2254210

JW 중외제약 | **전문의약품**

ccm 소비자중심

의약품 분류번호	339
기타의 혈액 및 체액용약	

에나로이®정 1mg / 2mg / 4mg

(에나로두스타트)

원료약품 및 분량

■ 에나로이정1밀리그램 : 1정 중
- 유효성분 : 에나로두스타트(미분화)(별규) ········ 1.000mg
- 첨 가 제 : D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

■ 에나로이정2밀리그램 : 1정 중
- 유효성분 : 에나로두스타트(미분화)(별규) ········ 2.000mg
- 첨 가 제 : D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

■ 에나로이정4밀리그램 : 1정 중
- 유효성분 : 에나로두스타트(미분화)(별규) ········ 4.000mg
- 첨 가 제 : D-만니톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

성상

■ 에나로이정1밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정
■ 에나로이정2밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정
■ 에나로이정4밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정

효능·효과

■ 혈액 투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 빈혈 치료

용법·용량

■ 성인 : 이 약은 빈혈 진단 및 치료에 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 합니다. 이 약의 치료 시작 또는 투여량 증량을 결정 시에는 빈혈의 다른 원인을 먼저 평가합니다.

이 약으로 치료를 시작할 때 충분한 저장철이 보장되도록 하며, 트랜스페린 포화도(TSAT) 및 페리틴 농도를 확인합니다.

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

적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로 전환할 수 있습니다. 단, 안정적인 적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로의 전환은 타당한 임상적 이유가 있는 경우에만 고려합니다.

헤모글로빈(Hb) 농도가 11±1g/dL에 도달하고 유지할 수 있도록 투여 용량을 환자의 상태에 따라 개인별로 조절합니다.

이 약은 1일 1회 식사전 또는 취침 전, 공복에 경구투여합니다.

1. 초기 용량

   에나로두스타트로서 1회 4mg을 초회용량으로 합니다.

2. 용량 변경 및 유지 용량

   환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감하되, 최고 용량은 1회 8mg으로 합니다.

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

   용량 조절이 필요한 경우에는 [표1] 및 [표2]를 참고하여 1단계씩 투여량을 증량 또는 감량합니다.

   이 약을 증량하는 경우, 용량조절 간격은 4주 이상이 되도록 합니다.

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

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

[표1] 용량 변경 단계 및 순서

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

[표2] 용량 변경 알고리즘

Hb값 (g/dL)	조절 방법	
	4주간 Hb값 변화량이 +2.0g/dL 이하	4주간 Hb값 변화량이 +2.0g/dL 초과
13.0 이상	휴약[a), b)]	휴약[a)] 단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 중지
12.0 이상 13.0 미만	1단계 감량 단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 용량 유지 4주간 Hb값 변화량이 -0.5g/dL 이하인 경우는 용량 유지 가능	1단계 감량 단, 최소용량을 투여하고 있는 경우는 중지
10.0 이상 12.0 미만 (목표범위)	용량 유지 단, Hb값의 추이를 감안하여 1단계 증감 가능	
10.0 미만	1단계 증량 단, 4주간 Hb값 변화량이 +0.5g/dL 이상인 경우는 용량 유지 *최대용량을 투여하고 있음에도 불구하고 8.0g/dL 미만이 된 경우는 중지	

[a)] 휴약 후에 재개하는 경우는 Hb값이 12.0g/dL 미만이 된 것을 확인한 후 1단계 감량하여 투여를 재개합니다.

