

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-06-29	접수번호	‘제품명’ 항 참조
신청구분	I 신약, 1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인 (회사명)	바이엘코리아(주)		
제품명	· 케렌디아정20밀리그램(피네레논)(접수번호 : 20210173913) · 케렌디아정10밀리그램(피네레논)(접수번호 : 20210173906)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피네레논(미분화), DMF 등록번호 : 수212-9-ND		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	· 케렌디아정20밀리그램(피네레논) : 1정당 피네레논(미분화) 20mg · 케렌디아정10밀리그램(피네레논) : 1정당 피네레논(미분화) 10mg		
신청 사항	효능효과	만성신장질환 및 제2형 당뇨병이 있는 성인에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관 이상 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 비 치명적 심근경색, 비 치명적 뇌졸중) 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소	
	용법용량	1. 투여 방법 경구 투여 정제는 식사와 관계없이 물 한 잔과 함께 복용할 수 있다(사용상 주의사항 ‘12. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ 항 참조). 이 약은 자몽 또는 자몽 주스와 함께 복용하는 것을 피한다(사용상 주의사항 ‘4. 일반적 주의’ 및 ‘5. 상호작용’ 항 참조). 2. 복용량 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20mg이다. 투여 시작 이 약은 혈청 칼륨이 ≤ 4.8 mmol/L일 때, 투여 시작이 권장된다. 혈청 칼륨의 모니터링은 아래 ‘투여 지속’을 참조한다.	

4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L일 때, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다(사용상 주의사항 '2. 다음환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L일 때, 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다(사용상 주의사항 '2. 다음환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

초기 투여용량을 결정하기 위해 추정 사구체 여과율(eGFR)을 측정한다. 이 약의 초기 용량은 다음과 같다.

- eGFR ≥ 60mL/min/1.73m²인 경우, 1일 1회 20mg

- 25 ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m²인 경우, 1일 1회 10mg

eGFR < 25 mL/min/1.73m²인 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

투여 지속

이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 상향 적정(up-titration)한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR 을 재 측정한다. 표 1 을 참조하여 이 약의 투여 지속 여부 및 용량 조절 여부를 결정한다. 이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨 여부를 재측정한다(사용상 주의사항 '2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

표 1: 이 약 투여 지속 및 용량 조절 여부의 결정

혈청 칼륨 (mmol/L)	용량(4주 후 및 그 이후)
≤4.8	1일 1회 20mg을 유지한다. 1일 1회 10mg을 복용하는 환자의 경우, eGFR이 이전 측정 대비 30% 이상 감소하지 않으면 1일 1회 20mg로 증량한다.
4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.5	용량을 유지한다.
>5.5	이 약의 복용을 중단한다. 혈청 칼륨 ≤5.0mmol/L이 되면, 1일 1회 10mg으로 재시작한다.

	<p>복용하는 것을 잊은 경우:</p> <p>복용하는 것을 잊은 경우, 발견 즉시 복용하도록 해야 하지만 같은 날 인 경우에만 복용한다. 그렇지 않은 경우, 해당 용량은 건너뛰어야 하고 처방된 대로 다음 용량을 복용해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해서 두배의 용량을 복용해서는 안 된다.</p> <p>이 약의 하루 최대 복용량은 20 mg이다.</p> <p>3. 특정 집단에 대한 추가적인 정보</p> <p>1) 신장애 환자</p> <p>이 약 투여 시작</p> <p>$25 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$인 환자에서 이 약의 초기 용량은 1 일 1회 10mg이다. '투여 시작'을 참조한다.</p> <p>$\text{eGFR} < 25\text{mL/min/1.73m}^2$인 환자에서는 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다(사용상 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).</p> <p>이 약 투여 지속</p> <p>경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자의 경우, 이 약의 투여를 계속하며 혈청 칼륨에 따라 용량을 조절한다. 상향 적정을 결정하기 위해 복용 시작 4주 후 eGFR을 측정한다. 표 1 및 '투여 지속'을 참조한다.</p> <p>말기 신장 질환($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 혈청 칼륨 수치에 대해 주의하여 이 약의 투여를 지속한다 (사용상 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)</p> <p>2) 간장애 환자</p> <p>중증의 간장애(Child Pugh C) 환자의 경우, 이 약의 투여를 피한다(사용상 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).</p> <p>경증 또는 중등도 간장애가 있는 환자의 경우, 초기 용량 조절이 필요하지 않다(Child Pugh A 또는 B)(사용상 주의사항 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).</p> <p>중등도 간장애(Child Pugh B) 환자의 경우, 추가 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다(사용상 주의사항 '2.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조)</p> <p>3) 병용 약물을 복용하는 환자</p> <p>이 약을 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제, 칼륨 보충제, 트리메소프림 또는 트리메소프림-설파메톡사졸과 병용하고 있는 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고, 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절하며, 표 1에 따라 이 약의 투여를 결정한다. 트리메소프림, 또는 트리메소프림-설파메톡사졸을 복용할 시 이 약의 일시적 중단이 필요할 수 있다(사용상 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).</p> <p>4) 성별, 체중, 인종적 차이, 흡연 상태</p> <p>성별, 체중, 인종적 차이, 흡연 상태에 근거하여 용량조절이 필요하지 않다(사용상 주의사항 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).</p>	
최종 허가 사항	허가일자	'22.05.10	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<p>미국 FDA 허가 (2021.07.09)</p> <p>유럽 EMA 허가 (2022.02.16)</p>		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장 (안유) 김송이 주무관,
심사부서	<p>순환신경계약품과</p> <p>종양항생약품과</p> <p>제품화지원팀</p> <p>의약품안전평가과</p> <p>첨단의약품품질심사과</p>	심사담당자	<p>승호선 연구관, 김호정 과장</p> <p>구민지 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장</p> <p>정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장</p> <p>김보라 심사원, 문성은</p>

			사무관, 오정원 과장 (기시) 권혁진 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사관, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소

○ 용법·용량

1. 투여 방법

경구 투여

이 약은 식사와 관계없이 물과 함께 복용할 수 있다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

이 약은 자몽 또는 자몽 주스와 함께 복용하는 것을 피한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 주스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다.

2. 용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 20mg이다.

이 약의 1일 최대 권장 용량은 20mg이다.

이 약은 다른 표준요법(안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 또는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 포함)과 병용하여 투여한다.

투여 시작

이 약은 혈청 칼륨이 ≤ 4.8 mmol/L일 때, 투여 시작이 권장된다.

혈청 칼륨의 모니터링은 아래 '투여 지속' 을 참조한다.

4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L일 때, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L일 때, 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

이 약의 초기 용량을 결정하기 위해 추정 사구체 여과율(eGFR)을 측정한다.

이 약의 초기 용량은 다음과 같다.

- eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²인 경우, 1일 1회 20mg
- 25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m²인 경우, 1일 1회 10mg

eGFR < 25 mL/min/1.73m²인 환자에서 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

투여 지속

이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 상향 적정(up-titration)한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재측정한다. 표 1을 참조하여 이 약의 투여 지속 여부 및 용량 조절 여부를 결정한다. 이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨 여부를 재측정한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

표 1: 이 약 투여 지속 및 용량 조절 여부의 결정

혈청 칼륨(mmol/L)	용량(4주 후 및 그 이후)
≤ 4.8	1일 1회 20mg을 유지한다. 1일 1회 10mg을 복용하는 환자의 경우, eGFR이 이전 측정 대비 30% 이상 감소하지 않으면 1일 1회 20mg로 증량한다.
4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.5	용량을 유지한다.
> 5.5	이 약의 복용을 중단한다. 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L이 되면, 1일 1회 10mg으로 재시작한다.

복용하는 것을 잊은 경우:

복용하는 것을 잊은 경우, 발견 즉시 복용하도록 해야 하지만 같은 날인 경우에만 복용한다. 그렇지 않은 경우, 해당 용량은 건너뛰어야 하고 처방된 대로 다음 용량을 복용해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해서 두배의 용량을 복용해서는 안 된다.

3. 특정 집단에 대한 추가적인 정보

1) 신장애 환자

이 약 투여 시작

$25 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 환자에서 이 약의 초기 용량은 1일 1회 10mg이다. '투여 시작'을 참조한다.

$\text{eGFR} < 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 환자에서는 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

이 약 투여 지속

$\text{eGFR} \geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 환자의 경우, 이 약의 투여를 계속하며 혈청 칼륨에 따라 용량을 조절한다. 상향 적정을 결정하기 위해 복용 시작 4주 후 eGFR을 측정한다. 표 1 및 '투여 지속'을 참조한다.

말기 신장 질환($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$)으로 진행되는 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 중단한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

2) 간장애 환자

중증의 간장애(Child Pugh C) 환자의 경우, 이 약의 투여를 피한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

중증 또는 중등도 간장애가 있는 환자의 경우, 초기 용량 조절이 필요하지 않다 (Child Pugh A 또는 B)(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

중등도 간장애(Child Pugh B) 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조)

3) 병용 약물을 복용하는 환자

이 약을 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제, 칼륨 보충제, 트리메소프림 또는 트리메소프림-설파메톡사졸과 병용하고 있는 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고, 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절하며, 표 1에 따라 이 약의 투여를 결정한다. 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸을 복용할 시 이 약의 일시적 중단이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항 : 첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명(등록번호) : 피네레논(미분화), DMF 등록번호 : 수212-9-ND

[finerenone 제조원(미분화 이전 단계 finerenone)]

1) Bayer AG, Friedrich-Ebert-Str. 217 - 333 42117 Wuppertal Germany

[미분화 finerenone 제조원]

1) Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen Germany

2) Bayer AG, Max-Dohrn-Straße 8, 10589 Berlin Germany

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 의약품임
 - 재심사기간 : 2022.05.10. ~ 2028.05.09.(6년)
 - 재심사신청기간: 2028.05.10 ~ 2028.08.09.(3개월 이내)
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'21.06.29.				'21.06.25.
보완요청 일자		'21.09.06(1차) '22.04.14(2차)	'21.09.06(1차) '22.04.14(2차)	'21.09.16.	'21.09.03(1차) '22.04.14(2차)
보완접수 일자		'22.02.25(1차) '22.04.25(2차)	'22.02.25(1차) '22.04.25(2차)	'21.12.16.	'22.02.25(1차) '22.04.25(2차)
최종처리 일자	'22.05.10.				'22.05.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

- 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]

- 피네레논은 무기질 코르티코이드 수용체(MR; Mineralocorticoid receptor)의 비스테로이드성 선택적 길항제이며, MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유증을 강하게 약화시킴. 피네레논은 MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지며, 안드로겐, 프로게스테론, 에스트로겐 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 낮은 편으로, 다른 스테로이드성 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(예: 스피로놀락톤)과 비교하여 성 호르몬 관련 이상반응 (예: 여성형 유방)을 유발할 가능성이 적음.
- 비임상시험에 관한 자료 : 독성시험결과 단회투여, 반복투여 독성시험(랫드 최대 6개월, 개 최대 39주), 2년 설치류 발암성시험, 유전 독성시험, 생식발달 독성시험 등을 제출하였으며, 약리작용에 관한 자료로 효력시험자료, 안전성약리시험 및 흡수분포대사배설에 관한 자료 등을 제출하였음

단회 및 반복독성시험

- 단회독성시험에서 피네레논 투여시 개략의 치사량은 랫드 50mg/kg(oral), 마우스 >2000mg/kg(oral), 100mg/kg(iv)
- 반복투여독성시험은 마우스에서 최대 13주, 랫드에서 최대 26주, 비글견에서 최대 39주 피네레논 매일 경구투여시 주로 과도한 약리학 적 활성으로 인한 영향이 나타났음. 랫드 26주, 비글견 39주 반복독성에서 수분 섭취 증가, 체중 증가량 감소, 경미한 전해질 불균형(칼륨 및 칼슘 증가, 나트륨 및 염화이온 감소 포함) 등이 나타났다. 만성 반복 투여후 과도한 약리 활성의 독성 장기는 부신(랫드 및 비글견), 전립선(비글견)이었음
- 랫드 4, 13주의 아만성 반복투여 독성시험의 고용량 투여군(30mg/kg)에서 뇌하수체, 눈물샘, 간, 신장, 방광, 암컷 생식기관이 영향을 받았으며, 신장 미네랄화(암컷) 및 방광 과다형성(수컷)외 이상 소견은 완전히 회복되거나 부분적으로 회복되었음. 신장 및 요도의 소견은 전해질 불균형 및 뇨량에 대한 피네레논의 이차적 약리학 적 영향에 기인한 것으로 추정됨
- 개를 대상으로 한 만성 시험에서 다른 형태학적 소견 없이 전립선 크기 및 중량의 감소가 인간의 약 10배인 비결합 AUC에서 관찰되었음

생식발생독성시험

- 랫드 수태능 시험에서는 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 21배 높은 용량에 해당하는 용량에서 암컷 생식능 장애(황체 수 및 착상 부위 수 감소) 및 초기 배아 독성 징후(착상 후 손실 증가 및 생존 가능한 태아 수 감소)가 나타났음. 수컷 수태능에 대한 영향은 보이지 않았음
- 랫드 배태자발생시험결과 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 19배 높은 용량인 10mg/kg/day에서 모체 독성과 함께 태아 무게 감소 및 골화 지연 등 태아 독성의 징후와 태반 무게 감소가 발생했음, 사람 노출도 대비 25배 높은 용량인 30mg/kg/day에서 내장 및 골격 변형(경미한 흉반, 태줄 단축, 조금 확대된 천문)의 발생률이 증가했으며 한 태아는 인간의 약 25배인 AUC_{unbound}에서 희귀 기형(이중 대동맥궁)을 보였음. 다만, 모체독성 및 배태자 독성은 사람에서 노출도 대비 10배 이상 높은 용량, 기형의 경우 25배 높은 용량에서 나타났으므로, 사람과의 연관성은 낮을 것으로 예측됨. 다만 출생전후 발생 시험에서 사람 노출도 대비 약 4배 높은 용량에서 새끼의 약간의 운동활동 변화등이 나타났으므로, 임부에서 이 약은 유익성-위해성을 고려하여 투여하도록 제시 필요.
- 피네레논 및 그 대사체들이 사람의 모유 중 분비 여부는 확인되지 않았으나 동물시험에서 유즙 중 분비가 확인되었음. 출생전후 발생시험에서 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 4~14배 높은 용량인 3~10mg/kg에서 태자 독성(새끼 치사율 증가, 새끼 체중 감소, 귓바퀴 펴기 지연등)이 나타났으며, 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 4배 높은 용량인 3mg/kg에서 경미한 신경기능 변화가 나타났으므로, 수유 영아에게 잠재적 위해성을 고려하여 수유부에 대한 투여항에 이 약 치료 중 치료 후 1일 간은 수유를 피하도록 적절하게 제한 필요함

유전독성 및 발암성 시험

- 피네레논은 생체외시험(in vitro) 복귀 돌연변이 시험(Ames), 염색체 이상시험 또는 체내 소핵시험 결과 유전독성이 없었음
- 2년 발암성 시험에서 피네레논은 암컷 마우스 뿐만 아니라 수컷 및 암컷 랫드에서 발암 가능성을 나타내지 않았으나, 수컷 마우스에서 피네레논은 사람에서 AUC_{unbound}의 26배에 해당하는 노출에서 라이디히세포(Leydig cell) 선종이 증가되었음. 사람에서 AUC_{unbound}의 17배에 해당하는 노출에서 종양을 유발하지 않았음. 설치류에서의 민감도와 치료 용량 보다 높은 용량에서 약리학적 기전 및 안전역을 기반으로 할 때, 수컷 마우스에서 라이디히세포 종양의 증가는 임상적으로 나타날 가능성이 낮을 것으로 예측됨

안전성약리시험

- 신경계 및 호흡기계 안전성 약리시험결과, 이상 나타나지 않았음. 심혈관계 안전성 약리시험결과, 사람 치료 농도의 약 6배의 유리 혈장 농도에서 개의 PQ 간격이 약간 단축되었음.

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 33건(임상약리시험 27건, 치료적 탐색 시험 5건, 치료적 확증 임상시험 1건)의 임상시험 자료를 제출하였으며, 신청된 적응증 중 ‘제2형 당뇨병이 있는 만성 신장질환 환자에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관계 위험성 감소’ 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 Study 16244(FIDELIO-DKD)임

치료적확증임상시험

- 핵심 임상시험인 Study 16244(FIDELIO-DKD)은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관계 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험임
- 동 임상의 1차 유효성 평가변수는 신부전 발생(만성 투석, 신장 이식 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 최소 4주 동안 <15 ml/min/1.73m²로 지속적 감소로 정의됨), eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주 동안 지속적 감소, 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수로서, 시험 결과 위험도 0.825 (95% 신뢰구간 0.732, 0.928), p=0.0014로서 위약 대비 통계적 우월성을 확인하였음
- *제2형 당뇨병이 있는 만성 신장질환 환자에서 신장질환의 진행 지연 : 종양항생의약품과 검토
- 주요 2차 평가 변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 14% RRR을 보였다. [(HR 0.860[95% CI 0.747; 0.989], p=0.0339) 임상시험계획서에 사전에 정의한 대로, 일차 평가변수가 통계적으로 유의함에 따라 주요 이차평가변수에 대하여 0.0497 유의수준으로 검정시 p-value 0.0339로 통계적으로 유의하였음.
- 비치명적 뇌졸중이 두 군간 유사한 수로 보고되었으며(피네레논 90명 3.2%, 위약 87명 3.1%), 그 외 구성요소(CV death, non-fatal MI, HF hospitalization)에 대해서는 피네레논이 위약대비 우호적인 경향성을 보였다.
- 치료중 분석(마지막 시험약 투여 후 30일까지 발생한 사건 포함) 및 PPS 분석군에서도 피네레논의 위약대비 치료효과가 일관된 경향성을 보였음(0.781[95% CI 0.664; 0.918]; PPS에서 HR 0.819[95% CI 0.686; 0.978])

표 2-17: adjudicated CV 복합 평가변수 및 이의 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논		위약		HR (95% CI)	p값
	N = 2833 n (%)	N = 2841 n (%)	피네레논 n/100 p-yrs (95% CI)	위약 n/100 p-yrs (95% CI)		
CV 복합	367 (13.0%)	420 (14.8%)	5.11 (4.60;5.64)	5.92 (5.37;6.50)	0.860 [0.747; 0.989]	0.0339
구성요소:						
CV 사망	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
비치명적 MI	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.94 (0.73;1.17)	1.17 (0.94;1.43)	0.796 [0.581; 1.090]	0.1540

비치명적 뇌졸중	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.21 (0.97;1.47)	1.18 (0.94;1.44)	1.027 [0.765; 1.380]	0.8579
심부전으로 인한 입원	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821

[약어 및 정의]

- CKD : Chronic Kidney Disease, 만성 신장병
- DKD : Diabetic kidney disease, 당뇨병성 신장병
- DM : Diabetes mellitus, 당뇨병
- DN : Diabetic nephropathy, 당뇨병성 신경병증
- CHF : Chronic Heart Failure, 만성 심부전
- MR(A) : Mineralocorticoid receptor (antagonist), 미네랄코르티코이드 수용체(길항제)
- T2D(M) : Type 2 diabetes (mellitus), 제2형 당뇨병
- ACEI : Angiotensin-converting enzyme inhibitor, 안지오텐신 전환 효소 억제제
- ARB : Angiotensin receptor blocker, 안지오텐신 수용체 차단제
- RAS : Renin-angiotensin system, 레닌-안지오텐신 시스템
- eGFR : estimated glomerular filtration rate, 추정 사구체 여과율
- eGFR-EPI : estimated glomerular filtration rate calculated using the 'CKD epidemiology collaboration' formula, 'CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)' 공식을 사용하여 계산한 추정 사구체 여과율
- eGFR-MDRD : estimated glomerular filtration rate calculated using the 'Modification of Diet in Renal Disease' formula, 'MDRD(Modification of Diet in Renal Disease)' 공식을 사용하여 계산한 추정 사구체 여과율
- NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-말단 뇌성 나트륨 이뇨 펩티드 전구물질
- UACR : Urinary albumin-to-creatinine ratio, 소변 내 알부민 대 크레아티닌 비율

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 케렌디아정10, 20밀리그램(피네레논)
- 약리작용 기전 : 새로운 선택성 비스테로이드 미네랄코르티코이드 수용체(MR) 길항제임
 - 스테로이드 호르몬, 알도스테론과 코티솔은 심장, 신장 및 혈관에서 광범위하게 발현되는 MR의 천연 리간드임. MR의 과다활성은 전염증성 및 전섬유화 효과의 매개를 통해 그리고 나트륨 유지와 내피세포 기능장애를 통해 CKD, HF 및 고혈압에서 발견되는 장기 손상에 기여함
 - 피네레논은 MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유증을 강하게 약화시킴. MR은 신장, 심장 및 혈관에서 발현되며, 여기서 피네레논은 나트륨 저류 및 비대 과정을 방해함. MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지며, 안드로젠, 프로게스테론, 에스트로젠 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 낮은 편임. 피네레논과 MR의 결합은 특정 수용체-리간드 복합체를 유도하여 전염증성 및 전섬유화 매개체의 발현과 관련된 전사 보조활성인자 동원을 차단함.
- 신청 효능효과 : 만성신장질환 및 제2형 당뇨병이 있는 성인에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관 이상 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 비 치명적 심근경색, 비 치명적 뇌졸중) 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소
- 신청 용법용량(요약) : 시작 용량은 eGFR 을 바탕으로 10mg 또는 20mg, 치료 중 용량은 eGFR 및 혈청 칼륨 농도에 따라 조절함. 하루 최대 복용량은 20 mg임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 질병 배경 및 예후
 - CKD 및 T2D는 각자 독립적으로 주요한 전 세계적 건강 문제임. 2017년 전 세계에서 약 4억5천1백만 명의 환자들이 T2D 진단을 받았고, 그 수는 2045년까지 6억9천3백만 명으로 늘어날 것으로 예상됨(Cho et al. 2018). T2D 환자의 20-40%에서 CKD가 발생하는 것으로 추정되고(Persson 및 Rossing 2018), 이 질환은 신장의 진행성 손상과 비가역적인 기능 상실을 특징으로 하고 결국에는 신부전으로 이어짐. 현재 T2D는 선진국에서 신부전의 주요 원인임(Tuttle et al. 2019)
 - CKD의 진단, 위험 층화 및 모니터링은 요중 알부민 배설을 사용한 신장 손상 그리고 GFR 추정값을 사용한 신장 기능의 평가를 바탕으로 함(Molitch et al. 2015). 알부민뇨 증가 및 eGFR 감소는 CV 사건, 사망 및 신장 질환의 진행 가속화의 위험 증가에 대한 경고하고 독립적이고 추가적인 예측인자임. T2D가 있는 사람의 경우 조기 CV 질환의 위험이 높고, CKD가 발생한 사람에서는 이 위험이 더욱 악화됨(Hudspeth 2018, Leon 및 Maddox 2015). CKD가 있는 T2D 환자에서 T2D만 있는 환자과 비교해 CV 사망 및 CV 사건의 위험이 각각 3배에서 6배 증가함(Afkarian et al. 2013)
 - ACEI 또는 ARB를 사용한 치료 및 SGLT-2 억제제의 병용에도 불구하고, 심장신장 결과변수 사건의 높은 잔여 위험이 존재하고, 정상적으로 관찰되는 연령과 관련된 신장 기능 감소보다 두 배 이상 높음(Perkovic et al. 2019). T2D 환자의 CKD에 내재하는 병태생리학적 특징은 복합적이고 CKD의 진행 및 관련 이환에는 여러 요인이 관여함(Vallon 및 Komers 2011). 이 적응증에서 거의 20년 동안 새로 승인된 요법이 없다가 최근에 SGLT2 억제제를 사용한 이 집단에서 이익이 관찰되었으며, T2D 환자의 CKD에 대한 현대의 모델에서는 혈역학, 대사, 염증 및 섬유화 인자를 CKD 진행의 상관된 병태생리학적 요인으로 간주함(Alicic et al. 2017). T2D 환자의 CKD에 대한 기존의 요법들은 주로 대사 및 혈역학적 인자를 표적으로 삼고, MR 과다활성과 알도스테론 상향조절은 취급하지 않는다. 따라서, 전 세계적으로 늘어나는 T2D 집단의 CKD에서 염증 및 섬유증을 포함해 복잡한 다인성 기저 질환 기전을 다루기 위한 더 효과적인 요법이 필요함
- 치료 옵션

- ACEI 또는 ARB를 사용한 RAS 억제가 KDIGO 2020, ADA 2019 및 ESC/EASD 2019 공동 가이드라인에 따라 현재의 표준 요법임(미국당뇨병학회 2019a, 미국당뇨병학회 2019b, 미국당뇨병학회 2020, Cosentino et al. 2020, KDIGO 2012)

• 피네레논의 작용기전

- CKD 및 HF에서 MR의 과다 활성화는 장기 손상의 요인이고, 영향을 받는 사람에서 심장 및 신장 이환과 사망의 높은 비율로 기여함(Bauersachs et al. 2015). MR은 신장(사구체 세포 유형과 세뇨관 상피세포), 심근세포, 혈관 내피 및 평활근 세포, 섬유모세포, 지방세포, 면역세포 및 뇌의 여러 부위를 포함해 인체에서 광범위하게 발현됨
- 원위 신장단위의 상피세포에서 생리학적 MR 신호전달은 적절한 나트륨 유지와 칼륨 배설을 가능하게 함. MR 과다 활성화는 여러 세포 유형에서 전염증성 및 전섬유화 단백질의 발현을 촉진하고, 이로 인해 신장에서 사구체 병변, 세뇨관 간질성 섬유증 그리고 내피세포 기능장애, 세포 외 콜라겐 침착 및 유해성 CV 재형성이 발생함(Kolkhof 및 Barfacker 2017). 알도스테론 '돌파'(즉, 장기간 ACEI 또는 ARB 사용에도 불구하고 환자에서 순환 알도스테론 수치의 증가)는 요증 알부민 배설의 증가 및 eCFR의 더 빠른 감소와 관련이 있음(Bomback 및 Klemmer 2007, Schjoedt et al. 2004, Staessen et al. 1981)
- 피네레논은 높은 시험관내 효력(IC50 17.8 nM)과 현저한 MR 선택성(다른 스테로이드 호르몬 수용체 대비 최소 500배)을 가진 비스테로이드 선택성 MRA임. 피네레논은 관련된 MR 작용제인 알도스테론 및 코티솔을 스테로이드 MRA인 스피로노락톤 및 에플레레논보다 더 효과적으로 차단함(Kolkhof 및 Barfacker 2017). 또한 피네레논이 안드로겐 수용체에서 10 μM까지 활성을 나타내지 않기 때문에 여성형 유방증과 같이 안드로겐 수용체 길항 활성화에 의해 매개되는 스피로노락톤의 항안드로겐 부작용이 감소될 것으로 기대함

