에게 2건, 망막 출혈 및 C-반응 단백질 증가가 각 1명(1.1%)에게 1건이었다. 다베포에틴 알파 투여군에서는 전체 86명 중 3명(3.5%)에게 3건 확인되었으며 망막 출혈이 2명(2.3%)에게 2건, 간 기능 이상이 1명(1.2%)에게 1건이었다. - JTZ-951 투여군의 중대한 이상반응은 단락 폐색이 3건, 단락 협착 및 뇌출혈이 각 2건, 열성 경련, 대장염, 승모판 기능 부전, 급성 심근경색, 폐 색전증, 대장 용종, 가성막 결장염, 유리체 출혈, 신우신염, 척추 골관절염 및 척추 전방 전위가 각 1건으로 임상시험용 의약품과의 인과관계는 모두 없는 것으로 판단되었다. JTZ-951 투여군의 중대한 이상반응 중, 투여를 중단하게 만든 이상반응은 뇌출혈이 2건이었다.
[MBA 4-6]] 신성 빈혈을 동반한 ESA 미사용 혈액 투석 환자를 대상으로 한 유효성 및 안전성 검토 <빈혈 개선 / 유지 시험>		
3상	**MBA4-6** · 유효성 및 안전성에 대해 공개, 비비교, 용량 조절법 대상자 수(분석 시) : 임상시험용 의약품 투여 개시 대상자 수 : 34명 유효성 분석 대상 집단(FAS) : 34명 투여기간 24주	**<유효성>** - 주요평가항목 : 임상시험용 의약품 투여 개시 시점부터 투여 개시 후 4주까지의 혼합효과모델을 이용해 추정한 주당 Hb농도 상승속도 **표 2.7.6.19-4 혼합효과모델을 이용해 추정한 주당 Hb 농도 상승속도 (MBA4-6)** |	FAS(N = 34)	4주 PPS(N = 32)
Hb 농도 상승속도의 추정치(g/dL/week) [95% CI]	0.302 [0.239, 0.365]	0.313 [0.247, 0.378] | - FAS에서 Hb농도 상승속도의 추정치가 0.5 g/dL/week을 초과한 대상자의 비율은 32.4%(11명)였다. - 평가기간의 평균 Hb농도(24주 PPS) : 평균 Hb농도는 베이스라인에서 8.86

		g/dL(95% CI : 8.71~9.01 g/dL), 평가기간에서 11.07 g/dL (95% CI : 10.79~11.36 g/dL)이었다. -평가기간의 평균 Hb농도 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만 달성률은 75.8%(95% CI : 57.7%~ 88.9%)였다.  **그림 2.7.6.19-3 Hb농도 추이도 (MBA4-6, FAS)** **<안전성>** - 3명 이상에게 발현된 이상반응은 단락 협착이 5명(14.7%), 바이러스 상기도 감염이 5명(14.7%), 위장염이 3명(8.8%)이었다. 약물이상반응은 2명(5.9%)에게 2건 확인되었고 수정체후낭 혼탁 및 혈압 증가가 각 1명(2.9%)에게 1건 있었다. 약물이상반응은 모두 경증이었다.
[MBA 4-2]] –신성 빈혈을 동반한 유지 혈액 투석환자를 대상으로 장기 투여 시 안전성 및 유효성 검토 – 장기 투여 시험		
3상	**MBA4-6** · 다기관 공동, 공개, 비비교시험(용량조절법) 대상자 수(분석 시) : 임상시험용 의약품 투여 개시 대상자 수 : 136명 유효성 분석 대상 집단(FAS) : 136명 안전성 분석 대상 집단 : 136명 52주 투여	**<유효성>** - 주요평가항목 : 평균 Hb농도는 베이스라인에서 10.63 g/dL(95% CI : 10.51~10.74 g/dL), 투여 종료 시기에서 10.72g/dL(95%CI : 10.56~10.88g/dL)이었다. - PPS의 평가기간 평균 Hb농도의 10.0g/dL 이상 12.0g/dL 미만 달성률은 81.7%(95% CI : 73.5% ~88.3%)였다.  **그림 2.7.6.20-2 Hb농도의 추이도 (MBA4-2, FAS)** **<안전성>** - 10% 이상에서 발현된 이상반응은 바이러스 상기도 감염이 67명(49.3%), 타박상 및 설사가 각 23명(16.9%), 단락 협착이 20명(14.7%), 상기도 염증이 17명(12.5%)이었다. 2 명 이상에게 발현된 약물이상반응은 고혈압이 4 명(2.9%), 습진이 2 명(1.5%)이었다. - 중대한 약물이상반응은 말초동맥 폐색성 질환 및 뇌간경색이 각 1건씩 있었다.