[b)] 휴약 시 최소용량을 투여하고 있던 경우는 최소용량으로 투여를 재개합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

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

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
   2) 조절되지 않은 고혈압 환자
   3) 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
   4) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등)의 환자 또는 그 병력이 있는 환자
      : 이 약 투여에 의해 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있습니다.
   2) 고혈압 환자
      : 혈압 상승이 나타날 우려가 있습니다.
   3) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
      : 이 약 투여에 의해 혈관 신생이 항진되어 악성 종양이 악화 될 수 있습니다.
   4) 증식성 당뇨성 망막병증, 황반부종, 황반변성 및 망막정맥 폐쇄가 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
      : 이 약 투여에 의해 혈관 신생 항진, 망막 출혈이 나타날 수 있습니다.
   5) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자
      : 이 약으로 치료했던 환자에서 중대한 감염 사례가 발생한 바 있습니다.
   6) 중등증 이상의 간 기능 장애 환자
      : 이 약의 약동학이 연구된 바 없습니다. 중증 간장애 환자에서는 권장되지 않습니다.
   7) 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD)
      : VEGF 상승시 악화 될 수 있습니다.
   8) 심부전 병력이 있는 환자

4. 이상반응

   1) 임상시험 통합분석

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

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

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

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

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

[표1] 임상시험 통합분석에서 2% 이상 확인된 이상반응

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

*MedDRA/ JV.22.0

   <주목해야 할 이상반응>

   ① 혈전 색전 및 경색 관련 이상반응

   혈전색전증 및 경색에 관련한 이상반응은 8.6%(76명/885명)으로 확인되었습니다. 1% 이상으로 확인된 이상반응은 단락 협착 4.1%(36명/885명), 단락 폐색 2.4%(21명/885명)이었습니다.

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

   ② 심장 질환 및 뇌 혈관 장애 관련 이상반응

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

   ③ 고혈압 관련 이상반응

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

   ④ 망막 및 맥락막에 관련된 이상반응

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

   ⑤ 악성 종양에 관련된 이상반응

   악성종양에 관련한 이상반응은 1.4%(12명/885명)으로 확인되었고, 약물이상반응은 골암 0.1%(1/885명)이었습니다.

   ⑥ 신장 기능 장애에 관련된 이상반응

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

   2) 혈액 투석 환자

   407명의 혈액 투석(HD) 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성을 통합 분석하였습니다. 5% 이상에서 확인된 이상반응은 비인두염 37.6%(153명/407명), 설사 9.3%(38명/407명), 타박상 9.3%(38명/407명), 단락 협착 8.6%(35명/407명), 구토 8.1%(33명/407명) 순이었습니다.

   2% 이상에서 확인된 약물이상반응은 고혈압 1.2%(5명/407명), 변비 1.0%(4명/407명), 섬유소 D 이량체 증가 1.0%(4명/407명), 습진 0.5%(2명/407명) 순이었습니다.

[표2] 혈액 투석 환자에서 2% 이상 확인된 이상반응

SOC/PT*	혈액 투석 환자(N=407)	
	5% 이상	2% 이상
각종 눈 장애		결막 출혈, 눈 건조, 망막 출혈
각종 위장관 장애	변비, 설사, 구토	충치, 위 식도 역류 질환, 대장 용종, 오심
감염 및 기생충 감염	인플루엔자, 비인두염	기관지염, 방광염, 위장염, 치주염, 인두염, 폐렴, 상기도 감염
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 단락 폐색, 단락 협착, 피부 찰과상	시술 관련 저혈압, 상처
임상 검사		섬유소 D 이량체 증가
대사 및 영양 장애		고인산 혈증
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	관절통, 근육 연축, 근육통, 사지 통증
각종 신경계 장애		어지러움
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	상기도 염증	기침, 구인두 통증
피부 및 피하 조직 장애		접촉 피부염, 습진, 피하 출혈, 소양증, 피부 탈락
각종 혈관 장애		고혈압, 내출혈

*MedDRA/ JV.22.0

   <대조군 비교시험>

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

   대부분의 이상반응은 혈액 투석 환자군 통합분석[표2]에서 나타난 이상반응과 유사하였습니다. 다베포에틴 알파 투여군 대비 이 약 투여군에서 더 자주 나타난 주요 이상반응은 구토, 위장염, 어지러움으로 확인되었습니다.