1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 임상시험계획승인현황

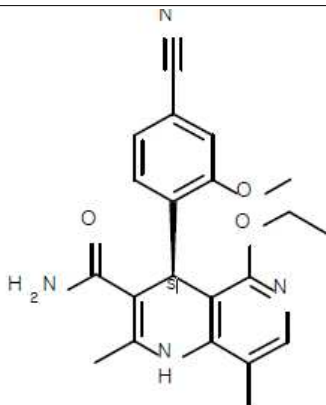
연번	접수번호 승인일	임상시험 제목
1	201300284 2013-06-13	[14564] 좌심실 수축기 기능부전을 동반한 만성 심부전 악화로 응급 내원하였으며 만성 신질환을 동반하거나 하지 않은 제2형 당뇨병 또는 중등도 만성 신질환을 단독으로 가진 시험대상자에서 에플레레논(Eplerenone) 대비 BAY 94-8862의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 더미(double-dummy), 다기관 임상시험 (2b상)
2	201300290 2013-06-17	[16243] 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 신장 질환으로 임상 진단된 시험대상자에서 BAY 94-8862의 다양한 경구 용량의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험 (2b상)
3	201500497 2015-09-30	[17530] 제2형 당뇨병과 당뇨병성 신장질환을 임상 진단받은 대상자에서 finerenone을 표준치료에 추가하였을 때 심혈관계 이환율 및 사망률의 감소에 대한 유효성과 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 사건기반 3상 임상시험 (3상) *1차 평가변수: CV 사망 또는 비치명적 CV 사건(심근경색, 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원)의 복합 평가변수
4	201500499 2015-09-30	[16244] 제2형 당뇨병과 당뇨병성 신장질환을 임상 진단받은 대상자에서 finerenone을 표준치료에 추

		가하였을 때 신장질환의 진행에 대한 유효성과 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 사건기반 3상 임상시험 (3상)
5	202000361 2020-05-14	[20103] 심부전(NYHA II-IV) 및 좌심실 박출률이 40% 이상(LVEF ≥40%)인 대상자의 이환율 및 사망율에 대한 Finerenone의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험 (3상)
6	202000457 2020-06-10	[21311] 당뇨 망막병증 진행 지연에 대한 피네레논의 효과를 조사하기 위해 바이엘이 의뢰한 2건의 제3상 임상시험인 FIDELIO 및 FIGARO에 등록된 대상자의 정기적인 안과 검사에 대한 관찰 연구 (2a상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
피네레논(미분화) (Finerenone micronized)	(4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide	$C_{21}H_{22}N_4O_3$ (MW : 378.42)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C /60% RH	Al/PVC/PVDC Blister	기준 내 적합
가속시험	40°C /75% RH		

3.2. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통 (성별/마리 수)	투여방법	투여기 간	용량 (mg/kg/day)	# Report ID	GLP 준수	시험결과
단회투여 독성시험	마우스 (NMRI)	Oral gavage	단회	oral: 최대 2000 iv: 30, 200 (PEG400)	PH-35743	○	Oral: 개략의 치사량 >2000 mg/kg iv: 개략의 치사량 100mg/kg
	랫트 (Wistar)	Oral gavage	단회	50, 300, 2000 (PEG400)		○	개략의 치사량 300 mg/kg
	마우스	Oral gavage	단회	15, 30, 60 (0.5% Tylose)	R-12098	×	개략의 치사량 >60 mg/kg 과다한 독성 징후는 관찰되지 않았음
반복투여 독성시험	마우스 (CD-1)	Oral (diet)	2주	0, 100, 400, 1600ppm	PH-41199	×	-
	마우스 (CD-1)	Oral gavage	3주	0, 15, <u>50</u> , 150 (0.5% Tylose)	PH-37924	×	NOAEL 50 mg/kg
	마우스 (CD-1)	Oral (diet)	13주	0, 30, 100, 300ppm	PH-38037	×	*조직병리 실시하지 않아 NOAEL 결정하지 않음
	마우스 (CD-1)	Oral gavage	13주	M: 1, <u>3</u> , 10 F: 0.75, 2.5, <u>7.5</u>	PH-37687	○	NOAEL -(M) 3.0 mg/kg -(F) 7.5 mg/kg
	랫트 (Wistar)	Oral (diet)	2주	0, 100, 300, 1000ppm	PH-41209	×	-
	랫트 (Wistar)	Oral gavage	4주 +회복 4주	0, <u>3</u> , 10, 30	PH-36275	○	NOAEL 3 mg/kg
	랫트 (Wistar)	Oral (diet)	13주	0, <u>7.5</u> , 25, 75	PH-38146	×	NOAEL 7.5 mg/kg
	랫트 (Wistar)	Oral gavage	13주	0, <u>3</u> , <u>10</u> , 30	PH-36695	○	NOAEL -(M) 10 mg/kg -(F) 3 mg/kg
	랫트 (Wistar)	Oral gavage	26주	M: 0, 1.5, <u>5</u> , 15 F: 0, 0.5, <u>1.5</u> , 5	PH-37792	○	NOAEL -(M) 5 mg/kg -(F) 1.5 mg/kg
	개 (Beagle)	Oral gavage	4주 +회복 4주	0, 1.5, <u>5</u> , 15	PH-36393	○	NOAEL 5 mg/kg,
	개 (Beagle)	Oral gavage	13주	0, 1, 3, <u>10</u>	PH-36687	○	NOAEL 10 mg/kg,
	개 (Beagle)	Oral gavage	39주	<u>0.5</u> , 1.5, 5	PH-37743	○	NOAEL -(M) 0.5 mg/kg -(F) 5 mg/kg
유전 독성	복귀 돌연	Salmonella strains	<i>in vitro</i>	~5,000 µg/plate	A44902	○	Negative

시험종류		종 및 계통 (성별/마리 수)	투여방법	투여기 간	용량 (mg/kg/day)	# Report ID	GLP 준수	시험결과
시험	변이 염색 체 이상	V79 세포	<i>in vitro</i>		~350 µg/mL	PH-35761	○	Negative
	소핵	마우스 (NMRI)	ip	2회	250, 500, 1000	T2079330	○	Negative
생식 발생 독성 시험	Seg I	랫트 (Wistar)	Oral gavage		0, 3, 10, 30	PH-37923	○	생식능 NOAEL (수컷) 30 mg/kg(AUC _{unbound} 15X) (암컷) 3 mg/kg(AUC _{unbound} 10X)
	Seg II	랫트 (Wistar)	Oral gavage		0, 10, 30, 100	PH-41186 (Pilot)	X	-
		랫트 (Wistar)	Oral gavage		0, <u>3</u> , 10, 30	PH-37903	○	발달 독성: NOAEL 3 mg/kg(AUC _{unbound} 10X) (모체 및 태자)
		토끼 (Himalaya n)	Oral gavage		0, 1, 3, 10, 30	PH-41187 (DRF)	X	-
		토끼 (Himalaya n)	Oral gavage		0, 0.25, <u>0.75, 2.5</u>	PH-37904	○	발달 NOAEL (모체) 0.75 mg/kg (태자) 2.5 mg/kg(AUC _{unbound} 12X)
	Seg III	랫트 (Wistar)	Oral gavage		0, 3, 10, 30	R-13038 (DRF)	X	-
	랫트 (Wistar)	Oral gavage		0, <u>1, 3</u> , 10	R-13392	○	NOAEL (모체) 3 mg/kg (태자, M/F) 1 mg/kg (AUC _{unbound} 2X)	
발암성시 험	마우스 (CD-1)	Oral gavage	2년	M: 0, 1, 3, 10, 30 F: 0, 0.75, 2.5, 7.5	R-13339	○	발암성 NOAEL -(M) 10 mg/kg(AUC _{unbound} 22X) -(F) 7.5 mg/kg(AUC _{unbound} 25X)	
	랫트 (Wistar)	Oral gavage	2년	M: 0, 2, 6, 20 F: 0, 1, 3, 10	R-13337	○	No carcinogenic NOAEL -(M) 20 mg/kg(AUC _{unbound} 27X) -(F) 10 mg/kg(AUC _{unbound} 36X)	
국소독성 (국소내성 시험)	토끼 (NZW)	Intraven ous, paraven ous	단회	0.5mL(intravenous) *귀 정맥내 1.0mL(paravenous) *뒷다리 정맥주위주사	PH-37844	○	국소 자극 보이지 않음. 특이 소견 없음	
기타 독성	광 독성	Mouse fibroblast s (3T3.A31 cell)	<i>in vitro</i>	-	~500 µg/mL	PH-35867	○	광자극계수(PIF) 7로 광독성으로 확인됨 *3건 시험 간 변동성 보임(1.7, 7.8, 10.4) 양성 대조군 PIF 27
		Mouse	<i>in vitro</i>	-	~300 µg/mL	PH-36900	○	PIF 2(1.5, 2.3, 1.6)로 광독성 근거 없었음

시험종류	종 및 계통 (성별/마리 수)	투여방법	투여기 간	용량 (mg/kg/day)	# Report ID	GLP 준수	시험결과	
	fibroblast s (3T3.A31 cell)						양성대조군 PIF 29 PH35867/PH-36900 평균 PIF 4.2로 역치값 5 미만(광독성 없음)	
	대사 체	Structure- based assessment, metabolites	<i>in silico</i>	BAY 1117266, BAY 1117267, BAY 1117268, BAY 1117270, BAY 1117271, BAY 1117272	PH-41765	X	non-mutagenic	
발육 기 독성	Juvenile (단 회)	랫트 (Wistar)	Oral, gavage	단회	0, 0.25, 0.75, 2.5	PH-37904	○	
	Juvenile (13 주)	랫트 (Wistar)	Oral, gavage	13주	0, 1, 3, 10	PH-40997	○	adolescents/adults model과 유사함
	Juvenile Fertility	랫트 (Wistar)	Oral, gavage	13주	0, 1, 3, 10 (0.5% Tylose 또는 Kolliphor HS 15/ethanol/water 40/10/50)	PH-40974	○	생식능 영향없음

<허가용 반복 투여 독성 시험들에서 항정 상태의 전신 노출 및 사람 노출 대비 노출 배수 개요>

일일 용량 [mg/kg/day]	성별	중 노출				미결합 노출				
		C _{max} [µg/L]	MoE	AUC(0-24) [µg·h/L]	MoE	C _{max,u} [µg/L]	MoE	AUC(0-24) _u [µg·h/L]	MoE	
마우스 대상 13주 독성 시험										
1	M	16200	101	202000	306	12	0.9	156	3	
3	M	43800	272	519000	786	34	2.5	400	7	
10	M	99400	617	1070000	1621	77	5.7	824	15	
0.75	F	13500	84	217000	329	10	0.8	167	3	
2.5	F	40200	250	632000	958	31	2.3	487	9	
7.5	F	103000	640	1510000	2288	79	5.9	1163	21	
랫트 대상 4주 독성 시험										
3	M	18975	118	315146	477	9	0.7	147	3	
10	M	57398	357	993599	1505	27	2.0	462	8	
30	M	116639	724	1842506	2792	54	4.0	857	16	
3	F	59273	368	1190202	1803	28	2.1	553	10	
10	F	104374	648	2060230	3122	49	3.6	958	17	
30	F	135460	841	2524171	3825	63	4.7	1174	21	
랫트 대상 13주 독성 시험										
3	M	25813	160	419184	635	12	0.9	195	4	
10	M	80808	502	1375110	2084	38	2.8	639	12	
30	M	115355	716	1821813	2760	54	4.0	847	15	
3	F	57285	356	1211627	1836	27	2.0	563	10	

<허가용 반복 투여 독성 시험들에서 항정 상태의 전신 노출 및 사람 노출 대비 노출 배수 개요>

일일 용량 [mg/kg/day]	성별	총 노출				미결합 노출			
		C _{max}		AUC(0-24)		C _{max,u}		AUC(0-24) _u	
		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
10	F	123245	765	2211234	3350	57	4.3	1028	19
30	F	155810	968	2680696	4062	72	5.4	1247	23
랫트 대상 26주 독성 시험									
1.5	M	7610	47	118000	179	4	0.3	55	1
5	M	42500	264	704000	1067	20	1.5	327	6
15	M	107000	665	1980000	3000	50	3.7	921	17
0.5	F	17000	106	349000	529	8	0.6	162	3
1.5	F	46500	289	992000	1503	22	1.6	461	8
5	F	101000	627	1990000	3015	47	3.5	925	17
개 대상 4주 독성 시험(수컷 및 암컷 통합)									
1.5		1265	8	3868	6	69	5.2	212	4
5		4637	29	19108	29	255	19.0	1049	19
15		22144	138	164713	250	1216	90.7	9043	164
개 대상 13주 독성 시험(수컷 및 암컷 통합)									
1		1100	7	4562	7	60	4.5	250	5
3		3409	21	17591	27	187	14.0	966	18
10		15847	98	87738	133	870	64.9	4817	88
개 대상 39주 독성 시험(수컷 및 암컷 통합)									
0.5b		560	3	2110	3	31	2.3	116	2
1.5		2180	14	9910	15	120	8.9	544	10
5		8350	52	59600	90	458	34.2	3272	60
사람 노출 ^a									
20 mg/day		161		660		13.41		54.98	

a 모집단 동태학에서 유도된 노출

b 유해 효과 없이 고용량에 내약성을 보인 수컷과 암컷의 소견에 기초한 NOAEL

비결합 분획(f_u): 사람: 8.33%, 마우스: 0.077%, 랫트: 0.047%, 개: 5.49%

NOAEL에 해당되는 용량 수준은 이탤릭체로 표기하였고, 용량은 밑줄 표시를 하였다;

MoE: 노출 배수(MRHD에서의 사람 혈장 수준과 비교);

AUC(0-24): 0~24시간의 AUC; AUC(0-24)_u: 0~24시간의 미결합 AUC;

C_{max}: 최대 약물 농도; C_{max,u}: 미결합 C_{max};

NOAEL: 무독성량; M: 수컷; F: 암컷

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 마우스와 랫드에서 피네레논 단회 경구투여시, 개략의 치사량은 각각 랫드 300 mg/kg 이상, 마우스에 서는 2000 mg/kg 이상에서 관찰되었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 랫드 26주 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫드에서 피네레논을 최대 5~15 mg/kg/day 26주 반복투여 독성시험 결과, 투여 관련 치사는 나타나지 않았으며, 주요 소견은 다음과 같음. NOAEL은 수컷 5mg/kg, 암컷 1.5mg/kg였음.

표 3-23: 랫드 대상 26주 경구 독성 시험의 주목할 만한 소견

평가변수	소견	성별	용량 [mg/kg/day]
임상	신발성 창백(2/20)및 털세움(5/20)	F	5
	미미한 말기 체중 감소(M: -6.4%, F: -4.2%)	M/F	15/5
	누적 체중 증가량의 미미한 감소 (M: -22%, F: -20%)	M/F	15/5
혈액학 임상 화학	적혈구 매개변수의 최소한도의 변화	M/F	≥5/≥1.5
	칼슘 수치의 최소한도 증가(+3~7%)	M/F	≥1.5/≥0.5
	칼륨 수치의 미미한 증가(+10%)	F	≥0.5
	나트륨 수치의 최소한도 감소(-1~2%)	M	≥1.5
장기 중량 조직병리학	요소 수치의 미미한 증가(±30%)	F	5
	중성지방 수치의 미미한 감소(±40%)	F	5
	부신의 상대 및/또는 절대 중량 증가	M/F	≥5/5
	부신: 미미한 내지 중증도의 사구대 비대 및 세포질 기포형성/공포형성 (발생 빈도: M: 0-5-19-20, F: 0-2-9-20)	M/F	≥1.5/≥0.5
	눈물샘: 미미한 내지 중증도 미만성 위축	M	15
	하르더샘 유사 구조화의 발생 빈도/중증도의 미미한 증가(유해하지 않음)	M	≥1.5
	단핵구 침윤물의 발생 빈도/중증도의 미미한 증가(유해하지 않음)	M	≥1.5

폐사율, 안과 검사, 사료 및 식수 섭취량, 소변 분석 및 부검에 미치는 효과 없음

4.2.2.2. 비글견 39주 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 개(Harlan Winkelmann) 피네레논 39주 반복투여 독성시험결과 내약성이 양호하였고, 일부 적응적 효과 및 일부 경미한 유해 효과만 관찰되었음. 전립선은 장기간 투여 후 추가적인 표적 기관으로 확인되었음. NOAEL은 수컷 0.5 mg/kg/day, 암컷 5 mg/kg/day였음. 수컷에서 NOAEL은 중용량부터 시작하여 전립선 소견이 관찰되었기 때문임

표 3-35: 개 대상 39주 경구 독성 시험의 주목할 만한 소견

평가변수	소견	성별	용량 [mg/kg/day]
임상	사료 섭취량의 용량 의존적 감소	F	≥0.5
임상 화학	총 빌리루빈의 미미한 증가 (1/4 M, 개체 번호 Q927: 1.1~1.6배)	M	5
	LDH 수치의 미미한 증가(1/4 F, 개체 번호 Q920: 3배)	F	5
부검	전립선 크기 감소(발생 빈도: 0-0-1-2)	M	≥1.5
장기 중량	부신 중량 증가(약 15~30%)	M	≥1.5
	전립선 중량 감소(약 -30%)	M	≥1.5
조직병리학	부신: 미만성 궁상대 과다형성/색상층 너비 감소	M+F	≥0.5

생존, 임상 징후, 체중, 반사, 체온, ECG, 심박수, 혈압, 안과 검사, 혈액 검사, 응고 및 소변 검사에 미치는 효과는 없었다
LDH: 젖산 탈수소효소; F: 암컷; M: 수컷

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- point mutation, in vitro 염색체 이상 시험 및 in vivo 소핵시험에서 유전독성은 음성 결과를 나타냈음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- point mutation, in vitro 염색체 이상 시험 및 in vivo 소핵시험에서 유전독성은 음성 결과를 나타냈음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수컷과 암컷 생식력 및 초기 배아 발달에 대한 시험에서 피네레논을 3-30 mg/kg/day 용량에서 시험한 결과 주요 소견은 다음과 같음. 수컷 생식력에 대한 NOAEL은 30mg/kg/day(MRHD total AUC 2792X, unbound AUC 16X)이고, 암컷 생식력에 대한 NOAEL은 3mg/kg/day(MRHD total AUC 1800X, unbound AUC 10X)이었음

표 6-1: 랫트 대상 수태능 및 초기 배자 발달 시험에서 주목할 만한 소견

조건	성별	용량[mg/kg/day]
일반 조사		
임상적 소견	투여 후 타액 분비(부형제군에서도 확인됨)	M/F ≥3
	식수 섭취량 및 배뇨 증가	M/F 30
일반 소견	교배 전 기간 중 체중 증가량 감소	M ≥3
	최종 체중 감소	M ≥3
	교배 전 기간 중 제1~8일에 평균 체중의 일시적 감소	F ≥3
	교배후(p.c.) 제0~7일에 체중 증가량 감소	F 30
암컷의 수태능 및 초기배 발생		
	절대 및 상대 난소 중량 감소	F ≥10
	황체의 평균 수 감소	F 30
	착상 부위의 평균 수 감소	F 30
	착상 후 소실 증가	F 30
	생존 배자 수 감소	F 30

자료 섭취량, 부검, 교환 중량, 수정 지수, 수태능 지수, 수태 지수, 발생 횟수, 수정까지 경과한 시간 및 착상 전 소실의 경우 투여와 관련된 효과를 보이지 않았다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험

4.2.4.2.1. 랫드 배·태자발생시험

- 랫드 발달독성 시험에서 피네레논을 30 mg/kg/day까지의 용량 수준에서 시험했음. 10 mg/kg/day 용량 부터, 모체 독성의 징후(체중 증가량 감소)가 관찰되었고(대조군 대비 10mg/kg 25%, 30mg/kg 54% 감소), 30 mg/kg/day에서 임신일 제6-13일에 체중에 대한 영향이 두드러졌고 최대 내약 용량이 초과되었음.
- 피네레논은 랫드에서 10 mg/kg/day의 중간 용량부터 태아 체중 감소, 골화 지연 및 변화율 증가로 나타나는 배태아 발달에 대해 바람직하지 않은 영향이 나타났음. 30 mg/kg/day(MRHD total AUC 4530X, unbound AUC 25X)의 고용량에서 1마리 태자에서 심장 및 주요 혈관, 폐 및 비장의 복합 기형과 이전에 과거 대조군에서 발견되지 않은 드문 기형(중복대동맥궁)을 나타냈음. 추가로 중복대동맥궁 태자는 예비 시험에서 기관형성 중에 100 mg/kg/day를 투여한 고용량군에서 발견되었으므로, 치료 관련성을 배제할 수 없음.
- 발달 독성에 대한 전체 NOAEL은 3mg/kg/day(MRHD total AUC 1850X, unbound AUC 10X)이었음.

표 6-2: 랫트 대상 배태자 발달 독성 시험의 주목할 만한 소견

소견		용량 [mg/kg/day]
모체 일반	전체 치료 기간 동안 체중 증가량 및 보정된 체중 증가량의 미미한 내지 중등도 감소 및 GD 제6~13일에 중등도 내지 뚜렷한 체중 증가량 감소	≥10
	사료 섭취량의 미미한 일과성 감소	≥10
	식수 섭취량 증가 및 배뇨 증가	30
생식 매개변수	주목할 만한 소견 없음	
동일 모체내 배태자 태반 일반	태반 중량 감소	≥10
	태자 중량 감소	≥10
내장 평가	2중 대동맥궁 및 심장 및 주요 혈관(역위 포함), 폐 및 비장의 추가 소견 (태자 기준의 발생 빈도: 0 - 0 - 0 - 1)	30
	미미한 부종(변동)(태자 기준의 발생 빈도: 0 - 1 - 1 - 4)	30
	짧은 태출(변동)(태자 기준의 발생 빈도: 0 - 0 - 0 - 13)	30
골격 평가	골형성 지연(변동)	≥10
	미미한 숫구멍 비대(변동)	30

생존, 부검, 수태율, 태반 모양, 새끼 크기, 태자 정별 비에서는 치료 관련 효과가 나타나지 않았다.

4.2.4.2.2. 토끼 배태자발생시험

- 토끼에서, 피네레논을 최대 2.5 mg/kg/day의 투여시, 고용량에서 모체 독성(체중 발달 감소, 먹이 소비량 감소)이 발생했다. 고용량까지 발달독성의 징후가 관찰되지 않아 발달 독성에 대한 NOAEL은 2.5 mg/kg/day(MRHD total AUC 598X, unbound AUC 13X)이었음

표 6-7: 토끼 대상 발달 독성 시험의 주목할 만한 소견

소견		용량 [mg/kg/day]
일반	폐사(1/20), 치료와 관련성의 의심됨	2.5
	최초 며칠의 치료일에 체중 증가량 감소/폐사한 암컷 개체의 체중 감소	2.5
	치료기의 첫 절반 기간 동안 주로 발생한 사료 섭취량 감소	2.5

부검, 수태율, 태반 중량 및 모양, 생식 매개변수, 태자 중량, 외부, 내장, 골격 변형 및 기형 측면에서는 치료와 관련된 효과를 보이지 않았다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫트에서 출생 전후 발달 시험에서 주요소견은 다음과 같음

표 6-13: 랫트 대상 출생 전후 발달 시험에서 주목할 만한 소견

소견		용량 [mg/kg/day]
모체 일반	일시적인 체중 감소 및 수태 중 체중 감소	≥3
	수태 중 평균 체중 증가량 감소(-14~-30%)	≥1
	체중 감소, 그러나 수유 중에 체중 증가량 증가	10
	수태 중 평균 사료 섭취량 감소	10
	수태 중 사료 섭취량의 미미한 감소	≥3
	수유 중 사료 섭취량의 미미한 감소	≥1
생식 매개변수	사산 수 증가(3/219)	10
	평균 정상 출산 수 감소(투여와 관련성 없음)	≥1
동일 모체내 배태자 일반, 젖떼기 전	PND 0~4 시점에 새끼 개체의 폐사를 증가(3 mg/kg/day 용량에서 한배새끼 4단위 중 4 ≥3 마리, 10 mg/kg/day 용량에서 한배새끼 2단위 중 4마리)	
	새끼 개체의 평균 중량 감소(PND 1 시점에 약 -18%, PND 21 시점에 -11%)	10
	출생 시 새끼 개체의 평균 중량 감소(-7%), PND 21까지 정상화됨	3
	컷바퀴 퍼짐 지연	10
일반, 젖떼기 후	체중 및 체중 증가량의 미미한 감소(-6%)	10
신경행동	전체 활동, 움직임 수, 뒷다리 서기 증가	≥3
생식능	F1 암컷들에서 황체 수 및 착상 부위의 최소한도 감소	10
부검	미미한 창백 신장(M에서의 발생 빈도: 1 - 3 - 3 - 5, F: 0 - 0 - 1 - 0)	10
	최소한도 내지 미미한 신장 반접 (M에서의 발생 빈도: 0-2-2-1, F: 0-0-0-0)	≥1

폐사율, 모체 및 젖먹기 전 새끼 개체의 무게, 수태율, 분만, 수태 기간, 한배새끼 규모, 착상 후 소실, 새끼 개체의 성비, 정상 분만 생존력, 젖땀 지수, 눈 뜨기, 앞니 맹출, 표면 또는 공중 바로잡기 반사 등의 임상적 관찰사항에서는 치료 관련 효과를 보이지 않았다. 또한, 이유 후 학습과 기억 및 청각 놀람, 성적 성숙, 생식 지수 및 생식능은 영향을 받지 않았다.

PND: 생후일

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

4.2.5.1. 마우스 발암성시험

- 마우스[CrI:CD1(ICR) BR] 대상 104주 발암성 시험에서 수컷 1, 3, 10, 30 mg/kg/day, 암컷 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day의 피네레논을 1회 경구(위관 영양) 투여하였음. mortality는 투여군 간 유사한 편이었으며, 주요 독성 소견은 다음과 같음

표 5-2: 마우스 대상 발암성 시험의 주목할 만한 소견

소견	성별
미미하게 보다 높은 탈모(수염) 또는 얇은 모피 발생 빈도	F
안구 수정체 혼탁 발생 빈도의 미미한 증가	M
평균 체중 증가량의 일시적 감소	M
고환:	
창백 부위(발생 빈도: 0-0-0-2-0-6)	M
비대(발생 빈도: 0-0-0-2-1-1)	M
고환: (세부 사항은 표 5-3에 나와 있다)	
레이디히 세포 샘종의 발생 빈도 증가	M
부신:	
A형 피막하 세포 과다형성의 발생 빈도 및 중증도 감소	M/F
혼합형 피막하 세포 과다형성의 발생 빈도 및/또는 중증도 감소	M/F
국소 미세혈관 공포형성의 발생 빈도 및 중증도 감소	M
하르더샘:	
포르피린 존재량 감소	M

생존, 질량, 사료 섭취량, 임상병리 검사 결과 또는 기관 중량에 대해 주목할 만한 효과 없음

- 특히, 육안 평가에서는 일부 수컷에서 3 mg/kg/day부터 시작하여, 고환에서 창백 부위 및/또는 육안 비대가 나타났음. 육안 소견과 일치하게 현미경 검진 이후, 레이디히 세포 선종의 발생 빈도 증가가 30 mg/kg/day 용량을 투여받은 수컷들에서 기록되었음. 발암성에 대한 NOAEL은 암컷 7.5 mg/kg/day, 수컷 10 mg/kg/day 이었음

표 5-3: 마우스에서 선별된 고환 소견의 발생 빈도

조직 및 소견	투여군 용량(mg/kg/day)	수컷					
		1	2	4	6	8	9
고환	검사된 수	60	60	60	60	60	60
B-Leydig cell Adenoma	-	58	59	59	57	60	51
	p	2	1	1	3	0	9

Dose response trend p=0.0002, Group 1 vs Group9 p=0.0149(p≥0.1)

4.2.5.2. 랫드 발암성시험(R-13305)

- 위스타 랫드 대상 104주 발암성시험에서 수컷 2, 6, 20 mg/kg/day, 암컷 1, 3, 10 mg/kg/day의 피네레논을 1회 경구(위관 영양) 투여하였음. mortality는 투여군 간 유사한 편이었으며, 주요 독성 소견은 다음과 같음

표 5-9: 랫드 대상 발암성 시험의 주목할 만한 소견

평가변수	소견	성별	용량 [mg/kg/day]
임상	아원 모습의 발생 빈도의 미미한 증가	M	20
	평균 체중 증가량의 최소한도 내지 뚜렷한 감소	M	20
	평균 체중 증가량의 최소한도 감소	F	10
	사료 섭취량의 최소한도 감소	M	20
	식수 섭취량의 최소한도 감소	M/F	20/10
임상병리	니트름 수치의 최소한도 감소(M: -2.1%, F: -1.4%)	M/F	20/10

표 5-9: 랫트 대상 발암성 시험의 주목할 만한 소견

평가편주	소견	성별	용량 [mg/kg/day]
장기 중량	염화물 수치의 최소한도 감소(M: -2%)	M	20
	칼륨 수치의 최소한도 증가(+20.5%)	F	10
	배뇨량의 일시적인 최소한도 감소 및 소변 비중의 최소한도 증가	M	≥2
	신장: 중량 감소(-6~-17%)	M/F	≥2/≥1
부검 조직병리학	부신: 중량 증가(+23%)	F	10
	난소: 중량 감소(-70%)	F	10
	부신: 창백(발생 빈도: M:2-0-10-5-2, F: 0-0-3-2-1)	M/F	≥2/3
조직병리학	부신		
	미만성 사구대 비대	M/F	≥2/≥1
	국소 사구대 비대의 발생 빈도 감소	M/F	≥2/≥1
	사구대 공포형성	M	20
	국소 속질 과다형성 발생 빈도 증가	M	20
	피질수질 색소 증가	M/F	≥2/≥1
	비장: 색소 발생 빈도 또는 중증도의 경미한 증가	M/F	≥2/≥3

생존, 질량, 안과 검사, 혈액 검사 및 응고 검사에 미치는 영향 없음

- 발암성에 대한 NOAEL은 암컷 10 mg/kg/day, 수컷 20 mg/kg/day 용량이었음.