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

- 해당없음

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

- 에나로두스타트는 활성대조군(DA)과 평균 Hb 농도에서 비열등성을 입증하였으며, 초기 용량(NDD & PD-CKD: 2mg, HD-CKD: 4mg)에서 기존 ESA 치료 여부 및 용량에 영향을 받지 않고 빈혈 개선 효과를 나타냄. 또한, 유지용량 1~8mg 용량 범위내에서 평가기간 중 목표 Hb 범위인 10~12g/dL를 유지하여 유효성을 입증하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 통합분석 결과
  - 에나로두스타트의 가장 흔한 이상반응(≥ 5%)은 비인두염 등의 감염, 위장관 장애(변비, 설사, 구토), 고혈압, 타박상이며, 기타 흔한 이상반응으로(≥ 2%) 단락 협착, 단락 폐색, 섬유소 D 이량체 증가, 고칼륨혈증, 어지러움 등이 확인됨
  - 주요 약물이상반응(≥ 0.1%)은 눈장애(망막 출혈, 황반부종), 위장장애, 부종, 고혈압, 심부정맥 혈전증 등이 확인됨
  - 중증 약물이상반응으로 사망 1건(이 약 8mg 투여 환자에서 혈압 증가 및 말초부종) 및 폐색전증 확인, 중대한 이상반응은 인플루엔자 폐렴, 경막하 혈종, 형질세포성 골수종, 시상 출혈, 만성 신장병 등으로 나타남
  - 통합분석(9개 임상) 혈전색전 및 경색 관련 이상반응은 8.6% 확인, 약물이상반응은 0.8% 확인됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - 에나로두스타트는 투석 의존 및 비의존 만성 신질환과 관련된 빈혈 환자 모두에서 목표 수준의 헤모글로빈을 증가시키고 유지하며, 경구 복용제로서 주사 요법인 적혈구 생성 촉진제만큼 유효성을 나타냄
  - 나로두스타트는 저산소 반응과 유사한 내인성 EPO 생성을 유도함으로써 적혈구 조혈을 초진하는 새로운 치료제를 제공함
  - 기존 ESA 반응성이 낮은 환자에서 유효성을 기대할 수 있으며, 순수 적혈구 무형성증 등의 EPO 교차반응 항체 생성 관련 위험성을 배제할 수 있음
  - 주사제인 ESA와 다르게 경구투여가 필요한 환자에게 치료제 선택권 넓힘

- 위해성
  - 적혈구 조혈 촉진제에 의한 빈혈 교정은 혈액 점도를 증가시키고 혈전색전증 위험이 있으므로 심혈관계 안전성에 우려가 있음

- 작용기전상 조혈 효과 외 VEGF 영향 등으로 부가적인 약리작용과 관련된 질환에 대한 위험성을 높일 수 있음.
- 경구용 제제의 대사 및 흡수 과정에서 기존 치료제(주사제) 대비 추가적인 부작용 발생

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 안전성 측면에서 혈액 투석환자에서의 에나로두스타트 치료는 정기적인 모니터링을 통하여 Hb 수치 및 혈전 등의 위험 관리 가능함. 유효성 측면에서 활성대조군(다베포에틴알파) 대비 Hb 농도에서 비열등성을 입증하였으므로, 적혈구 생성 촉진제(ESA)에 불응성인 환자의 빈혈 치료제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국인을 대상으로 실시한 안전성·유효성 확증시험 자료 1건(JWP-JTZ-301 Study) 제출하였음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- ICH E5 가이드라인에 제시된 '민족적요인에 대한 약물의 감수성' 평가 항목별로 평가시 JTZ-951은 민족적 요인에 따라 차이를 보이지 않는, 즉 민족적 감수성이 낮은(less likely ethnically insensitive) 약물로 확인됨.