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

   3) 국내 임상시험

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

   대부분의 이상반응은 혈액 투석 환자군 통합분석[표2]에서 나타난 이상반응과 유사하였습니다. 다베포에틴 알파 투여군 대비 이 약 투여군에서 더 자주 나타난 이상반응은 설사, 동정맥루 부위 합병증, 관절통, 어지러움으로 확인되었습니다.

   2% 이상에서 확인된 약물이상반응은 이 약에서 오심, 전신부종이었으며, 다베포에틴 알파 투여군에서는 위장염, 동정맥루 폐색으로 확인되었습니다. 중대한 약물이상반응은 이 약에서 2건으로 협심증, 부정 자궁 출혈 각 1건 나타났으며, DA군에서는 심부전 1건으로 나타났습니다.

5. 일반적 주의
   1) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하고 신장성 빈혈의 치료에 대한 최신 정보를 참고하여 필요 이상의 조혈 작용이 나타나지 않도록 주의합니다. 적혈구 조혈 자극 인자 제제의 임상시험에서 헤모글로빈 목표치를 높게 설정한 경우, 사망, 심혈 관계 장애 및 뇌졸중의 발현 빈도가 높아졌다는 보고가 있습니다.
   2) 적혈구 생성 촉진 제제(ESA)에서 이 약으로 전환한 후 헤모글로빈 농도가 저하가 나타날 수 있으므로 전환 후 헤모글로빈 농도 저하에 주의합니다.
   3) 적혈구 생성시에는 철이 필요하므로 필요에 따라 철분제를 투여합니다. 헤모글로빈 농도의 추이를 감안하여 페리틴 농도가 100ng/mL 미만 또는 TSAT가 20% 미만일 경우, 철분제 사용을 시작 또는 철분제 증량을 고려합니다.
   4) 이 약 투여로 인해 혈압이 상승할 우려가 있으므로 혈압의 추이에 충분히 주의하면서 투여합니다.
   5) 이 약 투여에 의해 션트의 폐색 또는 협착 등이 나타나는 경우가 있으므로, 션트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의합니다.
   6) ESA 제제와의 병용투여에 대하여 연구된 바 없으므로, 병용하지 않습니다.

6. 상호작용
   1) 인산염 결합체(세벨라머탄산염, 탄산란탄) 및 다가 양이온(칼슘, 철, 마그네슘, 알루미늄 등)을 함유하는 경구 제제와 병용 시, 이 약의 작용이 감소될 수 있으므로 투여 후 3시간 또는 투여 전에 1시간 이상 간격을 두고 이 약을 투여합니다.
      - 이 약과 세벨라머탄산염을 동시 투여했을 때, 이 약의 AUCinf이 감소했습니다. 이 약과 이들 약제가 이온 결합하여 이 약의 흡수를 억제하는 것으로 알려져 있습니다. ('10. 전문가를 위한 정보, 2)약동학적 정보'항 참조)
   2) BCRP 억제작용이 있는 라파티닙을 이 약과 병용했을 경우, 이 약의 Cmax 및 AUCinf가 각 28.5%, 32.1% 증가했습니다.
   3) CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4 효소 활성에 미치는 이 약의 영향 평가에서, 단독투여 대비 이 약과의 병용투여를 비교하였습니다.
      - 카페인, 톨부타미드, 오메프라졸, 덱스트로메토르판, 미다졸람(각각 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 탐색 기질)에 대한 노출을 유의미하게 변화시키지 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 임부 및 가임 여성

   임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험 경험은 없습니다.

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

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

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

   2) 수유부

   에나로두스타트가 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않습니다.

   수유기 랫드(분만 후 10일째)에 방사능 표지된 에나로두스타트를 1mg/kg 경구투여하였을 때 이 약은 유즙으로 이행하였습니다. 출생 전·후 발생시험에서 MRHD 추정 노출의 4.6배에 해당하는 용량을 랫드에 경구투여했을 때, 출생자에서 안검 개열 시기의 지연이 관찰되었으므로, 이 약은 수유중인 환자에게 투여하면 안됩니다.