표 발암성 시험들의 항정 상태에서 전신 노출 및 사람 노출 대비 노출 배수 개요(건강한 자원자들에서 항정 상태 데이터)

매일 용량 [mg/kg/day]	성별	총 노출				미결합 노출				
		C _{max}		AUC(0-24)		C _{max,u}		AUC(0-24) _u		
		[mg/L]	MoE	[mg·h/L]	MoE	[mg/L]	MoE	[mg·h/L]	MoE	
마우스 대상 발암성 시험										
1	M	13500	104	177000	346	10	1.0	136	3	
3	M	34100	264	519000	1016	26	2	400	9	
10	M	97700	756	1190000	2329	75	7	916	22	
30	M	135000	1044	1830000	3581	104	10	1409	33	
0.75	F	12500	97	190000	372	10	0.9	146	3	
2.5	F	34800	269	661000	1294	27	2	509	12	
7.5	F	87700	678	1380000	2701	68	6	1063	25	
랫트 대상 발암성 시험										
2	M	17400	135	314000	614	8	0.8	146	3	
6	M	64700	500	1030000	2016	30	3	479	11	
20	M	143000	1106	2490000	4873	66	6	1158	27	
1	F	29500	228	599000	1172	14	1.3	279	7	
3	F	94700	732	1840000	3601	44	4	856	20	
10	F	163000	1261	3340000	6536	76	7	1553	36	
사람 노출 ^a										
20 mg		129		511		10.77		42.57		
MoE = 노출 배수(예상되는 사람 혈장 수준과 비교 시)										
a: 건강한 자원자 대상 13785 시험의 40 mg od 용량에 대해 측정된 항정 상태 노출에서 외삽됨										
비결합 분획: 사람에서 8.33%, 마우스에서 0.077%, 랫트에서 0.047%										

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청사는 독성시험자료로 단회 반복투여 독성시험(랫드 6개월, 개 39주), 2년 설치류 발암성시험, 유전 독성시험, 생식발달 독성시험 등을 제출하였음
- 단회독성시험에서 피네레논 투여시 개략의 치사량은 랫드 50mg/kg(oral), 마우스 >2000mg/kg(oral), 100mg/kg(iv)
- 반복투여독성시험은 마우스에서 최대 13주, 랫드에서 최대 26주, 비글견에서 최대 39주 매일 경구투여시 독성학 프로파일을 확인하였으며, 주로 피네레논의 과도한 약리학적 활성으로 인한 영향이 나타났음. 랫드 26주, 비글견 39주 반복독성에서 수분 섭취 증가, 체중 증가량 감소, 경미한 전해질 불균형(칼륨 및 칼슘 증가, 나트륨 및 염화이온 감소 포함)등이 나타났다. 만성 반복 투여후 과도한 약리 활성의 독성 장기는 부신(랫드 및 비글견), 전립선(비글견)이었음
 - 랫드 4, 13주 반복독성시험의 30mg/kg 고용량 투여군에서 뇌하수체, 눈물샘, 간, 신장, 방광, 암컷 생식관이 영향을 받았으며, 신장 미네랄화(암컷) 및 방광 과다형성(수컷)의 이상조건 완전하게 또는 부분적으로 회복되었음. 신장 및 요도의 소견은 전해질 불균형 및 노량에 대한 피네레논의 이차적 약리학적 영향에 기인한 것으로 추정됨. 암컷 생식기관 소견은 호르몬 불균형을 시사할 수 있음. 신장 및 암컷 생식기관 이상은 만성 독성시험에서 확인되지 않았음
- 랫드 수태능 시험에서는 수컷 수태능에 대한 영향은 보이지 않았음
 - 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 다른 형태학적 소견 없이 전립선 크기 및 중량감소가 인간의 약 10배인 비결합 AUC에서 관찰되었음
- 랫드 수태능 시험에서는 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 21배 높은 용량에 해당하는 용량에서 암컷 생식능 장애(황체 수 및 착상 부위 수 감소) 및 초기 배아 독성 징후(착상 후 손실 증가 및 생존 가능한 태아 수 감소)가 나타났음.
- 랫드 배태자발생시험결과 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 19배 높은 용량인 10mg/kg/day에서 모체 독성과 함께 태아 무게 감소 및 골화 지연 등 태아 독성의 징후와 태반 무게 감소가 발생했음, 사람 노출도 대비 25배 높은 용량인 30mg/kg/day에서 내장 및 골격 변형(경미한 흥반, 태줄 단축, 조급 확대된 천문)의 발생률이 증가했으며 한 태아는 인간의 약 25배인 AUC_{unbound}에서 희귀 기형(이중 대동맥궁)을 보였음. 다만, 모체독성 및 배태자 독성은 사람에서 노출도 대비 10배 이상 높은 용량, 기형의 경우 25배 높은 용량에서 나타났으므로, 사람과의 연관성은 낮을 것으로 예측됨. 배태자 독성이 나타나지 않았던 랫드 저용량 및 토끼에서 고용량의 노출도 기반으로 한 사람에서 안전역(AUC_{unbound})은 약 10 ~ 13배의 었음. 다만 출생전후 발생 시험에서 사람 노출도 대비 약 4배 높은 용량에서 새끼의 약간의 운동활동 변화등이 나타났으므로, 임부에서 이 약은 유익성-위해성을 고려하여 투여하도록 제시 필요.
- 피네레논 및 그 대사체들이 사람의 모유 중 분비 여부는 확인되지 않았으나 동물시험에서 유즙 중 분비가 확인되었음. 출생전후 발생시험에서 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 4배 높은 용량인 10mg/kg에서 태자 독성(새끼 치사율 증가, 새끼 체중 감소, 귓바퀴 펴기 지연등)이 나타났으며, 사람의 노출도(AUC_{unbound}) 대비 2배 높은 용량인 3mg/kg에서 경미한 신경기능 변화가 나타났으므로, 수유 영아에게 잠재적 위해성을 고려하여 수유부에 대한 투여항에 이 약 치료 중 치료 후 1일 간은 수유를 피하도록 적절하게 제한 필요함
- 피네레논은 생체외시험(in vitro) 복귀 돌연변이 시험(Ames), 염색체 이상시험 또는 체내 소핵시험결과 유전독성이 없었음
- 2년 발암성 시험에서 피네레논은 암컷 마우스 뿐만 아니라 수컷 및 암컷 랫드에서 발암 가능성을 나타내지 않았으나, 수컷 마우스에서 피네레논은 사람에서 AUC_{unbound}의 26배에 해당하는 노출에서 라이디히세포(Leydig cell) 선종이 증가되었음. 사람에서 AUC_{unbound}의 17배에 해당하는 노출에서 종양을 유발하지 않았음. 설치류에서의 민감도와 치료 용량 보다 높은 용량에서 약리학적 기전 및 안

전역을 기반으로 할 때, 수컷 마우스에서 라이디히세포 종양의 증가는 임상적으로 나타날 가능성이 낮을 것으로 예측됨

- 광독성에 대한 초기 시험관 내 분석(3T3- 뉴트럴 레드 흡수 분석법)에서는 약간 양성이었으나 개별 분석 결과의 변동성으로 인해 두 번째 시험을 실시하였음. 두 번째 시험에서는 피네레논이 광독성 가능성이 없는 것으로 나타났음. 또한, 피부와 색소 조직에서 피네레논 관련 축적도 보이지 않았음. 따라서, 피네레논 광독성이 없는 것으로 간주됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험자료 및 ADME 자료

5.2. 효력시험

Study type	시험계		# Report ID
<i>In vitro</i>			
finerenone의 약리학적 시험관내 특성	<i>In vitro</i> cell-based human steroid hormone receptor (GR, AR, PR, ER) and human, rat and dog MR assays	-	PH-35689
finerenone의 주요 사람 혈장 대사물의 6가지 atropisomers 의 약리학적 시험관내 특성	<i>In vitro</i> cell-based human MR assay	-	PH-36933
<i>In vivo</i>			
급성 이뇨효과	<i>In vivo</i> acute diuresis model (rat)	finerenone: 0.3~100 에플레논 경구투여	PH-35690
항미네랄코르티코이드 효과	<i>In vivo</i> Astonin H challenge model (dog)	Bfinerenone 1~10mg/kg 스피로놀론 0.3 mg/kg 대조군	PH-35702
고혈압으로 유도된 심장 및 신장의 말초장기 손상의 예방	<i>In vivo</i> DOCA-salt model (rat)	finerenone : 0.1, 1, 10 에플레논: 30, 100 대조군	PH-35687

심근경색 이후 심부전에서의 효과	<i>In vivo</i> Chronic myocardial infarction model (rat) (left anterior descending coronary artery 결찰)	finerenone : 0.1, 0.3, 1 에플레레논: 100 에날라프릴: 10 대조군	PH-35686
생존, 말초장기 손상의 예방	<i>In vivo</i> Stroke-prone spontaneous hypertensive model (rat)	finerenone: 10 에플레레논30 스피로노락톤 30 대조군	PH-35688

5.2.1.1. Primary Pharmacodynamics *In vitro*

- 피네레논은 세포기반의 MR 전사활성 분석에서 IC₅₀가 17 nM이며, 다른 어떤 스테로이드 호르몬 수용체 전사활성 분석에서도 10 μM까지 활성을 나타내지 않음. 즉, 다른 스테로이드 호르몬 수용체와 비교해 최소 500배의 민감도를 보였음
- 방사성 결합 분석에서도 피네레논이 full-length MR에 대해 효력있고 선택적인, 경쟁적 MR 길항제(MRA)임을 확인했음. 피네레논은 모든 관련된 MR 작용제(알도스테론 및 글루코코르티코이드)를 차단하는 효력이 스테로이드 MR 길항제(MRA) 스피로노락톤(평균 2배) 및 에플레레논(40-70배)보다 더 높음
- 피네레논은 *in vitro*에서 wild-type MR 뿐만 아니라, human gain-of-function S810L MR mutant도 차단하는 것으로 나타났음
- 피네레논의 주요 사람 혈장 대사물의 *in vitro* 조사에서 사람 MR에서 9 μM까지 약리학적 활성이 나타나지 않았음

5.2.1.2. Primary Pharmacodynamics *In vivo*

- 피네레논은 의식이 있는 랫드에게 0.3 mg/kg을 투여한 급성 시험에서 나트륨이뇨를 유의하게 유도했다. 이 화합물은 경쟁 약물 에플레레논보다 효력이 3-10배 더 높은 것으로 나타났음. 피네레논은 건강한 의식이 있는 개에게 경구 투여 후 요중 Na⁺/K⁺ 비율을 증가시켰고 10 μg/kg부터 통계적으로 유의했다. 알도스테론과 칼륨의 혈장 농도는 단기간 약물 투여의 영향을 받지 않았음.
- 피네레논은 DOCA 염 랫드 모델에서 심장신장 말초장기 손상으로부터 현저한 보호를 나타냈음. 피네레논은 수축기 혈압과 혈장 proBNP를 용량에 의존해서 감소시켰다. 나트륨이뇨를 나타내는 등가 용량을 직접 비교했을 때 피네레논은 에플레레논보다 신장 비대와 단백뇨를 더 효율적으로 줄였음. 또한 여러 전염증 및 전섬유화 생체표지자 유전자의 신장 발현의 감소 효능은 나트륨이뇨를 나타내는 각 등가 용량에서 피네레논이 에플레레논보다 더 높았음. 피네레논 투여는 사구체, 요세관 및 신장 혈관 손상으로부터 용량에 의존해서 보호했다. DOCA 염 투여 동물의 심장과 신장에 대한 조직병리학적 분석은 이 전임상 모델에서 피네레논의 명확한 말초장기 보호 활성을 보여주었음.
- 피네레논은 랫드 만성 심근경색증(cMI) 모델에서 심부전 발생으로부터의 보호를 나타냈음. 혈액학적 기능이 1 mg/kg에서 향상되었음. 추가로, cMI 모델에서 피네레논에 의해 여러 질병 관련 생체표지자가 감소하는 것으로 발견되었음.
- 스테로이드 MR 길항제 스피로노락톤과 에플레레논 그리고 비스테로이드성 길항제 피네레논의 활성을 뇌졸중 유발 자발성 고혈압 랫드(SHRSP) 모델을 사용한 만성 시험에서 비교했음. 피네레논은 이 전임상 동물 모델에서 이환과 사망으로부터의 보호를 나타냈음. 조직병리학적 조사는 이 모델에서 근세포 퇴행의 분명한 보호를 보여주었다. 게다가, 피네레논은 SHRSP 모델에서 강력한 신장 보호 효과를 가졌음.

- 압력 과부하 유도 심부전의 마우스 모델에서, 피네레논 투여는 에플레레논과 비교해 더 현저한 심근 비대 예방을 나타냈음. 피네레논의 이러한 심장 보호와 더불어 피네레논 또는 에플레레논을 투여한 동물의 심장에서 심장 유전자 발현 패턴의 차이가 발견되었음.
- 또한 피네레논과 에플레레논을 심장 섬유증의 마우스 모델에서 비교했음. 이소프로테레놀 유도 심장 섬유증 및 대식세포 침입은 피네레논에 의해 효력있게 차단되었지만, 에플레레논은 유의한 영향을 미치지 않았음. 피네레논의 항섬유증 작용은 *생체내* 심장 조직에서 그리고 *시험관내* 분리 심근세포에서 전섬유화 심장 테나신-X(TNX) 발현의 유의한 억제를 동반한 반면, 에플레레논은 *생체내에서* 그리고 *시험관내에서* 매우 높은 농도에서만 TNX 유전자 발현을 바꾸지 못했음
- 피네레논은 Zucker 당뇨병 랫드 모델에서 대사 증후군과 관련된 확장기 심장 기능장애와 신장병증을 반대했음.
- 피네레논은 설치류의 신장 기능과 구조에서 허혈/재관류(I/R) 유도의 만성 및 진행성 악화를 예방했고, 마우스와 랫드 만성 신장 질환(CKD) 모델에서 크레아티닌과 요소의 증가로부터 보호했음. 요세관 병변(요세관 확장, 원주 및 세포 분리) 및 단백뇨가 피네레논 투여 동물에서 유의하게 감소했음. 피네레논을 투여한 랫드는 신장 손상 분자-1(KIM-1) 및 리포칼린 관련 호중구 젤라틴분해효소(NGAL)의 발현이 유의하게 더 적었고, Sirius Red 염색으로 증명된 것처럼 요세관간질 섬유증이 더 적었음
- 마지막으로, 피네레논은 알부민뇨와 내피세포 기능장애를 자발적으로 발생시키는 유전적 CKD 모델에서 알부민뇨를 >40% 줄였고 수축기 혈압(SBP)을 유의하게 낮추었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부 항목	종 (성별/군 수)	투여량 (mg/kg)	투여 방법	시험결과	GLP 여부	# Report ID
중추신경계	운동활성 (open field test)	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	PH-35845
	행동변화 (modified Irwin test)	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	
	체온	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음 ※ mean C _{max,u} 투여후 0.5-5hr 5.0, 18.6, 44µg/L	O	
	항경련/경련유발 (pentylenetetrazole 역치검사)	랫드(Wistar) (M, n=7)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	PH-35773
	항경련/경련유발 (pentylenetetrazole 역치검사)	랫드(Wistar) (M, n=7-8)	0,30, 60,100 mg/kg Isoniazid s.c 120mg/kg	Oral (gavage)	영향없음 ※ mean C _{max,u} 투여후 ~5hr 53.6, 79, 76.1µg/L	X	PH-36046
운동협조성 (Rotarod 검사)	랫드(Wistar) (M, n=12)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	A45947	
호흡기계	전신 체적 변동 기록법 (Whole body plethysmography)	랫드(Wistar) (M, n=8)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	호흡률 및 호흡 기능에 영향 없음	O	A46292
심혈관계	hERG K+ current	Transfected HEK cell <i>in vitro</i>	0, 1, 10, 100		Low potency hERG block (IC ₂₀ ~22 µmol/L, IC ₅₀ ~86 µmol/L)	○	PH-35775
	hERG K+ current (대사체)	Transfected HEK cell <i>in vitro</i>	0, 0.1, 1, 10, 100		3가지 주요 대사체: Low potency hERG block (IC ₂₀ >10 µmol/L) *대사체 M-1a, 대사체 M-2a, 대사체 M-3a	×	A53161
	비글견 Telemetry	개(Beagle) (M:F 5:5)	0, 1, 3, 10 mg/kg	Oral (cap)	3mg/kg이상에서 PQ 간격 다소 단축 (5-10%) 혈압, 심박수, 및 QT/QTc 간격에 영향 없음 ※ mean C _{max,u} 투여후 ~1hr 77, 220, 765 µg/L	○	PH-35861

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

시험 유형	시험 시스템/종/품종	투여 경로/방법	시험 화합물	# Report ID
약동학				
약동학	마우스/CD-1	정맥내/LC-MS/MS	피네레논	A49288
약동학	랫드/Wistar	정맥내, 경구/LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	A49516
약동학	개/Beagle	정맥내, 경구/LC-MS/MS	피네레논	A49278
약동학	개/Beagle	경구/LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-37447
약동학	원숭이/Cynomolgus	정맥내/LC-MS/MS	피네레논	A49292
약동학	랫드/Wistar	경구/LC-MS/MS	피네레논	PH-39791
분포				
혈장단백결합	마우스/CD-1, 랫드/Wistar 개/Beagle, 원숭이/Cynomolgus 사람/Caucasian	<i>In vitro</i> /LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논 피네레논	A44959
혈장단백결합	토끼/CHBB:HM 사람/Caucasian	<i>In vitro</i> /LSC	[¹⁴ C]피네레논	A50448
혈장단백결합	Human liver microsomes	<i>In vitro</i> /LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-38806
혈장단백결합	마우스/CD-1, 랫드/Wistar, 개 /Beagle, 토끼/CHBB:HM, 사 람/Caucasian, 울리엄 배지 10% FCS	<i>In vitro</i> /LSC	[³ H] 대 사 체 (M-1a, M-2a, M-3a)	A50452
혈장단백결합	마우스/CD-1, 랫드/Wistar, 개 /Beagle, 토끼/CHBB:HM, 사 람/Caucasian, 울리엄 배지 10% FCS, 사람 간 미세소체	<i>In vitro</i> /LSC	[¹⁴ C] 대 사 체 (M-1a, M-2a, M-3a) [³ H] 대 사 체 (M-1a, M-2a, M-3a)	PH-38807
혈장단백결합	울리엄 배지 10% FCS	<i>In vitro</i> /LSC	[³ H] 대 사 체 (M-1a, M-2a, M-3a)	A56949
단회투여 조직분포	랫드/Wistar 랫드/Long Evans	정맥내, 경구/QWBA	[¹⁴ C]피네레논	A47052
	랫드/Wistar, 임신	경구/QWBA	[¹⁴ C]피네레논	PH-38642
대사				
종간 비교	Microsomes, hepatocytes/species	<i>In vitro</i> /HPLC-LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-41146
CYP phenotyping	Human hepatocytes human liver microsomes, recombinant CYP isoforms	<i>In vitro</i> /HPLC-LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-39534
CYP 억제	human liver microsomes, recombinant CYP2E1	<i>In vitro</i> /HPLC-LSC, LC-MS/MS, HPLC-FL	피네레논	PH-37733
CYP 억제	human liver microsomes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-40971
CYP 억제	recombinant CYP1A1	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-40973
UGT 억제	human liver microsomes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	A50906
CYP 유도	human hepatocytes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS, qRT-PCR	피네레논	PH-39130
CYP 억제	사람 간 미세소체, 재조합 CYP2E1	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대 사 체 (M-1 a, M-2a, M-3a)	PH-3768 PH-40971
CYP 억제	재조합 CYP1A1	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대 사 체 (M-1 a, M-2a, M-3a)	PH-40973

시험 유형	시험 시스템/종/품종	투여 경로/방법	시험 화합물	# Report ID
UGT 억제	사람 미세소체	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대사체 (M-1a, M-2a, M-3a)	PH-40043
CYP 유도	사람 간세포	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS, qRT-PCR	대사체 (M-1a, M-2a, M-3a)	PH-39130
대사 <i>in vivo</i>	마우스/CD-1	경구/HPLC-LSC	[¹⁴ C]피네레논	A52016
대사 <i>in vivo</i>	랫드/Wistar	정맥내, 경구/HPLC-LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-39348
대사 <i>in vivo</i>	개/Beagle	경구/HPLC-LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-39368
대사 <i>in vivo</i>	사람/Caucasian	경구/HPLC-LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-39577
대사 <i>in vivo</i>	사람/Caucasian	경구/LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-39816
회전장애 이성질체 비율	미세소체, 간세포, 여러 종	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-41146
회전장애 이성질체 비율	랫드/Wistar	경구/HPLC-LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-40365
회전장애 이성질체 비율	랫드/Wistar	경구/LC-MS/MS	피네레논	PH-39791
회전장애 이성질체 비율	개/Beagle	경구/HPLC-LSC, LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-40326
회전장애 이성질체 비율	사람/Caucasian	경구/LC-MS/MS	[¹⁴ C]피네레논	PH-40373
회전장애 이성질체 비율	사람/Caucasian	경구/LC-MS/MS	피네레논	PH-40388
배설				
배설	랫드/Wistar	정맥내, 경구/ LSC	[¹⁴ C]피네레논	A49457
배설	개/Beagle	경구/LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-37447
배설	랫드/Wistar	경구/LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-39224
배설	랫드/Wistar	정맥내/LSC	[¹⁴ C]피네레논	PH-40956
약동학적 약물 상호작용				
SGLT2 억제제와의 DDI	human hepatocytes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-41050
수송체				
투과성 평가	Caco-2 cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-12248
P-gp 기질 특성	MDR1 in LLC-PK1 cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-40755
P-gp 억제	MDR1 in LLC-PK1 cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논 대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	PH-40886
BCRP 기질 특성	BCRP in MDCKII cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	PH-40764
BCRP 억제	BCRP in MDCKII cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논 대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	PH-40885
BSEP 억제	Human hepatocytes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-11129
BSEP 억제	Human hepatocytes	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	R-11130
MATE1 및 MATE2K 억제	MATE1 and MATE2K in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-11196

시험 유형	시험 시스템/종/품종	투여 경로/방법	시험 화합물	# Report ID
MATE1 및 MATE2K 억제	MATE1 and MATE2K in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	R-11820
OATP1B1 및 OATP1B3 질 특성	OATP1B1, OATP1B3 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LSC	[¹⁴ C]피네레논	R-9574
OATP1B1 및 OATP1B3 제	OATP1B1, OATP1B3 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논 대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	PH-40952
OAT1 및 OAT3 억제	OAT1, OAT3 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-9494
OAT1 및 OAT3 억제	OAT1, OAT3 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	R-9702
OAT1 기질 특성 및 억제	OAT1 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-9495
OAT2 억제	OCT2 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	피네레논	R-9440
OCT1 및 OCT2 억제	OCT1, OCT2 in HEK cells	<i>In vitro</i> /LC-MS/MS	대사체 (M-1a, M-1b, M-2a, M-3a)	R-9701

흡수 · 분포 · 대사 · 배설 개요

	주요결과
A	<ul style="list-style-type: none"> 생체이용률 : (랫드) 83~120%, (개 0.03~0.3mg/kg) 57~60%, (개 3mg/kg) ~100% 혈장청소율 : (마우스) 0.0062 L/(kg·h), (랫드) 0.011~0.014 L/(kg·h) 매우 낮음 (개) 0.16 L/(kg·h), (원숭이) 0.39 L/(kg·h) 낮음 분포용적 : (마우스) 0.10 L/kg, (랫드) 0.11~0.14 L/kg에서 낮았고, (비글견) 0.39 L/kg, (원숭이) 0.25 L/kg 중간수준임 모체 혈장 반감기 : (마우스) iv 투여후 12hr, (랫드) 8.1~8.6hr, (개) 1.7hr, (원숭이) 1.3hr 축적율 : 랫드에서 3, 10 및 30 mg/kg의 13주간 경구 반복투여 이후, 고용량에서 finerenone의 축적이 관찰되지 않았으나, 중간 및 저용량의 경우, AUC(0-24) 및 C_{max} 측면에서 3.3배까지 노출량이 증가함. 비글견에서 13주 동안 1, 3 및 10 mg/kg의 반복적인 경구 투여 이후, 13주차에 모든 투여량 군에서 C_{max}는 변하지 않았지만, AUC(0-24)는 중간 및 고용량군에서 다소 더 높았음
D	<ul style="list-style-type: none"> 단백결합력 : 총 농도 약 100 ug/L인 임상적으로 유의한 농도 범위에서, 혈장 단백질에 대한 결합력은 설치류 종 (랫드 및 마우스)에서 매우 높았고, 비-설치류 종 (원숭이, 개 및 사람)에서는 적당하게 높았음. 미결합 분획은 0.047%(위스타 랫드)~8.3%(사람)임. (CD-1 마우스) 0.77%, (위스타 랫드) 0.047% , (Himalayan Rabbit) 0.18% , (비글 개) 5.5%, (사이노몰거스 원숭이) 2.6% (사람) 8.3% 주요 결합 단백질은 혈청 알부민이었으며, 알파1-산성의 당단백질, LDL, 및 감마글로불린에 결합정도가 낮음. 랫드와 개에서 주로 혈장에 분포하나(혈액/혈장 농도비율 = 0.55~0.78), 다른 종에서는 임상적으로 관련된 농도 범위에서 혈액과 혈장에 보다 균형적으로 분포한다(혈액/혈장 농도비율(C_b/C_p) = 0.935).