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 1 ~ 200 mg 사이의 용량에서 JTZ-951의 선형 약동학 관찰됨
Pharmacodynamic	Flat	Steep	헤모글로빈(Hb) : JTZ-951 용량 의존적으로 목표치 내에서의 Hb 농도 증가 및 목표치에 도달한 대상자의 분율이 증가하였다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	JTZ-951 5~400mg 을 공복 시 단회 투여한 경우, JTZ-951의 Cmax 및 AUCinf는 대체로 용량에 비례해서 상승했으며, JTZ-951은 주로 신장에서 미변화체 형태로 배설되었으며, 미변화체의 요중 배설률에는 용량 의존성은 확인되지 않았다. 실제 투여 농도인 8 mg 보다 50배 높은 400 mg까지 안전성과 내약성이 관찰되었다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	사람 CYP 발현계 효소를 이용한 in vitro 대사 실험 결과 JTZ-951의 산화적 대사에는 주로 CYP2C8 및 2C9가 관여하고 CYP3A4도 일부 관여하나 대사의 정도는 제한적으로 보인다.
Bioavailability	high	Low	26.79% ~ 61.03%의 JTZ-951가 흡수된 것으로 보인다.
Protein binding	Low	High	· 인간 혈장 단백질 결합률 99.1 ~ 99.5% · 혈장 중에는 주로 알부민에 결합하여 존재함 · JTZ-951의 조직내 분포가 제한적임 · 주로 간을 통해 대변으로 배출
Drug interaction	Little	High	· JTZ-951과 CYP 효소를 억제 혹은 유도하는 약물을 병용했을 경우에 JTZ-951의 약동학이 영향을 받을 가능성은 낮다. · BCRP 억제작용이 있는 라파티닙을 JTZ-951과 병용했을 경우, JTZ-951의 Cmax가 28.5%, AUCinf가 32.1%로 미미하게 증가했다. · JTZ-951 단독투여 대비 JTZ-951과 세벨라머탄산염을 동시 투여한 경우 JTZ-951의 Cmax가 53%, AUCinf가 45% 감소했다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 주된 작용은 간, 신장이지만, PHD와 HIF-a는 여러 조직 및 세포에 발현되므로, 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용
Multiple	Little	High	· 다른 약물과 병용 투여될 가능성 높음

	Less	More likely	Comments
co-mediciation			

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인을 대상으로 실시한 임상시험(JWP-JTZ-301 Study)은 일본에서 실시된 3상 임상시험 중 혈액투석 환자를 대상으로 한 MBA4-5 시험을 참고하여 진행하였으며, 가교 자료로서 두 임상시험자료를 비교하여 평가하였음.