8. 소아에 대한 투여

   소아에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았습니다.

9. 과량투여시의 처치

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

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항
    1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
    2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

11. 전문가를 위한 정보

    1) 약리작용 정보

    ① 에나로두스타트는 저산소 유도인자(Hypoxia Inducible Factor, HIF)의 프롤린 수산화 효소의 저해에 의해 HIF를 안정화시켜, 내인적인 에리스포에이틴 생성을 신장뿐 아니라 간에서도 증가시켜, 철 이용능의 항진과 함께 적혈구 조혈을 촉진합니다.

    ② 랫드를 이용한 비임상시험 및 외국 제1상 임상시험에서 본제 고용량 투여시 VEGF의 상승이 확인되었습니다.

    ③ 건강한 시험대상자에서 20mg 및 과량인 150mg의 에나로두스타트, 목시플록사신 400mg, 위약을 단회 투여 한 시험에서 QTc 간격 연장에 대한 영향이 관찰되지 않았습니다.

    2) 약동학적 정보

    (1) 흡수

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

    (2) 분포

    혈액 투석 환자에 이 약 5mg을 단회 경구 투여했을 때의 혈장 중 단백질 결합율은 99% 이상으로, 주로 알부민과 결합했습니다. In vitro에서의 인체의 혈구이행율은 2.5~6.8%였습니다.

    (3) 대사

    간 마이크로솜 및 CYP 동질효소를 사용한 In vitro 시험 결과, 에나로두스타트는 약간 대사 (6.4%)되고, 그 산화적 대사에는 주로 CYP2C8 및 2C9가 기여하고, CYP3A4도 관여했습니다.

    혈액 투석 환자에 14C-에나로두스타트를 단회 경구 투여한 Mass Balance 시험에서는, 인체 혈장 중 주성분은 미변화체였습니다. 혈장 중에서 확인된 주 대사물은 벤질기 위치의 수산화체로, 그 비율은 혈장 중 방사능의 2.94%로 소량이었습니다.

    (4) 배설

    혈액 투석 환자에 14C-에나로두스타트를 단회 경구 투여한 Mass Balance 시험에서, 대변 및 소변 중에 각각 투여방사능의 77.1% 및 10.9%가 배설되었습니다.

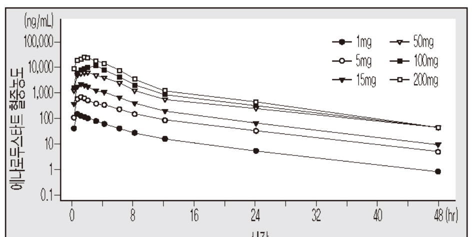
    대변 중에는 주로 미변화체(투여량에 대한 비율: 37.17%) 및 대사물(벤질 위치의 수산기, 투여량에 대한 비율: 18.15%)이 확인되었습니다. 소변 중에는 주로 미변화체(투여량에 대한 비율: 7.03%) 및 대사물(벤질 위치의 수산기, 투여량에 대한 비율: 2.35%)이 확인되었습니다.

    (5) 약물동태

    ① 단회투여

    건강한 성인 남성에게 이 약 1, 5, 15, 50 및 100mg을 공복 시 단회 경구투여 했을 때의 에나로두스타트 약동학 파라미터는, [표3]과 같습니다.

[그림1] 건강한 성인 남성이 이 약을 단회 투여했을 때의 혈중 농도 추이



[표3] 건강한 성인 남성에서 이 약 단회 경구투여시 약동학 파라미터

투여량	증례수	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUCinf (μg·hr/mL)	t1/2 (hr)
1mg	6	0.16±0.03	0.5 [0.5-1.0]	0.82±0.26	8.4±1.9
5mg	6	0.72±0.13	1.0 [0.5-1.5]	4.23±1.49	8.7±0.8
15mg	6	2.27±0.56	1.3 [0.5-1.5]	11.61±1.72	8.2±0.8
50mg	6	7.41±0.934	1.5 [1.0-3.0]	37.57±10.47	9.1±1.7
100mg	6	11.34±1.46	2.5 [1.0-3.0]	59.79±13.98	8.4±0.7
200mg	6	23.48±7.65	1.5 [0.5-4.0]	111.90±22.23	77±0.5

평균±표준편차, tmax : 중앙값 [최소치-최대치]

② 반복투여

건강한 성인 남성이 이 약 25 및 50mg을 1일 1회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타트의 약물 동태 파라미터는 [표4]와 같습니다.