	<ul style="list-style-type: none"> 조직분포 : 랫트에서 [¹⁴C]피네레논의 IV 또는 PO 투여 이후, 혈액 및 간질 공간, 간, 폐 및 신장 등의 기관 및 조직에서도 고방사능 농도가 측정됨. 혈액/뇌 관문에 대하여 투과도는 낮음. 방사능은 다양한 기관 및 조직에서 신속하게 제거되어, 168 h(7일)까지 잔여물이 투여량의 0.2%이하로 감소함. 랫트의 기관과 조직에서 비가역적 결합이나 [¹⁴C]피네레논 및/또는 이의 방사능 표지 대사물질의 잔류의 징후는 없었음.
M	<ul style="list-style-type: none"> 대사체 : 3가지의 주요대사물질이 확인되었으며 모두 비활성물질임. 사람 혈장의 주요 대사물질인 M-1, M-2 및 M-3 (“a-series” atropoisomers 및 M1-b)의 단백결합력은 약함~중등도였고, 마우스, 랫트, 개, 토끼, 및 사람 등 종 간에 서로 달랐음(M-1a: $f_u = 5.82$에서 14.7%, M-1b: $f_u = 3.88$에서 12.1%, M-2a: $f_u = 17.4$에서 50.0%, M-3a: $f_u = 67.8$에서 82.4%). 피네레논의 산화적 대사는 주로 CYP3A4에 이루어지고, 2C8가 일부 관여함. 모약물이 마우스와 랫트의 혈장에서 주로 차지함(AUC 측면에서 총 방사능의 >96%). 반대로, 개의 혈장에서, 모약물(28%)은 AUC의 측면에서 훨씬 더 적은 비율을 차지한 반면, 히드록시메틸 나프티리딘 대사산물인 M-2는 주요 혈장 대사산물 (약 36% AUC)이었고 그 다음은 나프티리딘 M-1과 디하이드로디올 M-4/수산화된 모약물인 M-7(8.1 및 11% AUC)과 소량의 카르복실산 M-3 (< 2% AUC)임. 혈장에서 관찰된 모약물/대사산물 패턴 측면에서 설치류와 개 사이에 관찰된 종들 사이의 차이는 주로 모약물의 단백질 결합력에서 발생한 큰 차이 때문으로 간주된다 (개 vs 설치류에서 70-배 이상 더 높은 유리 분획). 랫드(아급성 시험)에서 경구 반복투여 이후 암컷이 수컷보다 노출(AUC(0-24), C_{max})이 최대 3.7배 높았으며, 이는 암컷의 간에서 CYP450계의 활성도가 더 낮기 때문으로 추정됨 수컷 랫트 간에서 시토크롬 P450 계의 일반적인 활성도가 높기 때문에, 단회 및 다회 투여 이후 모든 투여량 군 내에서 수컷 랫트에서 대사물질의 노출량은 암컷 랫트 보다 명확하게 더 높았지만, 수컷과 암컷 개 사이에서는 대사물질에 대한 노출량의 차이(AUC(0-24) 및 C_{max}) 가 관찰되지 않음. 피네레논은 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6 및 2E1의 효소 활동에 영향을 미치지 않았음
E	<ul style="list-style-type: none"> [¹⁴C]피네레논의 경구 투여 이후, 랫트 주로 담즙/대변 경로(투여량의 71%) 배출, 개 담즙/대변(41%) 및 신장(51%) 경로로 배출됨. 소변에서 모약물은 극소량만이 배출되고(< 1.5%), 대변에서 모약물은 투여된 용량의 7.9% (랫트) 및 2.6% (개)를 차지함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 피네레논은 무기질 코르티코이드 수용체(MR; Mineralocorticoid receptor)의 비스테로이드성 선택적 길항제이며, MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유증을 강하게 약화시킴. 피네레논은 MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지며, 안드로겐, 프로게스테론, 에스트로겐 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 낮은 편으로, 다른 스테로이드성 쿠기질 코르티코이드 수용체 길항제(예: 스피로노락톤)과 비교하여 성 호르몬 관련 이상반응 (예: 여성형 유방)을 유발할 가능성이 적음.
- 개에서 피네레논은 혈압과 심박수에 영향을 미치지 않았음. 심전도 평가결과, QRS, QT 및 교정 QT 간격 ECG(QTc)가 영향을 받지 않았으나, PQ 간격은 최대 사람 노출보다 6배가 넘는 최대 단백질 비결합 혈장 농도에서 5 ~ 10% 가량 조금 단축되었음. 피네레논과 그 주요 인간 혈당 대사체(M-1a, M-1b, M-2a 및 M-3a)는 시험관 내 hERG K⁺ channel에 영향을 미치지 않았음
- [¹⁴C] 피네레논을 랫드에게 IV 또는 경구(PO)로 투여한 후, 낮은 방사능 농도가 뇌에서 측정되었으며, 이는 혈액/뇌 장벽으로의 피네레논의 매우 낮은 투과를 나타냄. 피네레논 단독 투여시 랫드 CNS 기능에 대한 행동, 보행성 활성도, 체온, 운동 협응 및 화학경련 역치(펜틸렌테트라졸) 매개변수에 영향을 미치지 않았음
- 랫드에서 피네레논 3- 30mg/kg 투여시 호흡수, 일회 호흡량 및 분당 호흡량에 대해 생리학적으로 유의한 영향을 미치지 않았음.
- 시험관 내에서 피네레논은 Caco-2 세포에서 투과성이 높았음
- 시험관 내에서, 피네레논의 산화 대사는 CYP3A4 (~90%)에 의해 주로 촉진되었으며 CYP2C8(~10%)의 기여도 낮은 편임
- 시험관 내에서 CYP2C8, CYP1A1, CYP3A4, CYP2C9 및 CYP2C19(순위)에서 경쟁적 억제가 관찰되었으며, CYP3A4에 대해 비가역 억제가 나타났습니다. 피네레논 및 그 주요 사람 혈장 대사체에서는 인간 간세포에서 CYP3A4에 대한 유도 가능성이 나타났음
- 시험관 내에서, 피네레논 및/또는 그 대사체에 의한 P-gp, BCRP, OATP1B1/B3의 억제가 관찰되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 자료제출증명서 제출(허가신청일 2020.11.5.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총33건(제1상 27건, 제2상 5건, 제3상 1건)
 - 신청 효능효과를 입증하는 핵심 임상시험은 Study 16244임

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

표 1-1: 생물약제학 시험 및 임상약리학 시험

시험번호	보고서 번호	시험 유형	피네레논 용량[mg]	피네레논 (N)	위약 (N)
Basic Phase 1					
13782	PH-36501	단회 투여 용량증량	1, 2.5, 5, 10, 20, 40(PEG 용액)	34	11b
13785	PH-36896	다회 투여 용량증량(파트 A); 미다졸람에 미치는 효과(탐색적 상호작용, 파트 B)	파트 A: 10 BID, 20(2 × 10) BID, 40(4 × 10) OD, 10일 파트 B: 20 BID, 10일	37	10b
14502	PH-37548	파트 A 및 B의 물질수지	파트 A: 10(수용액 vs 정제) 파트 B: 10([14C]피네레논 수용액)	8 4	0 0
생물약제학 시험(Module 2.7.1)					
13784	PH-36582	상대적 생체이용률 및 음식 효과 10 mg 정제	10(PEG 용액), 10, 80(8 × 10)(정제)	15	0
15526	PH-36700	상대적 생체이용률 시험	1.25, 5(4 × 1.25), 10	12	0
15481	PH-37391	용량 비례성	1.25, 2.5, 5, 7.5, 10	25	0
16536	PH-39623	용량 비례성, 음식 효과 20 mg	10, 20	18	0
16535	PH-38789	파트 1 및 2의 절대 생체이용률	파트 1: 0.25, 0.5, 1(iv) 파트 2: 1(iv), 5(정제)	12 16	0 0
16538	PH-39783	분쇄한 정제 및 현탁액의 상대적 생체이용률, 음식 효과 현탁액	20	16	0
18290	PH-39812	미니 정제의 상대적 생체이용률 및 음식 효과	1.25, 5 × 0.25(미니 정제), 10(정제)	16	0
19092	PH-40303	연속 제조된 정제의 상대적 생체이용률	20	16	0
Studies with specific topic					
13786	PH-36781	개념 증명 시험; 플루드로코티손 투여 이후 나트륨이뇨에 미치는 효과	2.5, 5, 10, 20(PEG 용액), 20(2 × 10)(정제)	66	67
15113	PH-38555	정밀 QT 시험	20, 80(4 × 20)	59	60
Special population(Effect of intrinsic factor)					
14508	PH-36801	연령 및 성별	10	36	12b
14509	PH-36810	신장 장애	10	33	0
14510	PH-38432	간 장애	5	27	0
15528	A62502	싱가포르 중국인 시험대상자에서 단회 투여 용량증량	1.25, 10, 40(4 × 10)	27	9b
15171	PH-36979	일본인 시험대상자에서 다회 투여 용량증량	10 BID, 20(2 × 10) BID, 40(4 × 10) OD, 10일	27	9b

표 1-1: 생물약제학 시험 및 임상약리학 시험

시험번호	보고서 번호	시험 유형	피네레논 용량[mg]	피네레논 (N)	위약 (N)
16537	PH-40466	본토 중국인 시험대상자에서 다회 투여 용량증량 시험	10 OD, 20 OD, 10일	18	6b
Drug-drug interaction studies (Effect of extrinsic factor)					
14504	PH-37055	피네레논에 미치는 에리트로마이신의 효과	1.25	15	0
16910	PH-38891	피네레논에 미치는 베라파밀의 효과	5	13	0
15112	PH-38930	피네레논에 미치는 캄피프로질의 효과	10	16	0
14506	PH-36593	피네레논에 미치는 오메프라졸 또는 제산제의 효과	10	12	0
15111	PH-39782	CYP3A4 기질 미다졸람에 미치는 피네레논의 효과	20 OD(10일)	31	0
16541	PH-38625	CYP2C8 기질 레파글리니드에 미치는 피네레논의 효과	20	29	0
14503	PH-38718	와파린에 미치는 피네레논의 효과	20 OD(6일)	26	25
14505	PH-39189	디곡신에 미치는 피네레논의 효과	20 OD(10일)	24	0

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

- 피네레논은 BCS Class 2 약물임 (낮은 용해도, 높은 투과도)
- 피네레논 5mg 정제 경구투여시 1mg iv 주입 대비 절대 생체이용률은 43.5%였으며, 이는 장벽 및 간에서의 초화통과 효과에 기인한 것으로 추정됨
- 피네레논 공복투여시 T_{max} 는 약 0.5-1.25h 였으며, 피네레논 20mg 용량범위까지 소실 반감기는 2-3h 였음
- 피네레논 정제는 건강한 자원자(1.25-80mg) 및 환자(1.25-20mg)에서 선형 약동학을 보였음. 10일 반복투여시 10~22%의 AUC 증가를 보였으며, 이는 피네레논의 CYP3A4 억제(auto-inhibition)에 기인한 것으로 추정됨. 항정상태 도달후 약 3개월에 걸쳐 시간에 따른 선형성을 보였으나, 장기투여시 eGFR이 서서히 악화로 인해 약간 비선형성을 보이기도 함
- 공복투여시 피네레논의 개체 간 변동성은 C_{max} 35-36%, AUC 34%였으며, 식이로 인해 C_{max} 변동성은 21%로 감소되었으며, AUC 변동성은 영향을 보이지 않았음. 개체내 변동성은 낮거나 중간 정도를 보였음(C_{max} 27%, AUC 13%)
- 고지방, 고칼로리 식후 20mg 정제 투여시 공복 투여 대비 C_{max} 19% 감소 및 AUC 21% 증가를 보였음
- 항정 상태 분포 용적은 52.6 L~66.9 L(약 0.65-0.87 L/kg) 범위임
- Mass-balance 시험에서 혈장에서 피네레논은 총 방사능의 약 7%로 확인되었으며, 대사체 M-1 48.9%(M-1a 38.8%, M-1b 10.1%), M-2 21.5%(M-2a 20.3%, M-2b 1.2%), M-3 9.0%(M-3a 8.9%, M-3b 0.1%), M-4 2.4%, M-5 1.4%로 확인되었음. 주요 대사체는 M-1a(38.8%), M-1b(10.1%), M-2a(20.3%), M3-a(9.0%)로 확인됨. 피네레논의 대사체들은 약리학적으로 비활성물질임.
- 건강한 자원자에서 피네레논 iv 투여시 혈장 청소율(plasma clearance)은 22.3-31.4L/h였으며, $[C_b/C_p]$ ratio 0.9, blood CL 24.8L/h(plasma CL 22.3L/h에 상응). 신장에서 사구체 여과로 제거율은 0.310-0.389L/h였음
- 피네레논의 투여용량 중 79.6% 및 21.2%가 각각 소변 및 대변에서 회수, 주로 대사체 형태로 배설되었으며 미변화체는 약 1%로 확인. 주요 대사체는 소변에서 M-3, 대변에서 M-5임

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령 : 65세 이상 고령자는 45세 이하 젊은 시험대상자 대비 피네레논의 C_{max}, AUC가 51%, 34% 증가되었음.
- 성별(남성, 여성) : 성별에 따른 피네레논의 C_{max}, ACU의 비율(여성/남성)은 80~125% 범위내로 성별에 대한 영향은 나타나지 않았음. 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)의 집단 약동학 분석에서 성별은 유의한 공변량이 아니었음
- 체중 : 집단 약동학 분석결과 체중은 분포용적(V_Z/F)에 대해 공변량이었으나 AUC에 영향을 미치지 않았음
- 인종 : 피네레논 단회투여시 아시아인의 노출은 백인 보다 약 30% 더 높았으며, 체중으로 정규화 결과 약 5~10%로 노출 차이가 감소하였음. 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)의 집단 약동학 분석에서 민족(ethnicity)은 유의한 공변량이었으나, 인종/민족 하위군에서 시뮬레이션결과 동등성 범위(80~125%)내에 포함되어 임상적으로 유의하지 않는 것으로 간주됨
- 간장애 환자 : 경증 간 장애(Child-Pugh A) 시험대상자에서 피네레논 5mg 단회투여시 건강한 시험대상자와 비교하여 피네레논의 C_{max}, AUC에 대한 분명한 영향이 관찰되지 않았으며, 중등증 간 장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 AUC는 38% 증가, C_{max}에는 영향없으며 f_u(Fraction unbound)는 12% 증가하였음. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대해서는 연구되지 않았음

표. 시험 14510 - 총 및 비결합 피네레논의 PK 매개변수의 비율에 대한 점 추정치 및 90% CI(ANOVA 결과; PKS; N=27)

Ratio	Parameter	Geom. CV(%)	LS-mean of ratio(%)	90% CI(%)
Child-Pugh A /healthy	AUC	36.16	108.38	[81.69; 143.79]
	AUC _{norm}	37.21	107.65	[80.52; 143.94]
	C _{max}	36.40	96.43	[72.56; 128.16]
	C _{max, norm}	31.00	95.79	[75.02; 122.29]
	AUC _u	36.14	104.72	[78.94; 138.92]
	C _{max, u}	40.08	93.18	[68.25; 127.20]
	f _u	11.43	96.62	[88.14; 105.92]
Child-Pugh B /healthy	AUC	36.16	138.27	[104.22; 183.44]
	AUC _{norm}	37.21	133.54	[99.88; 178.55]
	C _{max}	36.40	99.10	[74.57; 131.72]
	C _{max, norm}	31.00	95.72	[74.97; 122.21]
	AUC _u	36.14	155.17	[116.97; 205.84]
	C _{max, u}	40.08	111.22	[81.47; 151.83]
	f _u	11.43	112.22	[102.37; 123.02]

- 신장애 환자 : 중등도 신장애 환자(CL_{CR} 30~<60 mL/min)에서 피네레논 10mg 투여시 정상 신기능 대상자 대비 AUC는 34%(이상치 제외) 또는 51%(이상치 포함) 증가하였음. 중증 신장애 환자(CL_{CR}15~<30 mL/min)에서 AUC는 36% 증가하였음. 경증 신장애(CL_{CR} 60~<90 mL/min)는 AUC에 영향을 미치지 않았음. 신장애는 C_{max}에 영향을 미치지 않았음

표. 시험 14509 - 피네레논 10mg 정제의 단회 투여 이후 총 및 비결합 피네레논에 대한 혈장 내 선정된 PK 매개변수의 점 추정치(LS 평균) 및 양측 90% CI(ANOVA 결과; PKS; N=33)

Ratio	Parameter	n/n	Geom. CV(%)	LS mean of ratio(%)	90% CI(%)
Total finerenone					
Mild renal impairment /normal renal function	AUC	6/7	65.84	85.29	[48.36; 150.40]
	AUC _{norm}	6/7	71.58	83.43	[45.42; 153.23]
	C _{max}	6/7	49.63	122.34	[78.51; 190.64]
	C _{max, norm}	6/7	52.90	119.67	[74.83; 191.40]
Moderate renal impairment /normal renal function	AUC	11/7	65.85	151.44	[92.50; 247.94]
	AUC _{norm}	11/7	71.58	146.20	[86.20; 247.98]
	C _{max}	11/7	49.63	113.06	[76.89; 166.23]
	C _{max, norm}	11/7	52.90	109.15	[72.57; 164.15]
Severe renal impairment /normal renal function	AUC	9/7	65.84	136.20	[81.47; 227.69]
	AUC _{norm}	9/7	71.58	136.64	[78.78; 237.00]

	C_{max}	9/7	49.63	91.90	[61.50; 137.35]
	$C_{max, norm}$	9/7	52.90	92.20	[60.26; 141.07]
Unbound finerenone					
Mild renal impairment	AUC_{0-24}	6/7	63.88	85.89	[49.40; 149.31]
/normal renal function	$AUC_{0-24, norm}$	6/7	69.68	84.01	[46.35; 152.27]
	$C_{max, u}$	6/7	46.83	123.20	[80.88; 187.68]
	$C_{max, u, norm}$	6/7	50.22	120.51	[76.98; 188.68]
Moderate renal impairment	AUC_{0-24}	11/7	63.88	151.00	[93.38; 244.17]
/normal renal function	$AUC_{0-24, norm}$	11/7	69.68	145.78	[86.94; 244.43]
	$C_{max, u}$	11/7	46.83	112.73	[78.20; 162.52]
	$C_{max, u, norm}$	11/7	50.22	108.83	[73.72; 160.67]
Severe renal impairment	AUC_{0-24}	9/7	63.88	139.56	[84.57; 230.31]
/normal renal function	$AUC_{0-24, norm}$	9/7	69.68	140.01	[81.70; 239.94]
	$C_{max, u}$	9/7	46.83	94.17	[64.32; 137.88]
	$C_{max, u, norm}$	9/7	50.22	94.47	[62.94; 141.79]

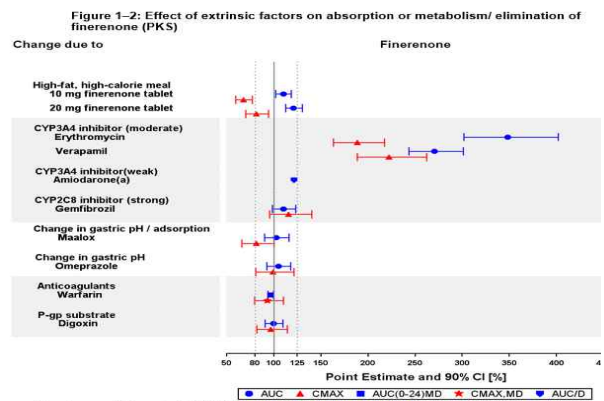
6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향 : 피네레논 20mg 정제를 고지방, 고칼로리 식후 투여시 공복 대비 피네레논의 C_{max} 19% 감소, T_{max} 지연 효과 확인(2.47h→0.75h), AUC는 21% 증가함. 10mg 정제의 경우 고지방, 고칼로리 식후 투여시 C_{max} 32% 감소, T_{max} 지연 효과 확인(2.50h→0.75h), AUC는 10% 증가함
- 위 내 pH 변화 영향 : 피네레논의 생체이용률은 오메프라졸 또는 제산제(Maalox[®])에 따른 위내 pH의 변화에 영향을 받지 않았음
 - * pH가 증가함에 따라 피네레논 수용성 용해도가 지속적으로 감소함에 따라 위내 pH 변화 영향 조사
 - 4일간의 전투여 및 오메프라졸 40mg OD 병용투여는 피네레논 10mg의 C_{max} 또는 AUC 에 영향이 관찰되지 않음
 - Maalox[®]와의 병용투여는 피네레논 10mg의 AUC에 영향을 미치지 않았지만 C_{max} 를 약 19% 감소시켰음. 이는 지연되는 위 배출 및 흡수 효과에 기인했을 가능성이 있음
- 약물-약물 상호작용(DDI)

다른약물이 피네레논에 미치는 영향

- * 피네레논은 CYP 매개 대사를 통해 거의 완전히 제거되는데, CYP3A4에 의해 약 87~89%가 대사되고, CYP2C8에 의해 약 10%가 대사됨. 미변화체는 미미하게 제거되며[사구체 여과를 통한 신장 제거($A_{E,ur} < 1\%$) 대변 배설($A_{E, fec} < 0.2\%$)], 투여 용량의 약 20%는 대사체로 대변으로 회수
- 디곡신 0.375mg 또는 와파린 25mg 병용투여는 피네레논의 약동학에 영향을 미치지 않았음
- 중등도 CYP3A4 억제제인 에리트로마이신(500mg 1일 3회)는 피네레논 단독 대비 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 88.2%, 248% 증가시키고, 소실 반감기가 길어졌음(1.6h→2.5h)
- 중등도 CYP3A4 억제제(및 P-gp 억제제)인 베라파밀(240mg 1일 1회)는 피네레논 C_{max} , AUC를 각각 122%, 170% 증가시켰음
- 강력한 CYP2C8 억제제인 겐피브로질(600mg 1일 2회)는 피네레논의 C_{max} , AUC 15.7%, 10.1% 증가시켰음.
- 제2a상 임상시험의 탐색적 집단약동학(popPK/PD) 분석시 약한 CYP3A4 억제제인 아미오다론은 겐보기 청소율(CL/F) 17% 감소되고 AUC 21% 증가되었음.

표 피네레논 노출에 미치는 extrinsic factors의 효과			
Extrinsic factor	피네레논 AUC Ratio [90% CI](%)	피네레논 C_{max} Ratio [90% CI](%)	
고지방, 고칼로리 식사	110.03 [102.07; 118.61]	67.74 [59.41; 77.23]	Study 13784 [PH-36582]
20 mg 피네레논 정제	120.90 [112.51; 129.91]	81.27 [70.14; 94.16]	Study 16536 [PH-39623]
약물 간 상호작용			
위 pH의 변화	104.52 [92.60; 117.96]	98.81 [80.66; 121.04]	Study 14506 [PH-36593]
오메프라졸 40mg OD / 10 mg			
위 pH / 흡수의 변화	102.20 [90.11; 115.91]	81.16 [65.71; 100.24]	Study 14506 [PH-36593]
Maalox [®] 10 mL / 10 mg			
CYP3A4 억제제(중등도) ^a			
에리트로마이신 500 mg TID	348.20 [301.68; 401.90]	188.24 [163.12; 217.23]	Study 14504 [PH-37055]
/ 1.25 mg			
CYP3A4 억제제(중등도)			
베라파밀 240 mg OD	270.34 [242.95; 300.82]	222.28 [188.47; 262.16]	Study 16910 [PH-38891]
/ 5 mg			
CYP2C8 억제제(강력한)			
겐피브로질 600 mg BID / 10 mg	110.05 [98.55; 122.89]	115.67 [95.59; 139.98]	Study 15112 [PH-38930]



a Based on popPK analysis 13880 (Module 5.3.3.5, Report R-9543) of Study 14563, where use of the weak CYP3A4 inhibitor amiodarone resulted in a 17.4% lower CL/F1 after forward inclusion. However, the inclusion of this covariate effect did not significantly improve model predictions and was, therefore, not included in the final model.

<PBPK modeling/simulation>

- 시뮬레이션결과, 에리트로마이신(500mg 1일 3회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 100%, 246% 증가가 예측되었으며, 약동학적 상호작용 시험결과와 일치하는 결과를 보였음

- 시뮬레이션 결과, 베라파밀(240mg 1일 1회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 86%, 191% 증가가 예측되었으며, 약동학적 상호작용 시험결과와 일치하는 결과를 보였음
- 강력한 CYP3A4 억제제(및 P-gp 억제제)인 이트라코나졸(200mg 1일 1회)은 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 137%, 531% 증가시키는 것으로 예측됨
- 강력한 CYP3A4 억제제(mechanism-based inactivator)인 클래리트로마이신(500mg 1일 2회)피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 125%, 428% 증가시키는 것으로 예측됨
- 약한 CYP3A4 경쟁적 억제제인 플루복사민(100mg 1일 2회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 38%, 57% 증가시키는 것으로 예측됨
- 중등도 CYP3A4 유도제인 에파비렌즈(600mg 1일 1회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 68%, 81% 감소시키는 것으로 예측됨. 에파비렌즈(400mg 1일 1회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 66%, 80% 감소시키며, 에파비렌즈의 C_{max} , AUC를 각각 31%, 42% 감소시키는 것으로 예측됨.
- 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신(600mg 1일 1회)는 피네레논의 C_{max} , AUC를 각각 86%, 93% 감소시키는 것으로 예측되었음

Table 2-64: Simulated and observed (bold) finerenone AUCR and $C_{max,R}$ and their variabilities in the order of decreasing AUCR values

Perpetrator in combination with finerenone	AUCR geo. mean	AUCR geo. CV	$C_{max,R}$ geo. mean	$C_{max,R}$ geo. CV
Itraconazole 200 mg BID simulated	6.31	0.39	2.37	0.20
Clarithromycin 500 mg BID simulated	5.28	0.40	2.25	0.17
Erythromycin observed in Study 14504^a	3.48	0.22	1.88	0.22
Erythromycin 500 mg TID simulated	3.46	0.25	2.00	0.16
Verapamil 120/240 mg* simulated	2.91	0.29	1.86	0.15
Verapamil observed in Study 16910 (120/240 mg*)^b	2.70	0.15	2.22	0.24
Fluvoxamine 100 mg BID simulated	1.57	0.16	1.38	0.10
Efavirenz 400 mg single dose simulated	0.58	0.13	0.69	0.10
Efavirenz 400 mg OD simulated	0.20	0.21	0.34	0.18
Efavirenz 600 mg OD simulated	0.19	0.21	0.32	0.18
Rifampicin 600 mg OD simulated	0.07	0.25	0.14	0.20

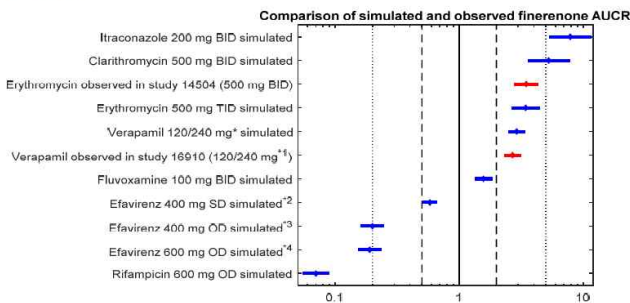
^a Module 5.3.3.4, Report PH-37055

^b Module 5.3.3.4, Report PH-38891

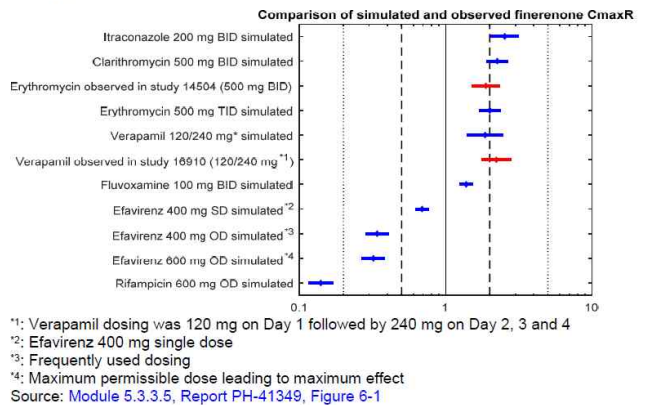
*: Verapamil dosing was 120 mg on Day 1 followed by 240 mg on Day 2, 3 and 4