<table>
<tr><th>구분</th><th>한국인 대상 임상시험
(JWP-JTZ-301 Study)</th><th>외국시험
(MBA4-5 Study)</th></tr>
<tr><td>시험
디자인</td><td>다기관, 무작위배정, 활성 대조, 공개, 평행, 제 3상 시험</td><td>다기관, 무작위배정, 활성 대조, 이중눈가림, 평행, 제 3상 시험</td></tr>
<tr><td>대상환자</td><td>혈액투석 유지요법을 받고 있는 만성신장질환 관련 빈혈 환자</td><td>혈액투석 유지요법을 받고 있는 만성신장질환 관련 빈혈 환자</td></tr>
<tr><td>대상자 수</td><td>한국 (28개 기관)
총 136명 완료
- JTZ-951 군 86명 중 60명 완료
- Dabepoetin alfa(DA) 군 86명 중 76명 완료</td><td>일본 (45개 기관)
총 159명 완료
- JTZ-951 군 87명 중 79명 완료
- DA 군 86명 중 80명 완료</td></tr>
<tr><td>대상약물</td><td>시험약: JTZ-951
- 초기용량: 4 mg/day
- 유지용량: 1 ~ 8 mg/day
대조약: Darbepoetin alfa
- 초기용량: 10 ~ 40 μg/주
- 유지용량: 5 ~ 180 μg/주</td><td>시험약: JTZ-951
- 초기용량: 4 mg/day
- 유지용량: 1 ~ 8 mg/day
대조약: Darbepoetin alfa
- 초기용량: 10 ~ 40 μg/주
- 유지용량: 5 ~ 60 μg/주</td></tr>
<tr><td>투여방법
및 기간</td><td>시험약: 1일 1회 / 24주간
대조약: 1주 1회 / 24주간</td><td>시험약: 1일 1회 / 24주간
대조약: 1주 1회 / 24주간</td></tr>
<tr><td>1차 유효성
평가</td><td>1) 두 군간 기저치 대비 평가기간의 평균 Hb 농도 변화량의 차이
2) 평가기간의 두 군간의 평균 Hb 농도 차이</td><td>평가기간의 두 군간의 평균 Hb 농도 차이</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"><결과>
Table 3.1.9. Difference in Mean Hb (g/dL) level between arms during the evaluation period [non- Inferiority margin: -1.0 g/dL] (PPS)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">JWP-JTZ-301</th><th colspan="2">MBA4-5</th></tr>
<tr><th></th><th>JTZ-951 (n=57)</th><th>DA (n=67)</th><th>JTZ-951 (n=78)</th><th>DA (n=80)</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>57</td><td>67</td><td>78</td><td>80</td></tr>
<tr><td>Mean±SD</td><td>10.73±0.59</td><td>10.68±0.68</td><td>10.78±0.51</td><td>10.79±0.59</td></tr>
<tr><td>p-value (301 vs 4-5)</td><td>0.5545[1]</td><td>0.3164[1]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Evaluation Period</td><td>57</td><td>67</td><td>78</td><td>80</td></tr>
<tr><td>Mean±SD</td><td>10.65±0.82</td><td>10.83±0.72</td><td>10.73±0.79</td><td>10.85±0.59</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>[10.43, 10.87]</td><td>[10.65, 11.01]</td><td>[10.56, 10.91]</td><td>[10.72, 10.98]</td></tr>
<tr><td>p-value (301 vs 4-5)</td><td>0.5504[1]</td><td>0.8494[1]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Change* (Evaluation period – Baseline)</td><td>57</td><td>67</td><td>78</td><td>80</td></tr>
<tr><td>Mean±SD</td><td>-0.08±0.97</td><td>0.15±0.83</td><td>-0.05±0.92</td><td>0.06±0.83</td></tr>
<tr><td>p-value (301 vs 4-5)</td><td>0.8685[1]</td><td>0.5363[1]</td><td></td><td></td></tr>
</table>
[1] Two-sample t-test
Baseline: Mean Hb level between Scr Visit1, Scr Visit2 and Week 0
Evaluation period: Mean Hb level between Week 20, Week 22 and EOT (Week 24 or discontinuation)
* Primary endpoint in JWP-JTZ-301 study
=> 일차 유효성 평가변수인 “베이스라인 대비 평가기간의 평균 Hb 농도 변화량” 및 “평가기간의 평균 Hb 농도 차이”에 대해 JWP-JTZ-301 시험과 MBA4-5 시험 모두 DA군 대비 JTZ-951군이 비열등함을 검증하였으며, 각각의 시험에서 나타난 두 투여군간 결과가 두 시험간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.</td></tr>
<tr><td>안전성
평가결과</td><td>- 사망 없음
- SAE 20명
- SADR 2명 : Angina pectoris(협심증), 자궁 부정출혈, 두명 모두 시험약과 관련성 있음 판단, 회복되지 않음, 시험중단
- 약물이상반응(ADR) 발생: 시험군 9.4%, 대조군 4.8%
- JTZ-951군에서 보고된 ADR(8명, 11건): Nausea 2명</td><td>- 사망 없음.
- SAE: 13명 중 회복되지 않아 투여중단(인과관계 없음): 2명(뇌출혈, 2mg/4mg 사용), 2명(4mg 사용 중 신장암, 휴약중 간경화)
- SADR 없음
- 이상반응(ADR) 발생: 시험군 4.6%, 대조군 3.5%
- JTZ-951군에서 보고된 ADR(4명, 4건): Fibrin D</td></tr>
</table>