[표4] 건강한 성인 남성이 약을 아침 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 약물 동태 파라미터

투여량	측정일	증례수	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUCinf (μg·hr/mL)	t1/2 (hr)
25 mg	1	9	3.44±0.58	0.1 [0.5-1.0]	13.69±2.87	-
	7	9	3.37±0.98	1.0 [0.5-1.5]	14.45±3.16	8.0±1.1
50 mg	1	9	4.77±1.64	1.0 [0.5-1.5]	23.01±4.35	-
	7	8	6.97±2.29	1.0 [0.5-1.00]	34.25±9.70	7.9±0.8

평균±표준편차, tmax : 중앙값 [최소치-최대치]

(6) 혈액 투석 환자

① 단회 투여

혈액 투석 시행 중의 만성 신질환 동반 빈혈 환자에 이 약 15mg을 공복 시 단회 경구 투여할 때 에나로두스타트의 약동학 파라미터는 [표5]와 같습니다.

[표5] 혈액 투석 환자에서 이 약 15mg을 공복 시 단회 경구 투여할 때의 약동학 파라미터

투여량	증례수	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUCinf (μg·hr/mL)	t1/2 (hr)
15 mg	6	2.17±0.38	1.2 [1.0-2.0]	19.32±4.42	11.3±2.6

평균±표준편차, tmax : 중앙값 [최소치-최대치]

② 반복 투여

혈액 투석 시행 중인 만성 신질환 동반 빈혈 환자에 ①이 약 1mg을 8주간 ②이 약 1mg을 2주간 그 후 이 약 3mg을 6주간, ③이 약 1mg을 2주간, 이 약 3mg을 2주간 그 후 이 약 5mg을 4주간, 1일 1회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타드의 혈장 기저 농도는 [표6]과 같습니다.

[표6] 아침 식사 전 혈액 투석 환자에게 이 약물을 반복 경구 투여한 후 혈중 최저 농도 (ng/mL)

투여군	증례수	투여 2주 후	투여 4주 후	투여 6주 후	투여 8주 후
①	8	14.22±11.32	17.02±16.22	14.45±9.91	20.76±23.84
②	9	13.17±8.00	32.85±29.95	33.98±20.23	36.76±22.30
③	8	12.33±4.74[a)]	41.31±37.65	49.15±29.68	46.65±34.11

평균±표준 편차 [a)] 7명

③ 혈액 투석의 영향

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

(7) 투석 전 만성 신질환 환자

투석 전 만성 신질환 환자에게 이 약 1mg을 2주간 투여 한 후, 이 약 3mg을 2주간, 그 후 이 약 5mg을 2주간 1일 1회 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 에나로두스타트의 혈중 기저 농도는 [표7]과 같습니다.

[표7] 투석 전 만성 신질환 환자에게 이 약을 아침 식사 전에 반복 경구 투여했을 때의 혈장 기저 농도 (ng/mL)

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

평균±표준 편차

(8) 모집단 약물 동태 분석

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

(9) 약물상호작용

① 세벨라머탄산염

건강한 성인 남성이 이 약 25mg과 세벨라머탄산염 2400mg을 병용했을 때 에나로두스타트의 약물동태에 미치는 세벨라머탄산염의 영향을 [표8]에 나타냈습니다.