Figure 3-6: Comparison of simulated and observed finerenone AUCR (a) and $C_{max,R}$ (b) and its variabilities in the order of decreasing AUCR values. Simulated ratios in blue, observed in red, solid line represents a ratio of one, dashed lines represent 2-fold, dotted lines 5-fold decrease/increase

a. AUCR



b. $C_{max,R}$



피네레논이 다른 약물에 미치는 영향

- P-gp 기질인 디곡신(0.375mg) 단독 또는 피네레논(20mg 1일 1회) 병용투여시 피네레논은 디곡신의 영향을 미치지 않았음.
- BCRP 억제에 대한 I_{gut}/IC_{50} ratio > 10였음. BCRP 기질과 임상적 상호작용은 연구되지 않았으나, 임상적으로 유의한 상호작용이 나타날 가능성은 낮은 편임(C_{max}/K_i ratio < 0.1)
* 피네레논의 p-gp, BCRP의 IC_{50} 는 각각 $47 \mu M$ [I_{gut}/IC_{50} : 4.5] 및 $17 \mu M$ [I_{gut}/IC_{50} : 12.1]
- CYP3A4 기질인 미다졸람 단독 또는 피네레논(20mg 1일 1회) 병용투여시 피네레논은 미다졸람의

AUC는 영향을 미치지 않았음(+11%)

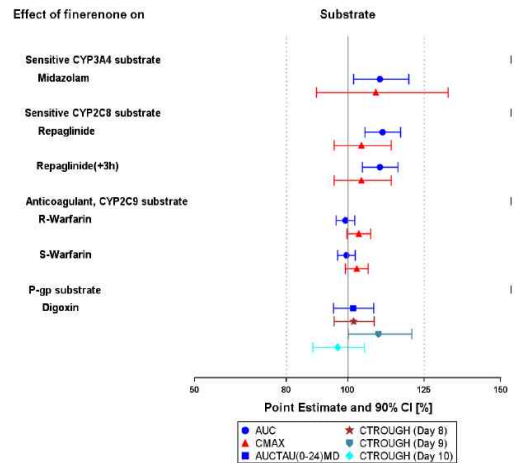
- CYP2C8 및 OATP1B1 기질인 레파글리니드를 단독, 피네레논과 동시에 또는 피네레논 투여 3시간 후에 투여시 피네레논은 레파글리니드의 C_{max}, AUC에 영향을 미치지 않았음
- 피네레논 투여 후 와파린(25mg 1일 1회 6일) 투여시 피네레논은 R-, S- 와파린의 C_{max}, AUC에 영향을 미치지 않았음

표 1-5: 피네레논이 substrate 약동학에 미치는 영향

CYP isoform or transport protein finerenone dose/index substrate	기질 AUC Ratio [90% CI](%)	기질 C _{max} Ratio [90% CI](%)	
CYP3A4 피네레논 20 mg OD / 미다졸람	110.56 [101.90; 119.95]	109.21 [89.79; 132.83]	Study 15111 [PH-39782]
CYP2C8 피네레논 20 mg / 레파글리니드, 병용	111.59 [105.92; 117.57]	104.88 [95.57; 114.25]	Study16541 [PH-386]
피네레논 20 mg / 레파글리니드, 병용 피네레논 투여 3시간 후	110.19 [104.52; 116.17]	106.69 [95.59; 114.28]	Study 16541 [PH-38625]
CYP2C9 / 항응고제 피네레논 20 mg OD / 와파린	99.25 [96.27; 102.33]	103.55 [99.83; 107.42]	Study 14503 [PH-38718]
R-와파린	99.53 [96.78; 102.36]	102.94 [99.30; 106.72]	
투과 담단백질(P-gp) 피네레논 20 mg OD / 디곡신	101.72 [95.40; 108.46]	n.d. ^b	Study 14505 [PH-39189]

^b Cmax was not subject to statistical analysis. Digoxin concentrations prior to administration (C_{trough}) at steady-state were analyzed on three subsequent days. All ratios of C_{trough} with 90% CIs were contained within 80–125%

Figure 1-3: Effect of finerenone 20 mg tablet on substrate pharmacokinetics (PKS)



Source: Module 5.3.5.3, Report PH-41449, Figure 14.4 / 89

6.4.4. 약력학시험(PD)

- QT 시험 : 피네레논 20mg, 80mg 단회 투여 이후 QTcF에 미치는 효과는 관찰되지 않았음 (max LS-means difference 20mg(6h pd) 1.17 msec [95%CI 상한 3.00 msec], 80mg(0.75h p.d.) 1.58 msec [95%CI 상한 3.48 msec])
- 환자 약동학/약력학
 - 유효성 표지자인 UACR, 안전성 표지자인 혈청 칼륨 농도와 eGFR에 대한 2b상(ARTS-DN)에서 시간에 따른 농도-효과 관계는 효과가 피네레논 20 mg에 가까울수록 포화됨
 - UACR, 혈청 칼륨, eGFR에 대해 완전(99%) 항정 상태 약물 효과에 도달하는 예측 시간은 각각 138 일, 20일, 85일임. PK 항정상태는 2일 후 달성되었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

시험 ID	시험 설계	시험 모집단	투여군 계획 기간	계획 시험대상자 수
제2상 16243 ARTS-DN	무작위배정, 적응적, 이중 눈금, 위약대조, 평행군, 다기관	당뇨병성 신경병증의 임상 진단과 T2D가 있는 시험대상자(UACR $\geq 30\text{mg/g}$)	8군, 표준 치료에 더하여: 피네레논 정제: 초기에 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10mg OD, 데이터 모니터링 위원회에서 확인한 안전성 및 내약성 이후, 또한 15 및 20mg OD. 위약 정제	계획 시험대상자 총수 약 720명 평가 가능, 투약군당 90명
16816 ARTS-DN 일본	무작위배정, 적응적, 이중 눈금, 위약대조, 평행군, 다기관	당뇨병성 신경병증의 임상 진단과 T2D가 있는 시험대상자(UACR $\geq 30\text{mg/g}$)	계획 투약 기간: 90일 8군, 표준 치료에 더하여: 피네레논 정제: 초기에 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10mg OD, 데이터 모니터링 위원회에서 확인한 안전성 및 내약성 이후, 또한 15 및 20mg OD. 위약 정제	예정 시험대상자 총수 약 88명 평가 가능, 투약군당 11명
14564 ARTS-HF	무작위배정, 적응적, 이중 눈금, 이중 위약, 비교약대조, 평행군, 다기관	악화성 CHF와 심박출량 감소, 그리고 CKD를 동반한/하지 않은 T2D 또는 단독 중등도 CKD가 있는 시험대상자	계획 투약 기간: 90일 6군, 표준 치료에 더하여: 피네레논 정제: 2.5mg OD (가능한 상향적정 목표 용량 5mg OD, 5 (목표 10), 7.5 (목표 15), 10 (목표 20), 15 (목표 20)) 제30일에 모두 상향적정, 제60일에 혈청 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 모두(위약) 상향적정 가능. 에플레네론 정제: 25mg 격일, 제30일에 혈중 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 25mg OD로 상향적정 가능, 제60일에(제30일에 하지 않았다면) 25mg OD로 또는 혈중 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 50mg OD로 상향적정 가능	예정된 시험대상자 총수 약 845명 평가 가능, 피네레논 투약군당 130명, 에플레네론 투약군 내 195명
16815 ARTS-HF 일본	무작위배정, 적응적, 이중 눈금, 위약대조, 비교약대조, 평행군, 다기관	악화성 CHF와 심박출량 감소, 그리고 CKD를 동반한/하지 않은 T2D 또는 단독 중등도 CKD가 있는 시험대상자	계획 투약 기간: 90일 6군, 표준 치료에 더하여: 피네레논 정제: 2.5mg OD (가능한 상향적정 목표 용량 5mg OD, 5 (목표 10), 7.5 (목표 15), 10 (목표 20), 15 (목표 20)) 제30일에 모두 상향적정, 제60일에 혈청 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 모두(위약) 상향적정 가능. 에플레네론 정제: 25mg 격일, 제30일에 혈중 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 25mg OD로 상향적정 가능, 제60일에(제30일에 하지 않았다면) 25mg OD로 또는 혈중 칼륨이 $\leq 5.0\text{mmol/L}$ 일 경우 50mg OD로 상향적정 가능	예정 시험대상자 총수 약 54명 평가 가능, 투약군당 9명

시험 ID	시험 설계	시험 모집단	투여군 계획 기간	계획 시험대상자 수
14563 ARTS	부분 A 및 B에서 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 설계와 추가로 공개 활성 비교약이 포함된 부분 B.	심박출량 감소를 동반하는 안정적 CHF와 경도 CKD(단계 2, 부분 A) 또는 중등도 CKD(단계 3, 부분 B)가 있는 시험대상자	부분 A: 4군, 표준 치료에 더하여 피네레논 정제: 2.5, 5, 10mg OD 위약 정제 부분 B: 6군, 표준 치료에 더하여 피네레논 정제: 2.5, 5, 10mg OD, 5mg BID 위약 정제 BID 스피로노락톤 정제 25mg 또는 50mg OD 계획 투약 기간: 4주	부분 A: 투약군 당 15명의 적합한 시험대상자를 이루기 위해 예정된 시험대상자 총수 약 70명에게 스크리닝 수행 부분 B: 투약군 당 60명의 적합한 시험대상자를 이루기 위해 예정된 시험대상자 총수 약 415명에게 스크리닝 수행
제3상				
16244 FIDELIO-D KD	무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관, 사건 기반	ACEI 또는 ARB 들 중 하나의 최대 내약 라벨 용량으로 투약을 받은 CKD 및 T2D 시험대상자	2군; 표준 치료에 더하여: 피네레논 정제 (10mg OD 또는 20mg OD) 위약 정제 예정 투약 기간: 사건 기반, 약 3.5년	일차 유효성 사건의 약 1068명의 시험대상자를 이루기 위해 예정된 스크리닝 대상자 9600명, 예정된 무작위배정자 4800명이었음

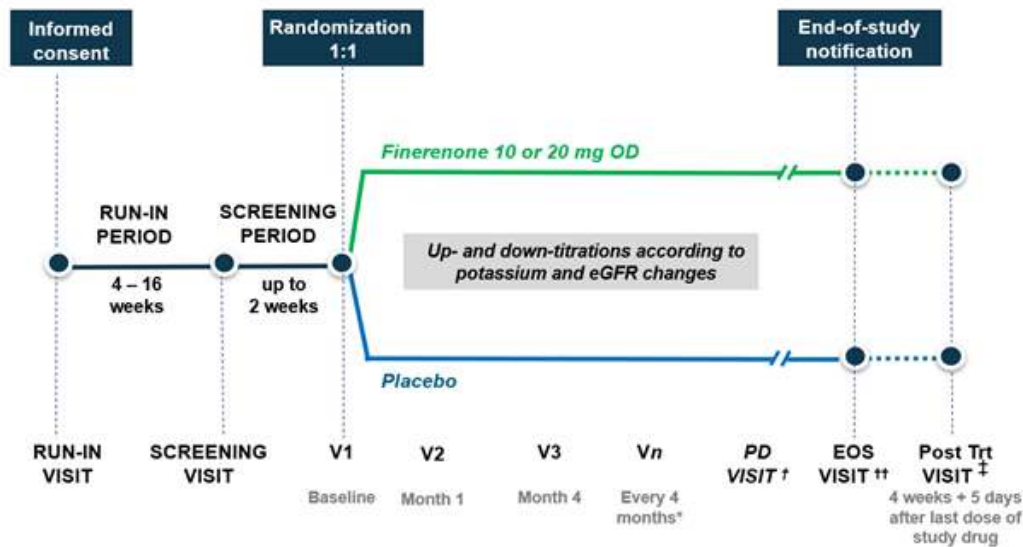
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[FIDELIO-DKD]

제 2형 당뇨병과 당뇨병성 신장질환을 임상 진단받은 대상자에서 finerenone을 표준치료에 추가하였을 때 신장질환의 진행에 대한 유효성과 안전성을 조사하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 사건기반 3상 임상시험(2015.09.17.-2020.04.14.)

- 일차 유효성 목적 : 표준 치료에 더하여 투여한 피네레논이 신장 질병의 진행을 지연시키는 데 있어 위약에 비해 우월한지 신부전 발현, 또는 베이스라인부터 최소한 4주 간에 걸친 eGFR의 $\geq 40\%$ 유지된 감소, 또는 신장 사망 등의 최초 발생 시까지의 시간의 복합 평가변수를 측정하여 알아 보는 것이다.
 - 일차 유효성 변수: 신부전 발현, 또는 베이스라인부터 최소한 4주 간에 걸친 eGFR의 $\geq 40\%$ 유지된 감소, 또는 신장 사망 등의 복합 신장 평가변수의 최초 발생 시까지의 시간
- 연구설계 : 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관, 사건 기반의 제3상 시험
 - 도입기(run-in) 기간(최대 16주)
 - 스크리닝기간(최대 2주)
 - 투여기간 : 기존 표준 치료요법의 피네레논(10mg 또는 20mg) 또는 위약 1일 1회 경구투여
 첫 4개월 동안에는 최대 4회의 방문(1차 방문 무작위 배정 포함)이 계획되었고, 그 후 시험 종료 시점까지 매 4개월마다 방문을 진행했다. 시험약 용량은 2차(1개월) 방문부터 시작해서 상향적정되거나 임의의 시점에 저항적정될 수 있었다(예정된 방문 사이에서도).
 무작위 배정된 모든 시험대상자들은 시험 투약을 중단해야 하는 안전성 근거가 없는 한 시험이 완료 될 때까지 시험약을 계속 투여받을 수 있도록 계획되었다.



*예정된 방문은 시험약 투여가 중단되었을지라도 계속 진행되었다.

†PD 방문은 투약의 영구적 중단 후에만 진행되었다.

††EOS 방문은 Bayer에 의한 시험 종료 통보 후에 진행되었다.

‡EOS 시점에 시험약을 투여하고 있는 모든 시험대상자들을 위한 투약 후 방문

- 대상환자군 : ACEI 또는 ARB 둘 중 하나의 최대 내약용량으로 치료 받았고, T2DM과 DKD 진단을 받은 시험대상자

* 층화분석:

1) 지역

2) 알부민뇨 유형

(고알부민뇨 $30\text{mg/g} \leq \text{UACR} < 300\text{mg/g}$ 또는 초고알부민뇨 $\text{UACR} \geq 300\text{mg/g}$)

3) eGFR(25-45, 45-60, 60-75mL/min/1.73m²)

● 시험대상자 수 :

- 계획된 시험대상자 수 : 약 4,800→5800명(사건 발생율이 예상보다 낮아 SAP 변경)

● 주요 선정기준 :

- 18세 이상의 성인

- American Diabetes Association(미국당뇨병학회) (American Diabetes Association 2013)에 의해 정의된 제2형 당뇨병 환자(T2DM)

- 도입기 및 스크리닝 방문에서 다음 기준 중 한가지에 의해 DKD로 진단된 시험대상자

1) 지속적인 고알부민뇨증(최초 아침 배뇨검체 3개 중 2개에서 고알부민뇨증($\text{UACR} \geq 30\text{mg/g}$, $< 300\text{mg/g}$) 및 $\text{eGFR} \geq 25$, $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 및 당뇨병성 망막병증의 존재 또는

*당뇨병성 망막병증은 전체 시험대상자의 약 10%로 제한

2) 지속적인 초고알부민뇨증(최초 아침 배뇨검체 3개 중 2개에서 $\text{UACR} \geq 300\text{mg/g}$) 및 $\text{eGFR} \geq 25$, $< 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD-EPI)

* $\text{eGFR} \geq 60$, $< 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이면서 초고알부민뇨인 대상자는 전체대상자의 약 10%로 제한

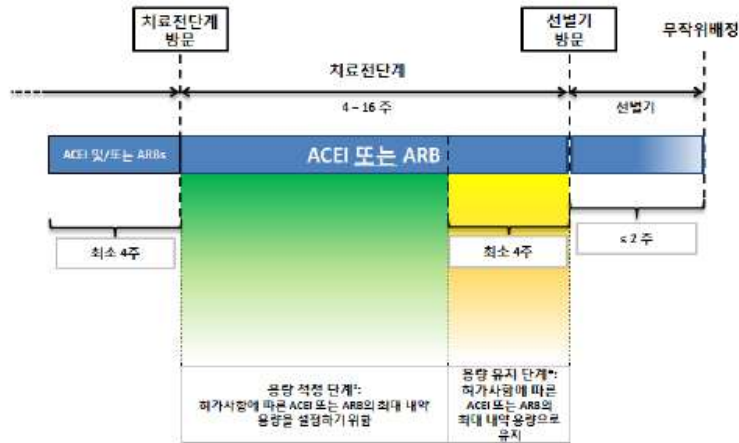
- 다음에 해당하는 ACEI와 ARB의 이전 치료

1) 도입기 방문(Run-in visit) 이전 최소 4주 동안 ACEI 및/또는 ARB로 치료

2) 도입기 방문(Run-in visit)부터 ACEI 또는 ARB 중 하나로만 치료 (not both)

3) 스크리닝 방문(Screening visit) 이전 최소 4주 동안 ACEI 또는 ARB 중 하나(not both)를 최대 내약 용량으로(허가된 최소용량 미만은 아님) 치료. 가급적이면 약물이나 용량 조절하지 않고 치료 받아야 함

그림 8-1 RAS 차단제의 배경 치료



- ⊃ 해당 되는 경우
- * 유지기에는 긴급적 ACEI나 ARB, 또는 기타 항고혈압 또는 혈당 치료의 용량 조절을 하지 않아야 한다

표 8-1 성인 대상 ACEI 및 ARB 용량 범위

안지오텐신 전환효소 억제제		안지오텐신 수용체 차단제	
일반명	용량 범위 (mg/day)*	일반명	용량 범위 (mg/day)*
Benazepril	20 - 40	Candesartan	16 - 32
Captopril	50 - 450	Eprosartan	400 - 800
Cilazapril	1 - 5	Irbesartan	150 - 300
Enalapril	10 - 40	Losartan	50 - 100
Fosinopril	20 - 80	Olmesartan	20 - 40
Lisinopril	20 - 40	Telmisartan	40 - 80
Moexipril	7.5 - 30	Valsartan	80 - 320
Perindopril	4 - 16		
Quinapril	20 - 80		
Ramipril	2.5 - 20		
Trandolapril	2 - 4		

출처: 참고문헌 (38)의 표 28에서 인용

- 도입기 및 스크리닝 방문 모두에서 혈청 칼륨 ≤ 4.8 mmol/L
- 가임기 여성의 경우 임신 검사 음성, 또는 피임법에 동의한 경우

<제외기준>

- 비당뇨병성 신장질환으로서 임상적으로 유의한 신동맥협착증
- 치료 전 방문 또는 스크리닝 방문에서 UACR >5000 mg/g (>565 mg/mmol)
- 치료 전 방문 또는 스크리닝 방문에서 HbA1c $>12\%$ (>108 mmol/mol)
- 조절되지 않는 동맥 고혈압 (치료 전 방문에서 평균 좌위 수축기압 ≥ 170 mmHg 또는 평균 좌위 이완기압 ≥ 110 mmHg, 또는 스크리닝 방문에서 평균 좌위 수축기압 ≥ 160 mmHg 또는 평균 좌위 이완기압 ≥ 100 mmHg)
- 치료 전 방문 또는 스크리닝 방문에서 수축기압 <90 mmHg
- 만성적인 심박출량이 저하된 심부전(HFrEF)으로 임상 진단되고 치료 전 방문에서 증상이 지속되는 환자 (NYHA class II-IV)
- 치료 전 방문 전 30일 이내에 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작, 급성 관상동맥 증후군, 또는 심부전 약화로 인해 입원 병력이 있는 환자
- 치료 전 방문 전 12주 이내에 급성 신부전으로 인한 투석의 개시
- 신장 동맥 이식을 받았거나 향후 12개월 이내에 신장이식이 예정된 경우
- 시험약에 대해 알려진 과민반응 (활성 물질 또는 부형제)

- 에디슨 병
- Child-Pugh C로 분류된 중증 간 기능 장애 환자
- 스크리닝 방문 전 최소 4주 전까지 중단할 수 없는 에플레레논, 스피로노락톤, 레닌 억제제 또는 칼륨 보존성 이뇨제의 병용 치료
- 본 임상시험을 위해 ACEI와 ARB 둘 다의 병용 치료를 중단할 수 없는 경우
- 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제의 병용 치료 (무작위배정 전 7일 이내 중단 필요)
- 임부 또는 수유부

● 일차 유효성 평가변수 : 복합 신장 평가변수의 최초 발생 시까지의 시간

1) 신부전(Kidney failure)*에 도달

*ESRD(최소 90일동안 만성 혈액투석 또는 복막투석을 시작하거나, 신장 이식), 15mL/min/1.73m² 미만으로 eGRF의 지속적(적어도 4주 이상)인 저하

2) 베이스라인 대비 eGRF의 ≥40% 지속적(최소 4주 동안) 감소

3) 신장 관련 사망

*Renal death defined by the presence of all 3 of the following criteria: (1) the patient died, (2) renal replacement therapy(RRT) had not been started in spite of being clinically indicated, and (3) there was no likely other cause of death

● 이차 유효성 평가변수 : 표준치료에 피네레논을 추가하였을 때 위약 대비 피네레논의 우월성

1) 다음 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간 지연: 심혈관계(CV) 사망, 또는 비치명적 CV 사건(즉, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 심부전으로 인한 입원)

2) 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간 지연

3) 모든 원인으로 인한 입원까지의 시간 지연

4) 베이스라인 대비 4개월까지 UACR의 변화

5) 다음 복합 평가변수가 최초 발생하기까지의 시간 지연: 신부전 도달, 베이스라인 대비 eGFR의 57% 이상 최소 4주 동안 지속적 감소 또는 신장 관련 사망

● 탐색적 유효성 평가변수 :

- 신부전 발생까지의 시간

- eGFR이 < 15 mL/min/1.73m² 로 최소 4주 동안 유지되는 시점까지의 시간

- 베이스라인 대비 eGFR의 ≥40%, ≥57% 최소 4주 동안 지속적 감소까지의 시간

- CV 사망까지의 시간

- 최초 CV 입원까지의 시간

- 최초 비치명적인 CV 사건까지의 시간 (예: 심근경색, 뇌졸중, 심부전으로 인한 입원)

- 심방세동 또는 심방조동을 최초로 진단받은 대상자의 수

- 심부전을 최초로 진단받은 대상자의 수

- 베이스라인 대비 UACR, eGFR의 변화

- 베이스라인 대비 UACR의 ≥30% 감소와 동반되는 알부민뇨증의 회복(알부민뇨증 등급의 완화)

- 어느 시점에서든 베이스라인 대비 UACR의 >30%, >50% 감소한 대상자의 수

- 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 변화

● 안전성 평가변수 :

- AE, SAE, 혈청 칼륨 모니터링 (시험 결과에 따른 용량 조절과 함께 >6.5 mmol/L 인 경우 ECG 측정 포함), 체중, BMI, 임상화학/혈액학 파라미터의 변화, 활력 징후, ECG 등
- 심초음파 하위시험 및 생체표지자 검사(NT-proBNP, galectin-3, sST2, PIIINP, OPN 등)
- ohexol 청소술 하위시험을 통한 GFR의 측정

● 임상시험용 의약품 투여방법 및 투여기간 :

- 피네레논 또는 위약 QD

1) (스크리닝 방문에서 $25 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 경우) 10mg OD

2) (스크리닝 방문에서 $60 \leq eGFR < 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 경우) 20mg OD

- 용량 조절

10mg→20mg의 상향적정의 경우 4주 이후 시점부터 다음과 같은 경우에 가능함

1) 칼륨 $\leq 4.8 \text{ mmol/L}$

2) 이전 방문 대비 eGFR의 30% 미만으로 감소

- 하향적정의 경우 내약성을 보이지 않는 경우 또는 아래와 같은 경우에 해당함

Blood potassium (mmol/L)	Action
First sample:	
≤ 4.8	If on lower dose of study drug, up-titrate to higher dose.
$4.9 \text{ to } 5.5$	If on higher dose of study drug, continue on the same dose.
> 5.5	Continue on the same dose.
	Withhold study drug and re-check potassium within 72 hours.
Second and subsequent samples:	
≤ 5.0	Re-start study drug at lower dose.
> 5.0	Continue to withhold study drug; continue to monitor potassium and restart study drug at the lower dose only if potassium is ≤ 5.0

Lower dose = 10 mg once daily; higher dose = 20 mg once daily.

- 모든 환자는 스크리닝 방문 최소 4주 전부터 허가사항에 따른 ACEI 또는 ARB로 치료(not both)를 유지

● 일차 유효성 평가변수 분석계획(다중성 보정) :

- 가중 Bonferroni-Holm 절차를 1차 및 2차 유효성 평가변수의 계층 검정에 이용

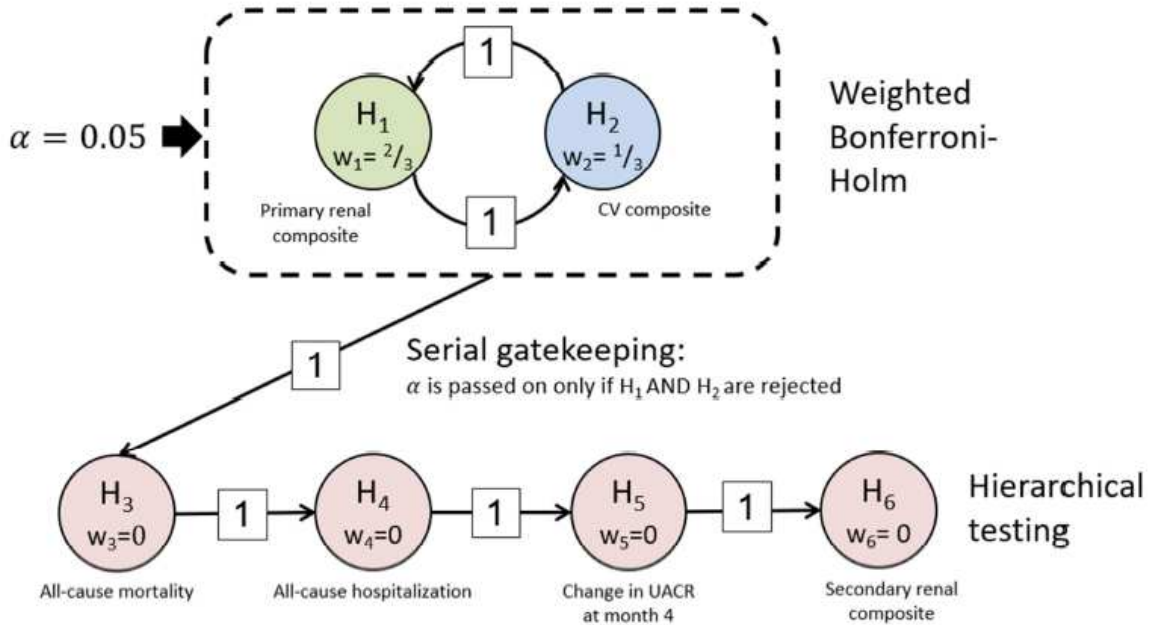
1) 1차 신장 복합 평가변수가 양측 p-값 ≤ 0.03282695 에서 통계적 유의성에 도달한 경우, 2차 CV 평가변수를 양측 0.04967388 수준에서 검정

2) 또는, 2차 CV 평가변수가 양측 p-값 ≤ 0.01576184 에서 통계적 유의성에 도달한 경우, 1차 신장 복합 평가변수는 양측 0.04967388 수준에서 검정

3) 신장과 CV 평가변수 모두가 공식적인 통계적 유의성에 도달한 경우에 한하여 추가 2차 평가변수를 양측 0.04967388 수준에서 검정

- 무작위배정된 대상자 수 : 총 5734명

Figure 7-4: Simplified scheme of the testing strategy



CV = Cardiovascular, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

- FAS 분석군 : 5674명(피네레논 2833명, 위약 2841명)
- SAF 분석군 : 5658명(피네레논 2827명, 위약 2831명)
- PPS 분석군 : 4842명

- 시험약 투여기간 : FAS에서 거의 모든 시험대상자가 치료받았다(5658명, 99.7%). 치료 기간 중간값은 27.138개월이었고 총 누적 치료 기간은 12,777 patient-year이었다. 누적 치료 기간은 군 사이에 비슷했다(최소한 24개월 이상 투여한 환자는 피네레논 57.6%, 위약 58.5%, 최소한 36개월 이상 투여한 환자는 피네레논 25.6%, 위약 25.3% 해당)
- 시험약 조기중료 : 피네레논 822명(29.0%)과 위약군 801명(28.2%)이 투여를 영구 중단했다. 추적관찰 기간 동안 SGLT2 억제제 카나글리플로진(27.3%)에 대해 실시한 CREDENCE 시험에서 관찰된 중단율과 비슷했다. 주요 중단 원인은 AE 또는 결과적 사건(10.9% 피네레논, 10.3% 위약), 시험대상자에 의한 철회(5.5% 대 5.9%), 사망(4.6% 대 5.5%) 그리고 의사의 결정(5.2% 대 3.8%) 등이 가장 빈번히 보고되었다.
- 인구통계학적 특성 : 베이스라인 인구통계학적 특성은 피네레논군과 위약군 사이에 두 군간 유사하였다. 대상자의 대부분은 남성(70%)이었고, 평균 연령은 65.6세로 65세를 초과한 대상자는 3295명(58.1%)이었다. 대부분 백인 63.3%, 또는 아시아인 25.4%였다. 대상자의 41.6%가 유럽지역이었고, 아시아 27.8%, 북미 16.6%, 라틴아메리카 10.5%, 기타 지역 3.5%였다.
- Baseline UACR 중간값은 851.87 mg/g, 평균 eGFR은 44.34 mL/min/1.73m²이었고, 약 55%의 시험대상자는 eGFR <45 mL/min/1.73m²이었다. 대부분 환자(87.5%)에서 300mg/kg 이상의 알부민뇨증이 있었다. 베이스라인에, 거의 모든 시험대상자가 ACEI(34.2%) 또는 ARB(65.7%)로 치료받았다. 또한 거의 모든(97.4%) 시험대상자가 베이스라인에 하나 이상의 당뇨 치료제를 사용했다(예: 64.1% 인슐린, 43.9% 비구아니드).