구분	한국인 대상 임상시험 (JWP-JTZ-301 Study)	외국시험 (MBA4-5 Study)
	(2.3%), 전신부종 2명(2.3%), 기타(설사, 서혜부 농양, 어지러움, 협심증, 혈소판감소증, 자궁 부정출혈) 각 1명(1.2%)	dimer 상승 2명(2.3%), C-reactive protein 상승 1명(1.1%), 망막출혈 1명(1.1%)
	<결과표> 대조군 및 시험군에서 약물이상반응이 발생한 대상자의 비율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음	

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 민족간 차이를 평가하기 위한 예측지표로서, ICH E5 부록 D에 따라 약물의 민족적 감수성을 평가하였을 때, 민족적 감수성은 작을 것으로 판단됨.
- 가교자료 생성을 위한 국내 임상시험은 원개발사의 치료적 확증시험과 동일한 디자인으로 진행되었으며, 이때 임상시험에 적용된 의료형태는 실제 일본 및 한국에서 만성신장질환 관련 빈혈(신성빈혈) 환자의 치료를 위해 적용되는 행태와 유사하였다. 즉, CKD 진단기준, 신성빈혈 치료에 사용되는 병용약물, 보조치료의 유형 등이 나라 간에 매우 유사하였다.
- 유효성 평가변수에 대한 평가 결과, 일차 유효성 평가변수였던 "베이스라인 대비 평가기간의 평균 Hb 농도 변화량" 및 "평가기간의 평균 Hb 농도 차이"에 있어서 그 차이가 모 시험(일본, MBA4-5 시험)과 가교 시험(한국, JWP-JTZ-301 시험) 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다. 또한, 여러 이차 유효성 평가변수에 대한 두 시험간 비교에서 24주까지의 Hb와 관련된 여러가지 평가변수 및 임상시험용 의약품의 용량 조절 횟수 등에 있어서 유사한 경향의 결과를 나타냈다. 결론적으로 JTZ-951은 만성신장질환 관련 빈혈 환자에 있어서 한국인과 일본인에게서 유사한 개선 효과를 보였으므로, 유효성 결과에 대한 일본인과 한국인의 인종간의 차이는 없는 것으로 판단됨.
- 한국인을 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 시험군과 대조군간 유사하였으며, 일본인을 대상으로 실시된 핵심임상시험의 안전성 결과와 비교하여, 특이적인 이상사례가 발생하지 않았으며, 이상사례 발생률은 유사하였으므로, 안전성에서 한국인과 비한국인간의 임상적 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 안전성 측면에서, 약물 약리기전 상 나타날 수 있는 이상반응이 임상시험 결과에서 확인됨. 혈액 투석환자에서의 에나로두스타트 치료는 정기적인 모니터링을 통하여 Hb 수치 및 혈전 등의 위험 관리가 필요함. 1년 이상 장기적으로 투여된 임상 정보가 부족하므로 위해성관리계획(RMP)을 통하여 지속적으로 이상반응 모니터링 및 안전성 평가 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: 에나로이정(에나로두스타트) 2,4mg, 일본담배산업주식회사, 2020.09.25. 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

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	**허가일**	2022.11.
제품명	에나로이정 1, 2, 4 밀리그램 (에나로두스타트)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP_ENA_Ver5.0 _2022.11.14
주성분 및 함량	1정 중 에나로두스타트 1mg, 2mg, 4mg		
효능·효과	혈액 투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 빈혈 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 혈전 색전증	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스 연구	·첨부문서 ·의료 전문인을 위한 가이드 ·환자/보호자 가이드 ·Enarodustat 특별 모니터링
- 고혈압	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스 연구	·첨부문서 ·의료 전문인을 위한 가이드 ·Enarodustat 특별 모니터링
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 심혈관계 질환(혈전 색전증 제외)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스 연구	·첨부문서 ·Enarodustat 특별 모니터링
- 망막 출혈 - 악성 종양	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스 연구	·첨부문서 ·의료 전문인을 위한 가이드
- 상염색체 우성 다발낭성 신장병 환자의 질환 악화	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스 연구	·의료 전문인을 위한 가이드
3. 중요한 부족정보		
- 간장애 환자 - 장기 투여(1 년 이상)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 데이터베이스연구	해당사항 없음

* 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)