[표8] 이 약의 약물동태에 대한 세벨라머탄산염의 영향

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

② 라파티닙 (BCRP억제제)

이 약 5mg과 라파티닙 250mg이 혈액 투석 환자에서 병용되는 경우에 에나로두스타트의 약동학에 대한 라파티닙의 영향을 [표9]에 나타냈습니다.

[표9] 이 약의 약물동태에 대한 라파티닙의 영향

병용약물	병용약물 복용량	이 약 복용량	증례수	기하평균비[90%신뢰구간] (라파티닙 병용 투여시 /이 약 단독 투여시)	
				Cmax	AUCinf
라파티닙	250mg	5mg	10	1.29 [1.11,1.49]	1.32 [1.22,1.43]

③ CYP 기질

건강한 성인 남성이 이 약 25mg 또는 50mg과 CYP 기질을 병용했을 때의 CYP 기질의 약물 동태에 미치는 에나로두스타트의 영향을 [표10]에 나타냈습니다.

[표10] CYP 기질의 약물 동태에 대한 이 약의 영향

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

3) 임상시험 정보

(1) 국외 임상시험

혈액 투석 환자를 대상으로 제 3상 임상시험 3건이 실시되었습니다.

[표11] 혈액 투석 환자를 대상으로 한 제 3상 임상시험 요약

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

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

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

시작 용량은 [표14]와 같으며, 이 약은 1일 1회 식전 또는 취침전 경구투여 하고 다베포에틴 알파는 1주 1회 정맥투여 하였습니다. 이후 헤모글로빈 농도가 치료 목표 범위(10.0g/dL 이상 12.0g/dL 미만)로 유지되도록 이 약 1mg~8mg, 다베포에틴 알파 5~60μg 용량 범위로 증감했습니다.

주요 평가 결과, 평가기간 중 다베포에틴 알파 투여군과 이 약 투여군의 헤모글로빈 농도 차이는 [표12]와 같고, 이 약이 다베포에틴 알파 대비 비열등함을 입증하였습니다. (비열등성 마진 : - 1.0g/dL)

[표12] 기존 ESA 투여량에 따른 이 약 또는 다베포에틴 알파 시작 용량

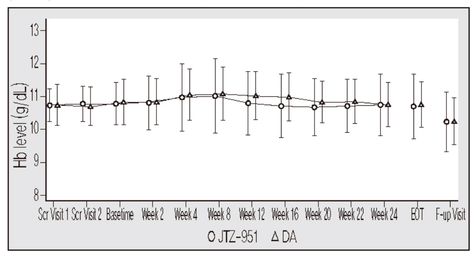
ESA 총 투여량 (이전 관찰기)		첫회 용량	
rHuEPO	다베포에틴 알파	다베포에틴 알파	이 약
2250 IU/주 이하	10μg/주	10μg/주	4mg/일
2250IU/주 이상 3000IU/주 이하	15μg/주	15μg/주	4mg/일
3000IU/주 이상 4500IU/주 이하	20μg/주	20μg/주	4mg/일
4500IU/주 이상 6000IU/주 이하	30μg/주	30μg/주	4mg/일
6000IU/주 이상 9000IU/주 이하	40μg/주	40μg/주	4mg/일

[표13] 평가기간 중 헤모글로빈 농도 및 군간 차이(MBA4-5, PPS)

	이 약 투여군 (N=78)	다베포에틴 알파 투여군 (N=80)
베이스라인 Hb 농도 평균 (g/dL)	10.79	10.86
평가기간 중 Hb 농도 평균 (g/dL)[a)]	10.73	10.85
평가기간 중 투여군간 차이 [95% 신뢰구간]	-0.12 [-0.33, 0.10]	
평가기간 중 Hb 농도의 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만 달성률(%)	77.9	88.4

[a)] 투여 20주 후, 22주 후 및 24주 후 (또는 투여 24주 후에 해당하는 중지 시 관찰일)의 Hb농도 평균치

[그림2] Hb 농도 평균의 변화 추이(MBA4-5, FAS)



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

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

평균 Hb 농도는 베이스라인에서 8.84g/dL이었고, 투여 종료 시기에 11.01g/dL이었습니다[표17].