표 2-10: 인적 데이터 (FAS)

	피네레논	위약
	N = 2833 (100%)	N = 2841 (100%)

성별	남성	1953 (68.9%)	2030 (71.5%)
	여성	880 (31.1%)	811 (28.5%)
인종			
	백인	1777 (62.7%)	1815 (63.9%)
	흑인 또는 아프리카계 미국인	140 (4.9%)	124 (4.4%)
	아시아계	717 (25.3%)	723 (25.4%)
	아메리카 인디언 또는 알래스카 토착민	78 (2.8%)	76 (2.7%)
	하와이 토착민 또는 기타 태평양 도서 주민	11 (0.4%)	7 (0.2%)
	보고되지 않음	9 (0.3%)	10 (0.4%)
	다중	101 (3.6%)	86 (3.0%)
지역			
	유럽	1182 (41.7%)	1176 (41.4%)
	북미	467 (16.5%)	477 (16.8%)
	아시아	790 (27.9%)	789 (27.8%)
	라틴 아메리카	295 (10.4%)	298 (10.5%)
	기타(뉴질랜드, 남아프리카, 호주)	99 (3.5%)	101 (3.6%)

표 2-11: 베이스라인 특성 (FAS)

	피네레논 N=2833 (100%)	위약 N=2841 (100%)
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L)		
산술. 평균(산술.SD)	4.37 (0.46)	4.38 (0.46)
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L) 범주		
≤4.5mmol/L	1881 (66.4%)	1861 (65.5%)
>4.5mmol/L	951 (33.6%)	979 (34.5%)
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L) 범주		
<4.8mmol/L	2302 (81.3%)	2295 (80.8%)
≥4.8 ~ 5.0mmol/L	333 (11.8%)	349 (12.3%)
>5.0mmol/L	197 (7.0%)	196 (6.9%)
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73m²)		
산술. 평균(산술.SD)	44.36 (12.54)	44.32 (12.57)
중간값	43.00	43.00
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73m²) 범주		
결측	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<25mL/min/1.73m ²	66 (2.3%)	69 (2.4%)
25 ~<45mL/min/1.73m ²	1476 (52.1%)	1505 (53.0%)
45 ~<60mL/min/1.73m ²	972 (34.3%)	928 (32.7%)
≥60mL/min/1.73m ²	318 (11.2%)	338 (11.9%)
베이스라인 단백뇨 (mg/g) 범주		
결측	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
정상단백뇨 (UACR <30mg/g)	11 (0.4%)	12 (0.4%)
높은 단백뇨 (≥30 ~ <300mg/g)	350 (12.4%)	335 (11.8%)
매우 높은 단백뇨 (≥300mg/g)	2470 (87.2%)	2493 (87.8%)
베이스라인 UACR (mg/g)		
기하. 평균(기하.SD)	798.79 (2.65)	814.73 (2.67)
중간값	832.72	867.01
베이스라인에서 UACR(FAS 중 중간값 미만 및 중간값 초과)		
결측	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤851.9mg/g (FAS에서 중간값)	1442 (50.9%)	1394 (49.1%)
>851.9mg/g (FAS에서 중간값)	1389 (49.0%)	1446 (50.9%)
베이스라인 HbA1C (%)		
산술. 평균(산술.SD)	7.66 (1.33)	7.69 (1.36)
중간값	7.50	7.50

- **일차 유효성 평가결과** : 피네레논은 신부전 발병의 판정된 복합 평가변수에 대하여 위약과 비교하여 17.5% RRR을 보였음[(HR 0.825[95% CI 0.732; 0.928], p=0.0014)

- 1차 유효성 평가변수의 HR에 대한 개별 항목의 기여도는 eGFR의 감소에 의한 것으로 추정되며, 신장 관련 사망의 수는 통계적 의미를 확인할 수 없었음(군 당 2명, <0.1%)
- 치료중 분석(마지막 시험약 투여 후 30일까지 발생한 사건 포함) 및 PPS 분석군에서도 피네레논의 위약대비 치료효과가 일관된 경향성을 보였음(치료 중 FAS HR 0.779 [95% CI 0.682; 0.890]; PPS에 HR 0.764[95% CI 0.660; 0.885])

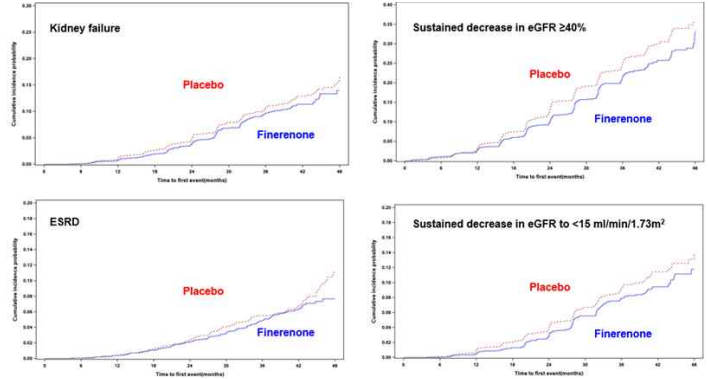
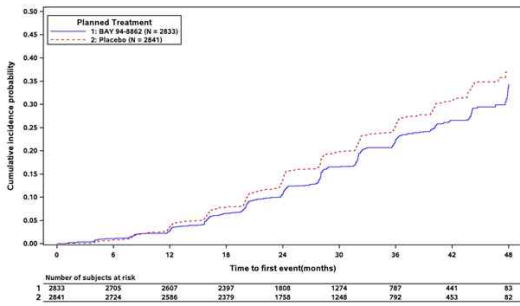
표 2-14: 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대한 투약 효과 추정 및 검정 결정 (FAS)

	피네레논 대 위약 비교		p값	사전에 설정된 국통계적 소적 유의수준 ^a	유의성 달성
	투약 효과	HR			
일차 유효성 변수:					
신부전 발현, 베이스라인부터 최소한 4주간에 걸친 eGFR의 ≥40% 유지된 감소, 또는 신장 사망 등의 신장 복합 평가변수	HR (95% CI)	0.825 (0.732; 0.928)	0.0014	0.03282695	예
주요 이차 유효성 평가변수					
CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원의 이차 종합	HR (95% CI)	0.860 (0.747; 0.989)	0.0339	0.04967388	예
기타 이차 유효성 평가변수					
모든 원인의 사망	HR (95% CI)	0.895 (0.746; 1.075)	0.2348	0.04967388	아니요
모든 원인의 입원	HR (95% CI)	0.946 (0.876; 1.022)	0.1623	해당 없음	-
베이스라인 대비 제4개월 UACR 변화	LS 평균의 비율 (95% CI)	0.688 (0.662; 0.715)	<0.0001	해당 없음	-
신부전 발현, 베이스라인부터 최소한 4주간에 걸친 eGFR의 ≥57% 유지된 감소, 또는 신장 사망 등의 이차 신장 복합 평가변수	HR (95% CI)	0.763 (0.648; 0.900)	0.0012	해당 없음	-

표 2-15: 일차 신장 복합 평가변수 및 구성 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논	위약	피네레논	위약	HR (95% CI)	p값
	N = 2833 n (%)	N = 2841 n (%)	n/100 (95% CI)	p-yrs (95% CI)		
신장 복합 평가변수	504 (17.8%)	600 (21.1%)	7.59 (6.94;8.27)	9.08 (8.37;9.82)	0.825 [0.732; 0.928]	0.0014
구성요소:						
신부전	208 (7.3%)	235 (8.3%)	2.99 (2.60;3.41)	3.39 (2.97;3.83)	0.869 [0.721; 1.048]	0.1409
ESRD	119 (4.2%)	139 (4.9%)	1.60 (1.33;1.90)	1.87 (1.57;2.20)	0.858 [0.672; 1.096]	0.2191
eGFR의 <15mL/min로 유지된 감소	167 (5.9%)	199 (7.0%)	2.40 (2.05;2.78)	2.87 (2.48;3.28)	0.824 [0.671; 1.013]	0.0646
eGFR의 ≥40% 유지된 감소 (베이스라인 대비)	479 (16.9%)	577 (20.3%)	7.21 (6.58;7.87)	8.73 (8.03;9.46)	0.815 [0.722; 0.920]	0.0009
신장 사망	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-	-

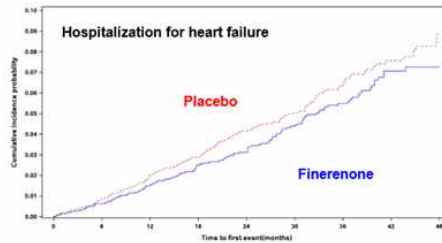
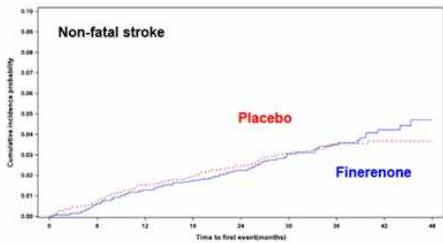
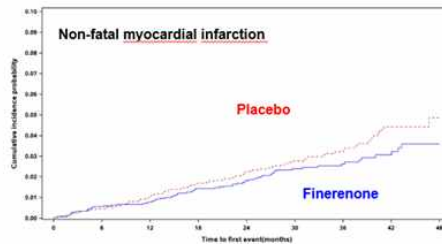
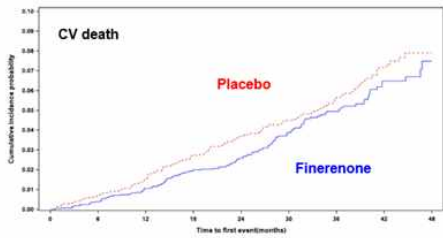
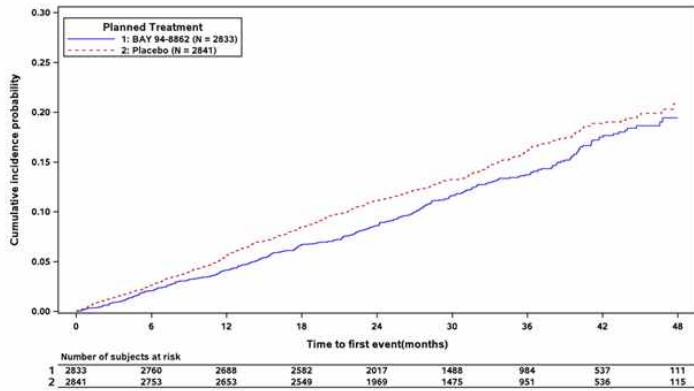
- 피네레논 및 위약에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 제12개월 시점까지 유사하고 그 후부터 일관되게 분리되어 이 시험 전체 기간에 걸쳐 피네레논의 일관된 투약 효과를 나타낸다. 주로 4회의 월례 방문 시점마다 측정되는 eGFR 검사실 요소의 상당한 기여가 있음을 시사한다.



- **이차 유효성 평가결과** : 피네레논은 이차 주요 CV 복합 편수에 대하여 위약과 비교하여 14% RRR을 보였다. [HR 0.860 [95% CI 0.747; 0.989], p=0.0339] 임상시험계획서에 사전에 정의한 대로, 일차 평가변수가 통계적으로 유의함에 따라 주요 이차평가변수에 대하여 0.0497 유의수준으로 검정시 p-value 0.0339로 통계적으로 유의하였다.
- 비치명적 뇌졸중이 두 군간 유사한 수로 보고되었으며(피네레논 90명 3.2%, 위약 87명 3.1%), 그 외 구성요소(CV death, non-fatal MI, HF hospitalization)에 대해서는 피네레논이 위약대비 우호적인 경향성을 보였다.
- 치료중 분석(마지막 시험약 투여 후 30일까지 발생한 사건 포함) 및 PPS 분석군에서도 피네레논의 위약대비 치료효과가 일관된 경향성을 보였음(0.781 [95% CI 0.664; 0.918]; PPS에서 HR 0.819 [95% CI 0.686; 0.978])

표 2-17: adjudicated CV 복합 평가변수 및 이의 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논 N = 2833 n (%)	위약 N = 2841 n (%)	피네레논 n/100 p-yr (95% CI)	위약 n/100 p-yr (95% CI)	HR (95% CI)	p값
CV 복합	367 (13.0%)	420 (14.8%)	5.11 (4.60;5.64)	5.92 (5.37;6.50)	0.860 [0.747; 0.989]	0.0339
구성요소:						
CV 사망	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
비치명적 MI	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.94 (0.73;1.17)	1.17 (0.94;1.43)	0.796 [0.581; 1.090]	0.1540
비치명적 뇌졸중	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.21 (0.97;1.47)	1.18 (0.94;1.44)	1.027 [0.765; 1.380]	0.8579
심부전으로 인한 입원	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821



• 기타 2차 유효성 평가 :

- 1) 모든 원인으로 인한 사망: HR 0.895 [95% CI 0.746; 1.075](p=0.2348)
- 2) 모든 원인으로 인한 입원 : HR 0.946 [95% CI 0.876; 1.022](p=0.1623)
- 3) 베이스라인 대비 4개월까지 UACR의 변화 : Δ LS mean 0.688 [95% CI 0.662; 0.715], p<0.0001
- 4) 신부전 발병의 판정된 2차 복합 평가변수 (신부전 도달, 베이스라인 대비 eGFR의 57% 이상 최소 4 주 동안 지속적 감소 또는 신장 관련 사망): HR 0.763 [95% CI 0.648; 0.900], p=0.0012, RRR 23.7%

	피네레논 N = 2833 n (%)	위약 N = 2841 n (%)	피네레논 n/100 p-yrs (95% CI)	위약 n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p 값
사망한 시험대상자 수	219 (7.7%)	244 (8.6%)	2.90 (2.53;3.29)	3.23 (2.84;3.65)	0.895 [0.746; 1.075]	0.2348
구성요소:						
CV 사망	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
신장 사망	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-	-
치명적, non-CV/non-renal	89 (3.1%)	92 (3.2%)	1.18 (0.95;1.43)	1.22 (0.98;1.48)	0.958 [0.716; 1.283]	0.7751
모든 원인의 입원	1263 (44.6%)	1321 (46.5%)	22.56 (21.3;23.8)	23.87 (22.6;25.2)	0.946 [0.876; 1.022]	0.1623
구성요소:						
CV 입원	519 (18.3%)	561 (19.7%)	7.63 (6.99;8.30)	8.33 (7.66;9.03)	0.918 [0.815; 1.035]	0.1617

심부전으로 인한 입원	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821
신부전, 최소한 4주 간에 걸친 eGFR의 ≥57% 유지된 감소, 또는 신장 사망의 신장 복합 평가변수	252 (8.9%)	326 (11.5%)	3.64 (3.21;4.11)	4.74 (4.24;5.26)	0.763 [0.648; 0.900]	0.0012
구성요소: eGFR의 ≥57% 유지된 감소 (베이스라인 대비)	167 (5.9%)	245 (8.6%)	2.41 (2.06;2.79)	3.54 (3.11;4.00)	0.675 [0.555; 0.822]	<.0001

<안전성>

- 피네레논의 총 노출 중앙값 피네레논 27.072개월 (6346환자/년), 위약 27.203개월 (6431환자/년)
- **TEAE 발생률** : 치료군 간 비슷했다(피네레논군 87.3%, 위약군 87.5%).
 - 시험 치료의 영구 중단으로 이어진 TEAE 발생률은 피네레논군에서 위약군보다 더 높았지만(7.3% 대 5.9%); 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률은 치료군 사이에 유사했다(2.7% 대 2.8%).
 - 가장 흔한 TEAE 중에서 피네레논군에서 위약과 비교해 더 높은 빈도의 >2% 차이가 고칼륨혈증에서만 관찰되었다(각각 피네레논군 대 위약군에서 15.8% 대 7.8%).

표 5-1 전반적인 AE 요약: 시험대상자 수(%)(SAF)

	피네레논	위약
다음 경험한 시험대상자 수(%)	N = 2827 (100%)	N = 2831 (100%)
Any TEAE	2468 (87.3%)	2478 (87.5%)
시험약 관련 TEAE	646 (22.9%)	449 (15.9%)
임상시험계획서에서 요구한 절차와 관련된 TEAE	52 (1.8%)	54 (1.9%)
시험약 중단으로 이어진 TEAE	207 (7.3%)	168 (5.9%)
Any SAE	902 (31.9%)	971 (34.3%)
시험약 관련 중대한 TEAE	48 (1.7%)	34 (1.2%)
임상시험계획서에서 요구한 절차와 관련된 중대한 TEAE	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
시험약 중단으로 이어진 중대한 TEAE	75 (2.7%)	78 (2.8%)
사망으로 이어진 TEAE a	31 (1.1%)	51 (1.8%)

- **중대한 TEAE 발생률** : SAE 발생률은 위약 대비 시험약에서 낮은 빈도로 관찰됨(피네레논 902명(31.9%), 위약 917명(34.3%)). 가장 흔하게 보고된 중대한 TEAE는 폐렴과 급성 신장 손상이었으며, 고칼륨혈증과 저혈당증이 함께 보고됨

표 3-12: 중대한 TEAE: 각 투여군에서 10가지 가장 흔한 PT - 시험대상자 수(%)(SAF)

PT MedDRA 버전 23.0	피네레논	위약
	N = 2827 (100%)	N = 2931 (100%)
이러한 이상반응을 1건 이상 경험한 시험대상자 수(%)	902 (31.9%)	971 (34.3%)
폐렴	70 (2.5%)	103 (3.6%)
급성 신장 손상	56 (2.0%)	51 (1.8%)
고칼륨혈증	42 (1.5%)	12 (0.4%)
연조직염	26 (0.9%)	22 (0.8%)
저혈당증	21 (0.7%)	31 (1.1%)
요로 감염	21 (0.7%)	23 (0.8%)
백내장	19 (0.7%)	12 (0.4%)
당뇨병성 신증	18 (0.6%)	16 (0.6%)
고혈당증	17 (0.6%)	23 (0.8%)
고혈압	15 (0.5%)	23 (0.8%)
패혈증	15 (0.5%)	17 (0.6%)
제2형 당뇨병	14 (0.5%)	22 (0.8%)
Chronic kidney disease, 만성 신장 질환	12 (0.4%)	22 (0.8%)
실신	12 (0.4%)	22 (0.8%)

- **영구 중단을 초래한 TEAE** : 시험의 영구 중단을 초래한 TEAE는 군 간 유사하게 관찰되었으나(피네레논군 7.3%, 위약군 5.9%), 고칼륨혈증 사건은 위약 대비 시험약에서 높은 비율로 관찰되었다(피네레논 51명(1.8%), 위약 19명(0.7%)).

표 3-14: TEAE로 인한 시험약 영구 중단: 각 투여군에서 5가지 가장 흔한 PT 및 관련 SOC - 시험대상자 수(%)(SAF)

이러한 이상반응을 1건 이상 경험한 시험대상자 수(%)	207 (7.3%)	168 (5.9%)
위장관 장애	14 (0.5%)	16 (0.6%)
설사	4 (0.1%)	9 (0.3%)
임상 검사	26 (0.9%)	20 (0.7%)
혈중 칼륨 증가	13 (0.5%)	6 (0.2%)
사구체 여과율 감소	7 (0.2%)	8 (0.3%)
혈중 크레아티닌 증가	5 (0.2%)	5 (0.2%)
대사 및 영양 장애	52 (1.8%)	22 (0.8%)
고칼륨혈증	51 (1.8%)	19 (0.7%)
신장 및 요로 장애	27 (1.0%)	34 (1.2%)
신기능 장애	8 (0.3%)	8 (0.3%)
급성 신장 손상	5 (0.2%)	7 (0.2%)
Chronic kidney disease, 만성 신장 질환	2 (<0.1%)	8 (0.3%)
피부 및 피하 조직 장애	12 (0.4%)	7 (0.2%)
가려움증	5 (0.2%)	1 (<0.1%)

<관심있는 이상반응>

- 고칼륨혈증(혈중 칼륨 증가, 고칼륨혈증 PT 포함)은 위약 대비 시험약에서 약 2배 TEAE가 증가하였으며 (시험약 18.3%, 위약 9.0%) 대부분의 고칼륨혈증 TEAE는 회복되었음. 베이스라인 eGFR이 낮을수록, 베이스라인 칼륨 수치가 높을수록 칼륨 사건이 더 높게 관찰되었으나, 모든 하위군 범위에서 위약 대비 시험약에서 칼륨 사건이 더욱 높았음

표 5-4 치료 중 발생 고칼륨혈증: 시험대상자 또는 MLG 고칼륨혈증 사건 수(%), 혈청 칼륨 수치 범주별 시험대상자 수(%)(SAF)

	피네레논 N = 2827 (100%)	위약 N = 2831 (100%)
TEAE 유형별 시험대상자 수(%)		
고칼륨혈증 TEAE	516 (18.3%)	255 (9.0%)
약물 관련	333 (11.8%)	135 (4.8%)
입원으로 이어진	40 (1.4%)	8 (0.3%)
시험약 영구 중단으로 이어진	64 (2.3%)	25 (0.9%)
중대한	44 (1.6%)	12 (0.4%)
사망으로 이어진	0 (0.0%)	0 (0.0%)
사건 수 a		
그러한 사건의 총 개수	793	342
시험대상자당 사건 수 a		
1	335 (11.9%)	188 (6.6%)
2	121 (4.3%)	51 (1.8%)
3	42 (1.5%)	13 (0.5%)
4	9 (0.3%)	2 (<0.1%)
5	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
6	4 (0.1%)	0
7	1 (<0.1%)	0
8	1 (<0.1%)	0
검사실 혈청 칼륨 수치의 범주별 시험대상자 수(%)		
혈청 칼륨 b	Num/Den (%)	Num/Den (%)
>5.5 mmol/L	597/2785 (21.4%)	256/2775 (9.2%)
>6 mmol/L	126/2802 (4.5%)	38/2796 (1.4%)

참고: MLG 고칼륨혈증은 MedDRA PT 고칼륨혈증 및 혈중 칼륨 증가를 포함했다.

- 관심 대상 이상반응인 신기능의 악화(신부전, 혈중 크레아티닌 증가, 사구체 여과율 감소, 급성 신장 손상, 신기능 장애 PT 포함), 투여 후 발생한 입원을 요한 신기능 악화 이상반응의 경우 두 개 군간 유사한 빈도로 관찰되었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험인 Study 16244(FIDELIO-DKD)은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관계 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험을 수행한 결과,
 - 1차 유효성 평가변수는 신부전 발생(만성 투석, 신장 이식 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 최소 4주 동안 $<15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 로 지속적 감소로 정의됨), eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주 동안 지속적 감소, 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수에 대한 HR은 0.825 (95% 신뢰구간 0.732, 0.928), $p=0.0014$ 로서 위약 대비 통계적으로 확인하였음
 - 주요 2차 평가 변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 14% RRR을 보였음[(HR 0.860[95% CI 0.747; 0.989], $p=0.0339$). 임상시험계획서에 사전에 정의한 대로, 일차 평가변수가 통계적으로 유의함에 따라 주요 이차평가변수에 대하여 0.0497 유의수준으로 검정시 p -value 0.0339로 통계적으로 유의하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 피네레논의 안전성은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 환자를 대상으로 한 제3상 핵심(pivotal) 임상 시험(FIDELIO-DKD)에서 평가되었음. 이 시험에서 환자 2,827명이 이 약(1일 1회 10mg 또는 20mg)을 투여 받았으며 2,831명이 위약을 받았음. 이 약 투여군의 경우, 평균 투여 기간은 2.2년이었음. 매우 흔하게 보고된($\geq 10\%$) 이상반응은 고칼륨혈증이었음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도로 가교시험 수행하지 않음. 다국가 핵심임상시험 결과 등을 근거로 가교자료 제출

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	·1.25-80 mg 사이의 용량에서 피네레논의 선형 약동학 관찰
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	·10-20 mg 용량에서 UACR, 절대 혈청 칼륨 농도, eGFR의 베이스라인 대비 완만한 곡선 기울기 관찰
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	·10-20 mg이 사용가능한 용량이며, 고령환자, 경증 또는 중등증 신장애 및 간장애 환자에서 용량조절이 필요하지 않음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	·피네레논 대사는 주로 CYP3A4에 의하며 (90%), 일부 CYP2C8이 기여함(10%) ·투여 용량의 약 80%는 소변을 통해 배설되었으며, 약 20%는 대변을 통해 배설됨. 거의 대부분 대사산물 형태로 배설(배설 중 미변 화체 1%) ·흡연으로 유도될 수 있는 효소에 의해 대사되지 않음
Bioavailability	high	Low	·생체이용률: 43.5% ·시험대상자 간, 내 저~중 변동성 ·음식에 의한 영향은 임상적으로 유의적인 결과로 관찰되지 않음(AUC 10에서 21% 변동)
Protein binding	Low	<u>High</u>	·인간 혈장 단백질 결합률 91.7%
Drug interaction	Little	High	·강력한 CYP3A4 억제제를 사용 중인 환자에서 피네레논 병용 금기 ·중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제를 사용 중인 환자에서 혈청 칼륨 모니터링이 추천됨 ·피네레논과 와파린, 디곡신을 병용 시 서로 약동학적 상호작용을 보이지 않음 ·제산성 수산화알루미늄과 수산화마그네슘의 병용은 피네레논의 AUC에 영향을 주지 않음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	·전신작용을 나타냄
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	·전문의약품으로 의사의 감독하에 사용
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	·다른 약물과 병용 투여될 가능성 높음

6.6.3. 가교자료평가

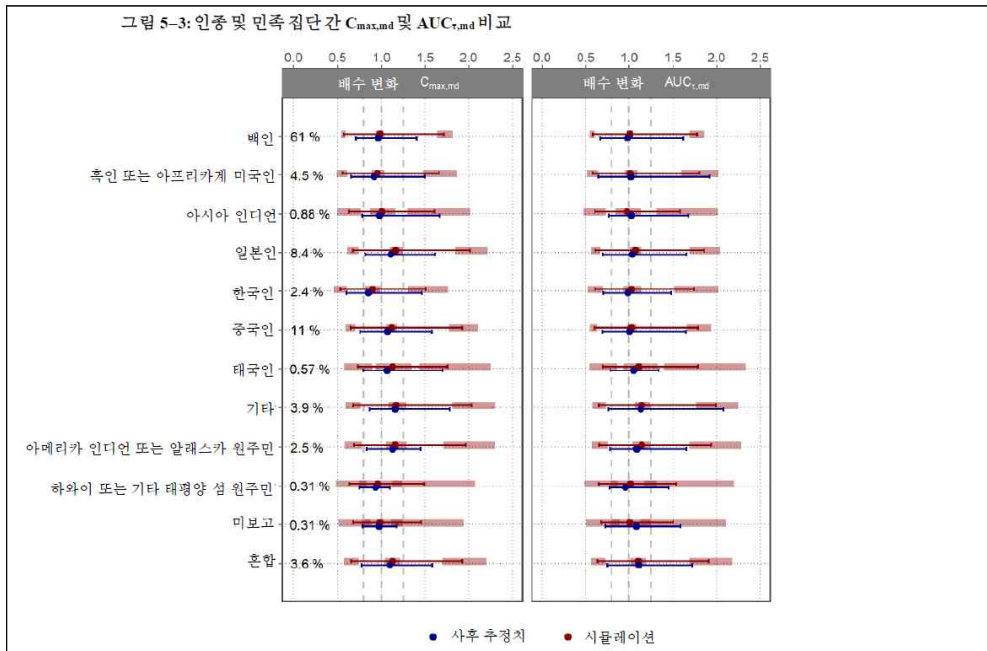
- (민족간 약동학 비교평가) 아시아 및 백인에서 단회투여 후 노출 비교시 아시아인에서 AUC/D 및 C_{max}/D 은 약 30% 증가하였으나, 이는 체중 정규화로 약 5-10% 크게 감소됨

표 5-3 피네레논의 혈장내 단회 및 첫 투여 PK의 민족간 비교평가(비-구획)

변수	Geo. CV (%)	비	LS-평균 (%)	90% CI	
				하한 (%)	상한 (%)
AUC/D	17.8	아시아/백인	133.2	123.4	143.7
		중국인/백인	130.6	119.0	143.3
		일본인/백인	138.5	123.5	155.4
AUC _{norm}	17.9	아시아/백인	109.8	101.5	118.8
		중국인/백인	108.2	98.3	119.2
		일본인/백인	113.0	100.3	127.2
C_{max}/D	23.4	아시아/백인	127.3	118.3	137.0
		중국인/백인	117.5	107.4	128.6
		일본인/백인	149.3	133.7	166.8
$C_{max, norm}$	23.6	아시아/백인	104.9	97.3	113.1
		중국인/백인	97.4	88.9	106.7
		일본인/백인	121.7	108.7	136.3

민족 간 평가 약동학 분석 세트; N_{total}=476

- (집단 약동학분석) 제3상 임상시험 FIDELIO-DKD (임상시험 18523)의 집단 약동학 분석에서 아시아인과 백인 환자 간의 피네레논 노출에 임상적으로 유의한 차이가 없었음



- (제3상 임상시험의 유효성 평가) 1차 유효성 평가 결과, 한국 하위집단의 일차 유효성 평가변수 결과는 대체로 동아시아 하위집단 및 전체 집단과 유사한 경향이 확인되었음 (적은 N수로서 통계적 의미는 판단하기 어려움)

	한국 하위집단				동아시아 하위집단				전체 집단						
	피네레논		위약		피네레논		위약		피네레논		위약		피네레논		
	N=63	N=75	n/100 p-yrs	HR (95% CI)	N=543	N=554	n/100 p-yrs	HR (95% CI)	N=2833	N=2841	n/100 p-yrs	HR (95% CI)			
신장 복합 평가변수 시험대상자수	15 (23.8%)	25 (33.3%)	10.45 (5.85; 16.4)	14.18 (9.18; 20.3)	0.807 [0.422; 1.546]	115 (21.2%)	155 (28.0%)	8.76 (7.23; 10.4)	11.81 (10.0; 13.7)	0.723 [0.568; 0.920]	504 (17.8%)	600 (21.1%)	7.59 (6.94; 8.27)	9.08 (8.37; 9.82)	0.825 [0.732; 0.928]
구성 요소:															
신부전	6 (9.5%)	14 (18.7%)	3.89 (1.43; 7.57)	7.52 (4.11; 11.9)	-	58 (10.7%)	71 (12.8%)	4.21 (3.20; 5.36)	5.10 (3.98; 6.35)	0.809 [0.572; 1.145]	208 (7.3%)	235 (8.3%)	2.99 (2.60; 3.41)	3.39 (2.97; 3.83)	0.869 [1.048]
ESRD	3 (4.8%)	6 (8.0%)	1.84 (0.38; 4.2)	3.00 (1.10; 5.84)	-	30 (5.5%)	34 (6.1%)	2.02 (1.36; 2.80)	2.26 (1.56; 3.07)	0.903 [1.476]	119 (4.2%)	139 (4.9%)	1.60 (1.33; 1.90)	1.87 (1.57; 2.20)	0.858 [1.096]
eGFR <math>< 15 \text{ mL/min}</math> 로 지속적으로 감소	4 (6.3%)	12 (16.0%)	2.60 (0.71; 5.70)	6.45 (3.33; 10.6)	-	50 (9.2%)	62 (11.2%)	3.63 (2.70; 4.70)	4.45 (3.41; 5.63)	0.798 [0.550; 1.158]	167 (5.9%)	199 (7.0%)	2.40 (2.05; 2.78)	2.87 (2.48; 3.28)	0.824 [0.671; 1.013]
eGFR <math>< 40\%</math> 이상 (베이스라인 대비) 지속적으로 감소	15 (23.8%)	23 (30.7%)	10.45 (5.85; 16.4)	13.04 (8.27; 18.9)	-	112 (20.6%)	149 (26.9%)	8.53 (7.02; 10.2)	11.35 (9.60; 13.2)	0.733 [0.574; 0.937]	479 (16.9%)	577 (20.3%)	7.21 (6.58; 7.87)	8.73 (8.03; 9.46)	0.815 [0.722; 0.920]
신장 사망	0	0	-	-	-	0	1 (0.2%)	-	-	-	2 (<math>< 0.1\%</math>)	2 (<math>< 0.1\%</math>)	-	-	-

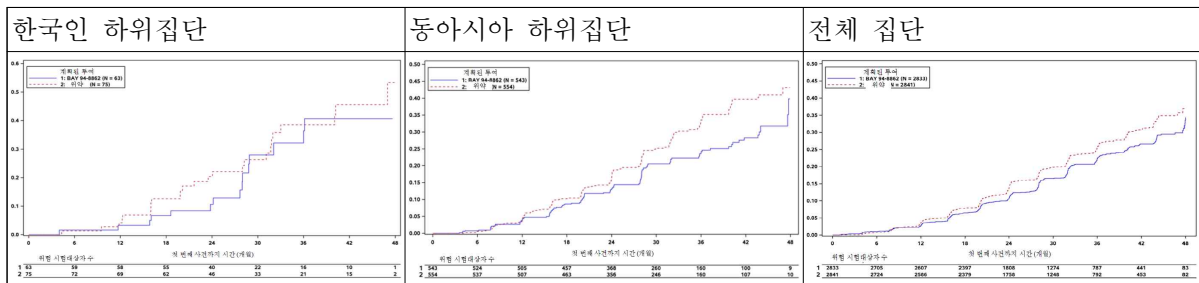


표 5-12: 판정 CV 복합 평가변수 및 구성 요소의 결과 요약 (FAS) (한국 vs 동아시아 vs 전체)

	한국 하위집단				동아시아 하위집단				전체 집단						
	피네레논		위약		피네레논		위약		피네레논		위약		피네레논		
	N=63	N=75	n/100 p-yrs	HR (95% CI)	N=543	N=554	n/100 p-yrs	HR (95% CI)	N=2833	N=2841	n/100 p-yrs	HR (95% CI)			
CV 복합	3 (4.8%)	6 (8.0%)	1.84 (0.38; 4.42)	3.06 (1.12; 5.96)	0.675 [0.166; 2.742]	46 (8.5%)	50 (9.0%)	3.14 (2.30; 4.11)	3.41 (2.53; 4.41)	0.923 [0.618; 1.377]	367 (13.0%)	420 (14.8%)	5.11 (4.60; 5.64)	5.92 (5.37; 6.50)	0.860 [0.747; 0.989]
구성 요소:															
CV 사망	1 (1.6%)	3 (4.0%)	0.59 (0.01; 2.19)	1.48 (0.31; 3.58)	-	14 (2.6%)	14 (2.5%)	0.92 (0.50; 1.46)	0.92 (0.50; 1.45)	1.001 [0.477; 2.101]	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41; 2.00)	1.99 (1.68; 2.32)	0.855 [0.675; 1.083]
비-치명적 MI	1 (1.6%)	0	0.61 (0.02; 2.24)	0	-	10 (1.8%)	11 (2.0%)	0.67 (0.32; 1.14)	0.73 (0.36; 1.21)	0.924 [0.392; 2.176]	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.94 (0.73; 1.17)	1.17 (1.43)	0.796 [0.581; 1.090]
심부전에 따른 입원	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0.60 (0.02; 2.23)	0.50 (0.01; 1.85)	-	14 (2.6%)	17 (3.1%)	0.93 (0.51; 1.48)	1.13 (0.66; 1.73)	0.821 [0.404; 1.665]	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59; 2.21)	2.21 (1.89; 2.57)	0.857 [0.683; 1.076]
비-치명적 뇌졸중	0	2 (2.7%)	0	1.01 (0.12; 2.82)	-	13 (2.4%)	17 (3.1%)	0.87 (0.46; 1.40)	1.13 (0.66; 1.73)	0.757 [0.367; 1.559]	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.21 (0.97; 1.47)	1.18 (1.44)	1.027 [0.765; 1.380]

- (제3상 임상시험의 안전성 평가) 한국인에 대한 평균 노출도는 전체 집단 대비 유사한 수준이었음

	한국 하위집단		동아시아 하위집단		전체 집단	
	피네레논 N=63 (100%)	위약 N=75 (100%)	피네레논 N=543 (100%)	위약 N=552 (100%)	피네레논 N=2827 (100%)	위약 N=2831 (100%)
노출 정도 (전체, mg)						
n	63	75	543	552	2826	2831
평균 (SD)	11496.349 (7134.966)	13625.867 (8083.835)	14376.722 (7687.966)	15468.804 (7844.804)	12935.460 (7521.795)	14125.881 (7523.631)
중앙값	11000.000	12640.000	13920.000	15395.000	12200.000	13740.000
최소값, 최대값	300.00- 28260.00	1250.00- 28400.00	80.00-29180.00	60.00-30000.00	10.00- 31090.00	20.00- 30930.00

- 모든 TEAE 시험대상자 비율은 고칼륨혈증을 제외하고 전반적으로 한국, 동아시아, 전체 모집단에서

유사하였음.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인, 동아시아, 전체 모집단 간 일차 및 이차 주요 유효성 평가결과 비교시 전반적으로 유사한 결과가 나타났고 안전성 평가결과 고칼륨혈증을 제외한 전반적인 이상반응 발현율이 유사하게 나타난 바, 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

ADME

- 피네레논은 경구 투여 후 거의 완전히 흡수됨. 공복 상태에서 피네레논 복용 후 0.5~1.25 시간 사이에 최대 혈장 농도(C_{max})가 나타나 흡수가 빠름. 피네레논의 절대적 생체이용률은 위장관 벽과 간에서 초회 통과 대사로 인해 43.5%임.
- 피네레논은 시험된 용량범위인 1.25~80mg 단회 투여시 선형 약동학을 나타냄
- 고지방, 고칼로리 음식 섭취와 이 약 20mg 정제를 같이 복용하는 것은 피네레논 생체이용률(AUC)을 21% 증가시키고 C_{max} 를 19% 감소시켰으며, C_{max} 에 도달하는 시간을 2.5 시간으로 연장시켰으나 식이에 따른 임상적으로 유의한 약동학 차이는 확인되지 않았음
- 피네레논의 항정상태의 분포 용적(V_{ss} ; Volume of distribution at steady state)는 52.6 L임. 생체외시험(*in vitro*)에서 피네레논의 사람 혈장 단백질 결합은 91.7%이며, 혈청 알부민이 주요 결합 단백질이었음
- 피네레논 대사의 약 90%는 CYP3A4에 의해 매개되고 10%는 CYP2C8에 의해 매개됨. 혈장에서 확인된 4개의 주요 대사체는 주요 대사체는 M1a, M1b, M2a, M3a이었으며, 약리학적으로 활성을 나타내지 않았음
- 피네레논의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 2~3시간으로 혈장에서 신속하게 제거됨. 투여된 용량의 약 80%는 소변을 통해 배설되었으며, 약 20%는 대변을 통해 배설되었음. 거의 대부분 대사 산물 형태로 배설되었으며, 피네레논 미변화체로 미미하게 배설됨(사구체 여과로 인해 소변에서 1% 미만, 대변에서 0.2% 미만). 혈액 청소율(systemic blood clearance)이 약 25 L/h였음

신장장애 환자

- 경중 신장장애 ($60 \leq CL_{CR} < 90$ mL/min)는 피네레논 AUC 및 C_{max} 에 영향을 미치지 않았음. 중등도 신장장애($30 \leq CL_{CR} < 60$ mL/min) 또는 중증 신장장애($CL_{CR} < 30$ mL/min) 환자에서 피네레논의 AUC는 정상 신기능($CL_{CR} \geq 90$ mL/min)을 가진 시험대상자와 비교했을 때, 34-36% 증가를 보였으나, 중등도 또는 중증의 신장장애는 피네레논 C_{max} 에 영향을 미치지 않았음. 높은 혈장 단백질 결합으로 인해 피네레논은 투석으로 제거되지 않을 것으로 예상됨

간장애 환자

- 경중 간장애(Child Pugh A)가 있는 간경변 환자에서 피네레논 노출에 변화가 없었음. 중등도 간장애(Child Pugh B)가 있는 간경변 환자에서 건강한 자원자 대비 피네레논의 평균 AUC는 38% 증가했고, C_{max} 는 변화가 없었으므로 경중 또는 중등증 환자에서 용량 조절은 필요하지 않음
- 중증의 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서 자료는 없음

thorough QT

- 57명의 건강한 자원자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서, 20mg(치료용량) 또는 80mg(치료용량보다 높은 용량) 단회 투여 후 피네레논의 QT/QTc 연장 효과가 나타나지 않았으며, 이는 피네레논이 심장 재분극에 영향을 미치지 않음을 나타냄

치료적확증임상시험

- 핵심 임상시험인 Study 16244(FIDELIO-DKD)은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 신장 질환의 진행 지연 및 주요 심혈관계 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험임
- 동 임상의 1차 유효성 평가변수는 신부전 발생(만성 투석, 신장 이식 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 최소 4주 동안 <15 ml/min/1.73m²로 지속적 감소로 정의됨), eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주 동안 지속적 감소, 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수로서, 시험 결과 위험도 0.825 (95% 신뢰구간 0.732, 0.928), p=0.0014로서 위약 대비 통계적 우월성을 확인하였음
- *제2형 당뇨병이 있는 만성 신장질환 환자에서 신장질환의 진행 지연 : 종양항생의약품과 검토

표 2-15: 일차 신장 복합 평가변수 및 구성 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논 N = 2833	위약 N = 2841	HR (95% CI)	p값
	n (%)			
신장 복합 평가변수	504 (17.8%)	600 (21.1%)	0.825 [0.732; 0.928]	0.0014
구성요소:				
신부전	208 (7.3%)	235 (8.3%)	0.869 [0.721; 1.048]	0.1409
ESRD	119 (4.2%)	139 (4.9%)	0.858 [0.672; 1.096]	0.2191
eGFR의 <15ml/min로 유지된 감소	167 (5.9%)	199 (7.0%)	0.824 [0.671; 1.013]	0.0646
eGFR의 ≥40% 유지된 감소 (베이스라인 대비)	479 (16.9%)	577 (20.3%)	0.815 [0.722; 0.920]	0.0009
신장 사망	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-

- 주요 2차 평가 변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 14% RRR을 보였다. [HR 0.860[95% CI 0.747; 0.989], p=0.0339] 임상시험계획서에 사전에 정의한 대로, 일차 평가변수가 통계적으로 유의함에 따라 주요 이차평가변수에 대하여 0.0497 유의수준으로 검정시 p-value 0.0339로 통계적으로 유의하였음.
- 비치명적 뇌졸중이 두 군간 유사한 수로 보고되었으며(피네레논 90명 3.2%, 위약 87명 3.1%), 그 외 구성요소(CV death, non-fatal MI, HF hospitalization)에 대해서는 피네레논이 위약대비 우호적인 경향성을 보였다.
- 치료중 분석(마지막 시험약 투여 후 30일까지 발생한 사건 포함) 및 PPS 분석군에서도 피네레논의 위약대비 치료효과가 일관된 경향성을 보였음(0.781[95% CI 0.664; 0.918]; PPS에서 HR 0.819[95% CI 0.686; 0.978])

표 2-17: adjusted CV 복합 평가변수 및 이의 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논 N = 2833	위약 N = 2841	HR (95% CI)	p값
	n (%)			
CV 복합	367 (13.0%)	420 (14.8%)	0.860 [0.747; 0.989]	0.0339
구성요소:				
CV 사망	128 (4.5%)	150 (5.3%)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
비치명적 MI	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.796 [0.581; 1.090]	0.1540
비치명적 뇌졸중	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.027 [0.765; 1.380]	0.8579
심부전으로 인한 입원	139 (4.9%)	162 (5.7%)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821

- 신청 효능효과의 적정성 : 제2형 당뇨병과 관련된 만성 신질환 환자에서 신장 복합 평가변수에 대하여 위약 대비 피네레논의 우월성이 확인되었으며, 사전에 계획된 주요 이차 심혈관계 복합 평가변수에 위약 대비 통계적 유의하게 위험성 감소를 보였음(HR 0.860[95%CI 0.747-0.989] 로그순위검정 p=0.0339). 피네레논군과 위약군의 개별 구성요소인 CV death, 비치명적 MI, 심부전으로 인한 입원 발생위험은 통계적으로 유의하지는 않으나(p>0.05), 피네레논군에서 수치적으로 나은 개선을 보였음. 이에, 주요 이차 심혈관계 복합 평가변수 중 개별 구성요소인 CV death, 비치명적 MI, 심부전으로 인한 입원 발생위험에 대한 신청 효능효과 인정 가능함

(2차 보완 후) 신청사항	최종 시정사항(안)
만성신장질환 및 제2형 당뇨병이 있는 성인에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 이상으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소	제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 허가(2021.07.09.)
-KERENDIA (finerenone) tablets, for oral use
- 유럽 EMA 허가(2022.02.16.)
-Kerendia 10, 20mg film-coated tablets

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	허가일	'22.5.10
제품명	케렌디아정10밀리그램 케렌디아정20밀리그램 (피네레논)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2, 2022.02.25.
주성분 및 함량	피네레논(미분화) 10, 20mg		
효능·효과(안)	제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
고칼륨혈증	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구	첨부문서

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

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 강력한 CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 코비시스타트, 클라리트로마이신, 텔리스로마이신, 네파조돈)인 병용 약물을 복용하는 환자(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).
- 3) 애디슨병이 있는 환자
- 4) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고칼륨혈증 환자 또는 고칼륨혈증 발생 위험이 높은 환자

이 약을 투여받은 환자에서 고칼륨혈증이 관찰되었다.

일부 환자에서 고칼륨혈증이 발생할 위험이 더 높다. 위험인자로는 낮은 eGFR, 높은 혈청 칼륨, 고칼륨혈증 병력이 포함되며, 이러한 환자의 경우 모니터링을 더 자주할 것을 고려해야한다.

혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L인 경우, 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L인 경우, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다('용법용량' 항 참조).

이 약을 투여중인 환자에서 혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L인 경우 이 약의 투여를 중단한다. 고칼륨혈증 관리에 대한 관련 가이드라인을 따른다.

혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L인 경우 1일 1회 10 mg으로 재시작한다('용법용량' 항 참조).

이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 상향 적정한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재 측정한다. 이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨을 재측정한다('용법용량' 항 참조).

- 2) 신장장애 환자

신기능이 감소함에 따라 고칼륨혈증의 위험은 증가한다. 관련 진료지침에 따라 필요 시 신장 기능의 지속적 모니터링이 수행되어야 한다('용법용량' 항 참조).

eGFR < 25 mL/min/1.73m²인 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

말기 신장 질환(eGFR < 15 mL/min/1.73m²)으로 진행되는 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 항 참조).

- 3) 간장애 환자

중증의 간장애(Child Pugh C) 환자는 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조). 피네레논 노출의 유의한 증가가 예상되기 때문에, 중증의 간장애가 있는 환자에서 이 약을 사용하는 것을 피한다('용법용량' 항 참조).

피네레논 노출의 증가 때문에, 중등도 간장애(Child Pugh B) 환자에서 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

4) 임부, 수유부 및 가임기 여성

동물실험에서 생식 독성을 보였다. 사람에게 대한 관련성은 알려지지 않았다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조). 이 약은 산모에 대한 이익과 태아에 대한 위험에 대해 주의 깊게 고려하지 않는 한, 임신 중 사용되어서는 안 된다. 이 약 복용 중 환자가 임신한 경우, 환자께 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 이 약 투여 기간 중 가임기 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 기간 중 수유를 중단해야 한다.

3. 이상반응

1) 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 환자에서 이 약의 안전성은 제3상 핵심(pivotal) 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 평가되었다. 이 시험에서 환자 2,827명이 이 약(1일 1회 10mg 또는 20mg)을 투여 받았으며 2,831명이 위약을 받았다. 이 약 투여군의 경우, 평균 투여 기간은 2.2년이였다.

매우 흔하게 보고된(≥ 10%) 이상반응은 고칼륨혈증이었다. 아래 '3) 고칼륨혈증'을 참조한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

2) 이 약에 대해 보고된 이상반응은 MedDRA 기관계 분류(SOC) 및 빈도별로 아래 표 2에 요약되어 있다.

이상반응은 기관계 분류 이후 다음 원칙에 따라 빈도가 가장 높은 이상반응이 먼저 오도록 순서를 정했다.

매우 흔하게 (≥1/10)

흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)

흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100)

드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)

매우 드물게 (<1/10,000)

표 2: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 이 약에 대해 보고된 이상반응

MedDRA 기관계 분류(SOC)	매우 흔하게:	흔하게:	흔하지 않게
대사 및 영양계	고칼륨혈증 ¹	저나트륨혈증 ²	
혈관계		저혈압 ^{3 4}	
피부 및 피하조직계		소양증	
진단 검사		사구체 여과율 감소 ⁵	헤모글로빈 감소

¹ 혈중 칼륨 증가 및 고칼륨혈증 포함

² 혈중 나트륨 감소 및 저나트륨혈증 포함

³ 혈압 감소, 확장기 혈압 감소, 확장기 저혈압 및 저혈압 포함

3) 고칼륨혈증

제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 고칼륨혈증 사건은 이 약 투여군 18.3%, 위약군에서 9.0%로 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 대부분의 고칼륨혈증 사건은 경증에서 중등도였다.

중대한 이상반응으로 고칼륨혈증은 이 약 투여군 1.6%, 위약군 0.4%에서 보고되었다. 혈청 칼륨 농도

가 >5.5 mmol/L, >6.0 mmol/L로 보고된 환자의 비율은 이 약 투여군에서 각각 21.7%, 4.5%, 위약 투여군에서 각각 9.8%, 1.4%였다.

고칼륨혈증으로 인한 입원은 이 약 투여군 1.4%, 위약군 0.3%였다. 고칼륨혈증으로 인한 영구 중단은 이 약 투여군 2.3%, 위약군 0.9%였다.

위약군 대비 이 약 투여군에서 투여한 첫 달에 베이스라인 대비 평균 혈청 칼륨의 증가가 약 0.2 mmol/L로 관찰되었고, 최대 군 간 차이는 4개월차에서 0.23 mmol/L로 관찰되었으며 그 이후 군간 차이는 지속적으로 유지되었다. 더 자세한 권장 사항은 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항' 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항을 참조한다.

4) 저혈압

제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 저혈압은 이 약 투여군 4.8%, 위약군 3.4%로 보고되었다. 저혈압 사건의 대다수는 경증 또는 중등도였으며 회복(resolved)되었다. 이 약을 투여 받은 1명의 환자(<0.1%)에서 저혈압으로 인해 약물 투여를 영구중단하였다. 저혈압으로 인한 입원은 이 약 투여군 0.2%, 위약군 0.2%였다.

이 약을 투여받은 환자에서 1개월차에 평균 수축기 혈압(SBP)이 2-4 mmHg 감소했고, 평균 확장기 혈압(DBP)이 1~2mmHg 감소하여 이후 안정적으로 유지되었다.

5) 사구체 여과율(GFR; Glomerular filtration rate) 감소

제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 사구체 여과율 감소는 이 약 투여군의 6.3%, 위약군 4.7%에서 보고되었다. 이 약을 투여 받은 환자에서 대부분의 사구체 여과율 감소는 경증에서 중등도였으며 회복되었다. 환자의 영구적인 복용중단으로 이어진 사건은 이 약 투여군 0.2%, 위약군 0.3%였다. 사구체 여과율 감소로 인한 입원은 이 약 투여군 0.1%, 위약군 0.1%였다. 이 약을 투여받은 환자는 eGFR(평균 2mL/min/1.73m²)의 초기 감소를 경험했으며, 이는 위약에 비해 시간이 지남에 따라 약화(attenuated)되었다. 이러한 감소는 치료 중단 후 회복된다는 것을 보여준다.

6) 헤모글로빈 감소

이 약 투여군에서 투여 4개월 후에 위약으로 보정한 평균 헤모글로빈 0.14 g/dL, 평균 헤마토크리트 0.46% 감소를 보였다.

헤모글로빈 및 헤마토크리트 변화는 일시적이며, 투여 24개월 후 위약 투여군과 유사한 수치를 보였다. 빈혈은 이 약 투여군(7.4%)에서 위약 투여군(6.7%) 보다 약간 증가되었다. 중대한 이상반응으로 빈혈의 발현율은 낮은 편이었으며, 군간 유사하였다(이 약 투여군 0.5%, 위약군 0.7%)

4. 일반적 주의

1) 병용 약물

혈청 칼륨을 증가시킬 수 있는 병용 약물을 복용함에 따라 고칼륨혈증의 위험은 증가할 수 있다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). 또한, 아래 '2) 피네레논 노출에 영향을 미치는 약물의 병용'을 참조한다.

다음 약물과 이 약의 병용을 피한다.

- 칼륨보존 이뇨제(예: 아밀로라이드, 트라이암테렌)
- 기타 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRAs)(예: 에플레레논, 에삭세레논, 스피로노락톤, 칸레논)

다음 약물과 병용할 때, 이 약을 주의하여 복용하고, 혈청 칼륨을 모니터링한다.

- 칼륨 보충제

· 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸. 일시적으로 이 약의 사용 중단이 필요할 수 있다.

2) 피네레논 노출에 영향을 미치는 약물의 병용

중등도 및 약한 CYP3A4 억제제

중등도 CYP3A4 억제제(예: 에리트로마이신 및 베라파밀) 및 약한 CYP3A4 억제제(예: 아미오다론 및 플루복사민)와 이 약을 병용하면 피네레논 노출을 높일 것으로 예상된다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). 특히 이 약 또는 CYP3A4 억제제의 투여를 시작하는 동안이나 용량을 변경할 때 혈청 칼륨을 모니터링한다('용법용량' 항 참조).

강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제

피네레논 혈장 농도를 현저히 감소시키고, 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상되는 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈, St. John's Wort(성요한초)) 또는 중등도 CYP3A4 유도제(예: 에파비렌즈)와 이 약을 병용하는 것을 피한다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). CYP3A4를 유도할 가능성이 없거나 약한 대안적 병용 의약품을 선택할 것을 고려한다.

자몽

피네레논의 혈장 농도를 높일 것으로 예상되므로 자몽 또는 자몽 주스의 병용 섭취를 피한다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).

5. 상호작용

1) 피네레논에 영향을 미치는 약물

피네레논은 거의 시토크롬 P450(CYP) 매개 산화 대사(주로 CYP3A4 [90%], CYP2C8 [10%] 일부 기여)에 의해서만 제거된다.

① CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제

시뮬레이션에 따르면 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸(1일 2회 200mg)과 이 약을 병용할 시 피네레논 AUC (+531%) 및 C_{max} (+137%)가 증가시킨다는 것이 시사된다. 또 다른 강력한 억제제인 클라리트로마이신(1일 2회 500mg)도 피네레논 AUC (+428%) 및 C_{max} (+125%)를 증가시키는 것으로 예측된다. 피네레논 노출의 현저한 증가가 예상되기 때문에, 이트라코나졸, 클라리트로마이신 및 기타 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 코비시스타트, 텔리트로마이신 또는 네파조돈)와 이 약을 병용하는 것은 금지된다(사용상의 주의사항 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).

중등도 CYP3A4 억제제

중등도 CYP3A4 억제제인 에리트로마이신(1일 3회 500mg)을 병용하는 것은 피네레논 평균 AUC 및 C_{max} 를 각각 248% 및 88% 증가시켰다. 또 다른 중등도 CYP3A4 억제제인 베라파밀(1일 1회 240mg 서방성 정제)은 피네레논 평균 AUC 및 C_{max} 를 각각 170% 및 120% 증가시켰다. 혈청 칼륨이 증가할 수 있어 혈청 칼륨 모니터링이 권장된다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

약한 CYP3A4 억제제

환자에서 이 약을 분석하였을 때, 약한 CYP3A4 억제제인 아미오다론을 사용하면 피네레논 AUC를 21% 증가시키는 것으로 예상되었다. 시뮬레이션에 따르면 또 다른 약한 억제제인 플루복사민(1일 2회 100mg)은 피네레논 AUC (+57%) 및 C_{max} (+38%)를 증가시킨다는 것이 시사된다. 혈청 칼륨이 증가할 수 있어 혈청 칼륨 모니터링이 권장된다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투

여할 것' 항 참조).

자몽

피네레논의 혈장 농도를 높일 수 있기 때문에 자몽 또는 자몽 주스의 병용 섭취는 피해야한다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

② 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제

시뮬레이션에서는 강력한 CYP3A4유도제인 리팜피신(1일 1회 600mg)이 피네레논의 AUC (-93%) 및 C_{max} (-86%)를 감소시키는 것으로 나타났다. 중등도 CYP3A4유도제인 에파비렌즈(1일 1회 600mg)는 피네레논의 AUC (-81%) 및 C_{max} (-68%)를 감소시킬 것으로 예상된다.

이 약과 리팜피신 및 그 외 강력한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈, St. John's Wort(성요한초)) 또는 에파비렌즈 그리고 다른 중등도 CYP3A4과의 병용 사용이 피네레논 혈장 농도를 현저하게 감소시키고 치료적인 효과도 감소하는 결과가 나타날 수 있으므로 피해야 한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

③ 임상적으로 관련된 약물간 상호작용의 부족

CYP2C8의 강력한 억제제인 겐피브로질(1일 2회 600mg)을 병용사용이 피네레논 평균 AUC 및 C_{max} 를 각 10%, 16%씩 증가시켰다. 이는 임상적으로 관련이 없다.

프로톤 펌프 억제제인 오메프라졸(1일 1회 40mg)의 사전 및 병용 치료는 피네레논의 평균 AUC 및 평균 C_{max} 에 영향을 미치지 않았다.

수산화알루미늄과 수산화마그네슘의 제산제(70mVal)의 병용 사용은 피네레논의 평균 AUC에 영향을 미치지 않았으며 평균 C_{max} 를 19 %까지 감소시켰다. 이것은 임상적으로 관련이 없다

2) 다른 약물에 영향을 미치는 피네레논

체내에서 피네레논 20mg을 1일 1회 반복투여 하는 것은 CYP3A4 프로브 기질 미다졸람의 AUC에 영향을 미치지 않았다. 피네레논은 CYP3A4를 억제하거나 유도하지 않는다. 피네레논 20mg의 단일 용량은 CYP2C8 프로브 기질 레파글리니드의 AUC 및 C_{max} 에도 영향을 미치지 않았다. 피네레논은 CYP2C9를 억제하지 않는다. 피네레논과 CYP2C9 기질 와파린 사이, 그리고 피네레논과 P-gp 기질 디곡신 사이에서 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다.

3) 약동학적 상호작용

혈청 칼륨을 증가시키는 약물

혈청 칼륨을 증가시키는 약물을 이 약과 병용할 경우, 고칼륨혈증의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.

다음 약물과 이 약의 병용을 피한다.

- 칼륨보존 이뇨제 (예: 아밀로라이드, 트라이암테렌)
- 기타 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRAs)(예: 에플레레논, 에삭세레논, 스피로노락톤, 칸레논)

다음 약물과 병용할 때, 이 약을 주의하여 복용하고, 혈청 칼륨을 모니터링한다.

· 칼륨 보충제

- 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸. 일시적으로 이 약의 사용 중단이 필요할 수 있다.

(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물 시험은 사람에서의 최대 노출을 초과하는 노출 수준에서

배태자발생독성을 보였다. 출생 전후 발생 독성 시험에서 새끼의 운동 활동이 약간 증가하는 것이 관찰되었는데, 이는 임신 중 노출에 의한 것일 수 있다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조).

이 약은 산모에 대한 이익과 태아에 대한 위험에 대해 주의 깊게 고려하지 않는 한, 임신 중 사용되어서는 안 된다.

2) 수유부

피네레논 또는 그 대사체들이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 동물 실험에서 피네레논 및 그 대사체들의 모유를 통한 분비가 확인되었다. 이러한 경로로 노출된 랫드 새끼에서 이상반응을 보였다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조). 수유 중인 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 모유 수유 영아에게 이 약의 노출로 인한 잠재적 위험성을 고려하여 치료 중 및 치료 후 1일 간은 수유를 피해야 한다.

3) 생식력

피네레논이 사람의 생식능에 미치는 영향을 평가한 자료는 없다.

피네레논의 동물 실험에서 사람에서의 최대 노출을 초과하는 임상적으로 관련성이 낮은 노출 수준에서 암컷 생식력 손상이 나타났다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조).

4) 가임 여성

이 약은 임신 중 투여할 경우 배태자에게 손상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 기간 중 가임 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 2) 약동학적 정보'항 참조).

9. 과량투여시의 처치

과량투여가 의심되는 경우 이 약 투여를 즉시 중단한다. 과량투여시 가장 나타날 가능성이 높은 증상은 고칼륨혈증이다. 고칼륨혈증이 발생하는 경우, 표준 치료가 시작되어야 한다. 피네레논은 약 90%가 혈장 단백질에 결합되므로 혈액투석을 통해 효율적으로 제거될 가능성이 낮다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

피네레논은 무기질 코르티코이드 수용체(MR; Mineralocorticoid receptor)의 비스테로이드성 선택적 길항제이며, MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유화를 약화시킨다. MR은 신장, 심장 및 혈관에서 발현되며, 여기서 피네레논은 나트륨 저류 및 비대 과정을 방해한다. 피네레논은 MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지고 있으며, 안드로겐, 프로게스테론, 에스트로겐 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 없다. 피네레논과 MR의 결합은 특정 수용체-리간드 복합체를 유도하여 전 염증성 및 전 섬유화 매개체의 발현과 관련된 전사 보조활성인자 동원을 차단한다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

피네레논은 경구 투여 후 거의 완전히 흡수된다. 금식 상태에서 이 약 복용 후 0.5~1.25 시간 사이에 최대 혈장 농도(C_{max})가 나타나 흡수가 빠르다. 피네레논의 절대적 생체이용률은 위장관 벽과 간에서 초회 통과 대사로 인해 43.5%이다. 피네레논은 생체외시험(in vitro)에서 유출 수송체 P-gp의 기질이 아니다.

고지방, 고칼로리 음식 섭취는 피네레논 생체이용률(AUC)을 21% 증가시키고 C_{max} 를 19% 감소시켰으며, C_{max} 에 도달하는 시간을 2.5 시간으로 연장시켰다. 이것은 임상적으로 관련이 없다. 따라서, 피네레논은 음식과 함께 또는 음식없이 복용할 수 있다 ('용법용량' 항 참조).

② 분포

피네레논의 정상 상태 분포 용적(V_{ss} ; Volume of distribution at steady state)는 52.6 L이다. 생체외시험(in vitro)에서 피네레논의 사람 혈장 단백질 결합은 91.7%이며, 혈청 알부민이 주요 결합 단백질이다.

③ 대사 / 생체 내 변화

피네레논 대사의 약 90%는 CYP3A4에 의해 매개되고 10%는 CYP2C8에 의해 매개된다. 디하이드로피리딘 부분이 피리딘(M1a, M1b)으로 산화된 후 메틸기(M2a)가 하이드록시화되고 카르복실기(M3a)가 형성되어 혈장에서 4개의 주요 대사체가 확인되었다. 모든 대사체는 약리학적으로 비활성 상태다.

④ 제거 / 배설

피네레논의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 2~3시간으로 혈장에서 신속하게 제거된다. 투여된 용량의 약 80%는 소변을 통해 배설되었으며, 약 20%는 대변을 통해 배설되었다. 거의 대부분 대사 산물 형태로 배설되었으며, 피네레논 미변화체로 미미하게 배설되었다(사구체 여과로 인해 소변에서 1% 미만, 대변에서 0.2% 미만). 전신 혈액 청소율(systemic blood clearance)이 약 25L/h이다.

⑤ 선형성

피네레논은 시험된 용량범위인 1.25~80mg 단회 투여시 선형 약동학을 나타낸다.

⑥ 특수 환자 집단에 대한 추가정보

신장장애 환자

경증 신장장애 ($60 \leq CL_{CR} < 90$ mL/min)는 피네레논 AUC 및 C_{max} 에 영향을 미치지 않았다. 중등도 신장장애($30 \leq CL_{CR} < 60$ mL/min) 또는 중증 신장장애($CL_{CR} < 30$ mL/min) 환자에서 피네레논의 AUC는 정상 신기능($CL_{CR} \geq 90$ mL/min)을 가진 시험대상자와 비교했을 때, 34~36% 증가를 보였다. 중등도 또는 중증의 신장장애는 피네레논 C_{max} 에 영향을 미치지 않았다('용법용량' 항 참조).

높은 혈장 단백질 결합으로 인해 피네레논은 투석으로 제거되지 않을 것으로 예상된다.

간장애 환자

경증 간장애(Child Pugh A)가 있는 간경변 환자에서 피네레논 노출에 변화가 없었다('용법용량' 항 참조).

건강한 대조군에 비해 중등도 간장애(Child Pugh B)가 있는 간경변 환자에서 피네레논의 평균 AUC는 38% 증가했고, C_{max} 는 변화가 없었다('용법용량' 항 참조).

중증의 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서 자료는 없다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

고령자

제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 이 약을 투여받은 2,827 명의 환자 중 58%가 65세 이상이고 15%

가 75세 이상이었다. 이 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

제1상 임상시험(N=48)에서 고령자(65세 이상)의 평균 AUC 및 C_{max} 는 젊은 환자(45세 이하)들보다 각각 34% 및 51% 증가되어 더 높은 피네레논 혈장 농도를 보였다. 집단 약동학 분석에서 연령은 피네레논 AUC 또는 C_{max} 의 공변량으로 확인되지 않았다.

성별

성별은 피네레논의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

체중

집단 약동학 분석에서 체중이 피네레논 C_{max} 에 대한 공변량으로 확인되었다. 체중이 50kg인 시험대상자의 C_{max} 는 100 kg인 시험대상자에 비해 43%~51% 더 높은 것으로 추정되었다. 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

인종적 차이

환자를 대상으로 한 집단 약동학 분석에서 아시아인과 백인 환자 간의 피네레논 노출에 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

⑦ 약동학/약력학 상관성

소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR; urine albumin to creatinine ratio)에 대한 시간 경과에 따른 농도-효과 관계는 높은 노출에서 포화를 나타내는 최대 효과 모델로 특정지어졌다. 모델에서 정상 상태에서 UACR에 대한 최대 약물 효과에 도달하는 예측 시간은 138일이었다. 약동학 반감기는 2-3 시간이었고 약동학 정상 상태는 2일 후에 달성되었으며, 이는 약력학적 반응에 대해 직접적이지 않으며, 지연된 효과를 나타낸다.

⑧ 심장 전기생리학

57명의 건강한 자원자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서, 20mg(치료용량) 또는 80mg(치료용량보다 높은 용량) 단회 투여 후 피네레논의 QT/QTc 연장 효과가 나타나지 않았으며, 이는 피네레논이 심장 재분극에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

3) 임상시험 정보

제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)은 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 성인 환자의 신장 및 심혈관계 결과에 대한 이 약의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험이었다. 시험대상자는 지속적인 알부민뇨증(>30 mg/g~5,000 mg/g), eGFR이 25~75 ml/min/1.73m² 및 혈청 칼륨 ≤ 4.8 mmol/L(스크리닝 시) 확인된 경우 선정되었으며, 최대 내약 용량의 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)을 포함한 표준 치료를 받아야 했다. 좌심실 수축기능이 저하된 증상성 만성 심부전(뉴욕심장학회[New York Heart Association] II-IV)으로 진단 받은 환자는 임상시험에서 제외되었다.

임상시험(FIDELIO-DKD)의 1차 평가 변수는 심부전(만성 투석 신장 이식 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 최소 4주 동안 <15 ml/min/1.73m²로 지속적 감소로 정의됨) 발생, eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주동안 지속적으로 감소, 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이다. 주요 2차 평가 변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이다.

이 시험은 이 약 10mg 또는 20mg을 매일 1회(N=2,833) 또는 위약(N=2,841)으로 무작위배정된 5,674명의 환자를 분석했으며, 추적관찰 기간 중간값은 2.6년이었습니다.

시험 종료 후 환자의 99.7%에 대해 활력 징후(vital status)가 확인되었다. 대상 집단은 백인 63%, 아시아인 25% 및 흑인 5%였다. 등록 당시 평균 연령은 66세였고 환자의 70%가 남성이었다. 베이스라인에서 평균 eGFR은 44.3ml/min/1.73m²였으며, 환자의 55%에서 eGFR < 45 ml/min/1.73m², UACR의 중앙값은 852mg/g, 평균 당화혈색소 A1c(HbA1c)는 7.7%였고, 46%는 죽상 동맥 경화성 심혈관 질환 병력이 있고, 30%는 관상 동맥 질환 병력, 8%는 심부전 병력이 있었고, 평균 혈압은 138/76 mmHg였다. 베이스라인에서 제 2형 당뇨병의 평균 유병 기간은 16.6년이었고, 당뇨병성 망막병증과 당뇨병성 신경병증의 병력은 베이스라인에서 각각 환자의 47%와 26%에서 보고되었다. 베이스라인에서 거의 모든 환자가 ACEi(34%) 또는 ARB(66%)를 사용했으며, 환자의 97%는 하나 이상의 당뇨 치료제(인슐린 [64%], 비구아나이드[44%], 글루카곤-유사펩타이드-1 [GLP-1] 수용체 차단제[7%], 나트륨-포도당 공동수송체 2[SGLT2] 억제제 [5 %])을 사용했다. 베이스라인에서 가장 많이 복용한 다른 약물은 스타틴(74%)과 칼슘 통로 차단제(63%)였다.

이 약은 Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정을 사용한 사건 발생까지의 시간 분석결과 위약에 비해 1차 복합 평가 변수에 대하여 통계적으로 유의하게 위험성을 감소시켰다(HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93, p=0.0014)(그림1/표3 참조). 치료효과는 심부전으로 진행 및 eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 지속적 감소에 대한 위험성 감소에 주로 기인하였으며, 임상시험 기간 동안 신장 관련 사망은 거의 보고되지 않았다.

또한 이 약은 위약에 비해 주요 2차 복합 평가변수인 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원의 최초 발생 위험성을 유의하게 감소시켰다(HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99, p=0.0339) (그림2 참조). 치료효과는 심혈관 질환으로 인한 사망, 비치명적인 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험성 감소에 주로 기인하였다. 사전에 정의된 다른 2차 평가변수는 표 3에 포함되어 있다. 베이스라인에서 4개월까지 UACR 변화라는 2차 평가변수는 위약 대비 이 약 군에서 31.2%의 상대적 감소가 관찰되었다. 1차 및 주요 2차 평가 변수에 대한 치료 효과는 지역, eGFR, UACR, 수축기 혈압(BP) 및 HbA1c를 포함한 하위 그룹에서 전반적으로 유사했다.

	제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 환자					
	이 약* 1일 1회 10 또는 20 mg N=2,833		위약* N=2,841		치료 효과 이 약 / 위약	
	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	위험비 (95% CI)	P값
일차 복합 평가변수 및 개별 구성요소						
신부전, 지속적인 eGFR 감소 ≥40 % 또는 신장 관련 사망의 1차 복합 평가 변수	504 (17.8%)	7.59	600 (21.1%)	9.08	0.82 [0.73; 0.93]	0.001 4
신부전	208 (7.3%)	2.99	235 (8.3%)	3.39	0.87 [0.72; 1.05]	-

지속적인 eGFR 감소 ≥ 40 %	479 (16.9%)	7.21	577 (20.3 %)	8.73	0.81 [0.72; 0.92]	-
신장 관련 사망	2 (<0.1%)	-	2 (<0.1 %)	-	-	-
주요 이차 복합 평가변수 및 개별 구성요소						
심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 2차 복합 평가 변수	367 (13.0%)	5.11	420 (14.8 %)	5.92	0.86 [0.75; 0.99] p = 0.3339	0.3339
심혈관계 질환으로 인한 사망	128 (4.5%)	1.69	150 (5.3%)	1.99	0.86 [0.68; 1.08]	-
비치명적 심근경색	70 (2.5%)	0.94	87 (3.1%)	1.17	0.80 [0.58; 1.09]	-
비치명적 뇌졸중	90 (3.2%)	1.21	87 (3.1%)	1.18	1.03 [0.76; 1.38]	-
심부전으로 인한 입원	139 (4.9%)	1.89	162 (5.7%)	2.21	0.86 [0.68; 1.08]	-
이차 평가변수						
모든 원인에 의한 사망	219 (7.7%)	2.90	244 (8.6%)	3.23	0.90 [0.75; 1.07] **	0.2348*
모든 원인에 의한 입원	1263 (44.6%)	22.56	1321 (46.5 %)	23.87	0.95 [0.88; 1.02]**	-
신부전, 지속적인 eGFR 감소 ≥57 % 또는 신장성 사망	252 (8.9%)	3.64	326 (11.5 %)	4.74	0.76 [0.65; 0.90]**	-

표 3: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 일차 및 이차 복합 사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

* 최대 내약용량의 ACEi 또는 ARB에 추가하여 투여

** 다중성 보정후 통계적으로 유의하지 않음

그림 1: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 신부전, 베이스라인으로부터 지속적인 eGFR 감소 ≥40% 또는 신장 관련 사망이 최초 발생할 때까지의 시간

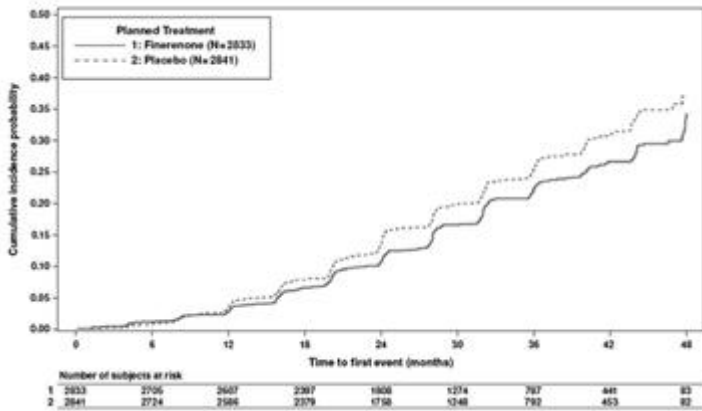
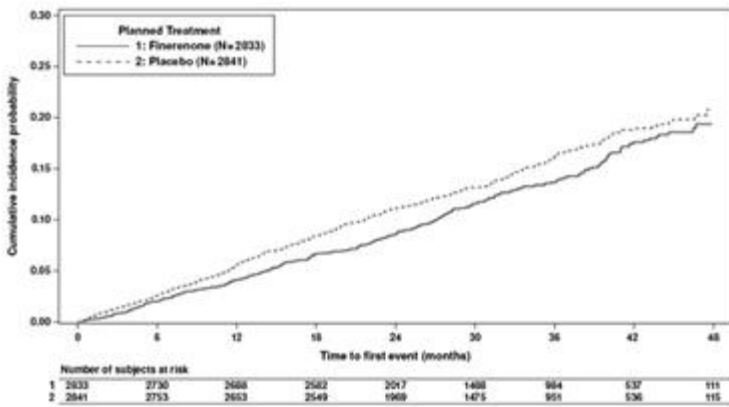


그림 2: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간



4) 비임상시험 정보

① 반복투여 독성시험

독성시험에서 피네레논은 약리작용에 따른 이차 반응으로 부신에서 수분-전해질 균형 손상이 나타났다. 26주 랫드 시험에서 피네레논은 전해질에 약간의 변화와 부신에 약간에서 중등도의 변화를 일으켰다. 이러한 결과는 약리기전과 관련이 있다. 사람의 $AUC_{unbound}$ 의 약 17배에 해당하는 노출에서 부작용(체중 감소)이 나타났다. 무독성용량을 기준으로 사람에서의 안전역은 약 6배이다.

4주간 및 13주간 시험에서 랫드는 신장에서 경미한 퇴행성 변화와 만성연구에서 재현되지 않았던 방광의 경미한 변화를 보였다. 일반적으로 독성 징후가 있는 고용량에서 여성 생식기의 위축성 변화를 일으켰으며, 사람에서 $AUC_{unbound}$ 의 약 21배에 해당하는 노출에서 나타나 이러한 영향은 임상적 관련성이 거의 없다.

개에서는 사람에서 $AUC_{unbound}$ 의 약 10~60배에 해당하는 노출에서 전립선 중량 및 크기가 감소하였다. 해당 소견이 나타나지 않았던 용량에서의 안전역은 약 2배였다.

② 배아독성 / 최기형성

$AUC_{unbound}$ 의 19배에 해당하는 10 mg/kg/day의 모체 독성 용량에서 태아 체중 감소 및 골화 지연을 포

향한 태반 무게 감소 및 태아 독성 징후를 초래했다. 30 mg/kg/day에서 내장 및 골격 변이의 발생률이 증가했으며(경미한 부종, 짧은 태줄, 약간 확대된 천문), $AUC_{unbound}$ 가 사람의 약 25배에서 한 태아는 희귀 기형(중복 대동맥궁)을 포함한 복잡한 기형을 보였다. 랫드 저용량 및 토끼 고용량에서 어떠한 소견도 관찰되지 않았으며, 사람에서 예상되는 $AUC_{unbound}$ 의 10-13배의 안전역이 확인되었다. 따라서 랫드에서 발견된 결과는 태아 손상에 대한 우려 증가를 나타내지 않는다(사용상의 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

출생 전후 발달 독성 시험에서 임신과 수유 중인 랫드에 노출되었을 때, 사람에서 예상되는 $AUC_{unbound}$ 의 약 4배에서 새끼 사망률 증가 및 다른 바람직하지 않은 영향(새끼 체중 감소, 컷바퀴 플림 지연)이 관찰되었다. 또한, 새끼에서 약간 증가된 운동 활동을 보였지만, 사람에서 예상되는 $AUC_{unbound}$ 의 약 4배에서 다른 신경 행동 변화는 없었다. 사람에서 예상되는 $AUC_{unbound}$ 의 약 2배에서 어떠한 영향도 나타나지 않았다. 새끼의 운동 활동 증가는 태아에 대한 잠재적인 위험을 나타낼 수 있다. 또한 새끼에서의 소견으로 인해 수유중인 유아의 위험을 배제할 수 없다(사용상 주의사항 '2. 다음환자에는 신중히 투여할 것' 및 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

③ 생식독성

남성 생식은 이 약의 영향을 받지 않았다(사용상 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

피네레논은 사람의 $AUC_{unbound}$ 21배에서 여성 생식력 감소(황체(corpora lutea) 및 착상 부위의 감소) 뿐만 아니라 초기 배아 독성 징후(착상 후 손실 증가 및 생존 가능한 태아 수 감소)를 유발했다. 또한, 사람 $AUC_{unbound}$ 의 약 17배에서 난소의 중량이 감소된 것이 발견되었다. 사람 $AUC_{unbound}$ 의 10배에서 암컷 생식력과 초기 배아 발달에 미치는 영향은 발견되지 않았다(사용상 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

④ 유전독성 및 발암성

피네레논은 생체외시험(in vitro) 복귀 돌연변이 시험(Ames), 염색체 이상시험 또는 체내 소핵시험결과 유전독성이 없었다.

2년 발암성 시험에서 피네레논은 암컷 마우스 뿐만 아니라 수컷 및 암컷 랫드에서 발암 가능성을 나타내지 않았다. 수컷 마우스에서 피네레논은 사람에서 $AUC_{unbound}$ 의 26배에 해당하는 노출에서 라이디히세포(Leydig cell) 선종이 증가되었다. 사람에서 $AUC_{unbound}$ 의 17배에 해당하는 노출에서 종양을 유발하지 않았다. 이러한 종양을 발달시키는 설치류의 알려진 민감도와 치료 용량 보다 높은 용량에서 약리학 적 기전 및 안전역을 기반으로 할 때, 수컷 마우스에서 라이디히세포 종양의 증가는 임상적으로 관련이 없다.

⑤ 안전성 약리

심혈관 기능을 평가한 안전성 약리 시험을 통한 유일한 발견은 사람 치료 농도의 약 6배의 유리 혈장 농도에서 개의 PQ 간격이 약간 단축된 것이다.