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

[표14] 베이스라인 및 투여 종료 시기의 평균 Hb 농도(MBA4-6, FAS)

	대상자 수	평균	표준편차	[95% CI]
베이스라인[a)]	34	8.84	0.42	[8.70, 8.99]
투여 종료 시기[b)]	34	11.01	0.89	[10.69, 11.32]

[a)] Scr Visit 1, Scr Visit 2 및 Week 0에서 측정한 Hb농도의 평균

[b)] Week 4 이후에 유효성 평가가 2회 측정된 경우, EOT의 Hb농도와 그보다 한 시점 이전에 측정한 Hb농도의 평균. 또는 Week 4 이후에 유효성 평가가 1회 측정된 경우, EOT의 Hb농도

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

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

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

[표15] 베이스라인 및 투여 종료 시기의 평균 Hb 농도(MBA4-2, FAS)

	대상자 수	평균	표준편차	[95% CI]
베이스라인[a)]	136	10.63	0.69	[10.51, 10.74]
투여 종료 시기[b)]	136	10.72	0.96	[10.56, 10.88]

[a)] Scr Visit 및 Week 0에서 측정한 Hb농도의 평균

[b)] Week 4 이후에 유효성 평가가 2회 측정된 경우, EOT의 Hb농도와 그보다 한 시점 이전에 측정한 Hb농도의 평균. 또는 Week 4 이후에 유효성 평가가 1회 측정된 경우, EOT의 Hb농도

(2) 국내 제3상 가교 임상시험

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

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

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

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

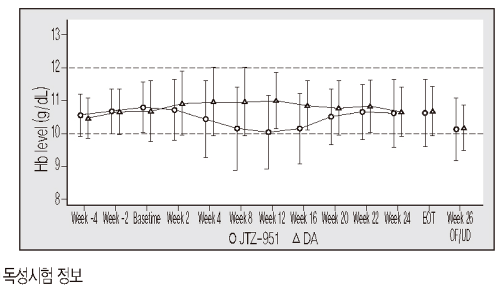
투여기간 동안(week 0~week 4, week 20~week 24, week 0~EOT)의 임상시험용 의약품 투여 용량은 시험군 4.01±0.07, 5.92±2.38, 5.18±1.75mg/day 이며, 대조군은 26.12±10.40 25.80±19.09, 25.21±12.93μg/주 투여하였습니다.

[표16] 평가기간 중 헤모글로빈 농도 및 군간 차이(JWP-JTZ-301, PPS)

	이 약 투여군 (N=57)	다베포에틴 알파 투여군 (N=67)
베이스라인 Hb 농도 평균 (g/dL)	10.73	10.68
평가기간 중 Hb 농도 평균 (g/dL)[a)]	10.65	10.83
평가기간 중 투여군간 차이 [95% 신뢰구간]	-0.19 [-0.46, 0.08]	
평가기간 중 Hb 농도의 10.0 g/dL 이상 12.0 g/dL 미만 달성률(%)	78.95	83.58

[a)] 투여 20주 후, 22주 후 및 24주 후 (또는 투여 24주 후에 해당하는 중지 시 관찰일)의 Hb농도 평균치

[그림3] Hb 농도 평균의 변화 추이(JWP-JTZ-301, PPS)



4) 독성시험 정보

(1) 안전성 약리

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

(2) 반복투여독성시험

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

(3) 유전독성시험

에나로두스타트는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 관찰되었으며, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 구조적 이상을 유발하였으나, 인간 말초 혈액 림프구를 이용한 염색체 이상시험에서 음성으로 나타났습니다. 랫드 생체내 염색체이상시험 및 코멧시험에서 음성으로 관찰되었습니다.

(4) 발암성시험

에나로두스타트의 발암성은 Tg·rasH2 마우스를 이용한 6개월 시험과 랫드를 이용한 2년 시험에서 평가되었으며 약물 투여와 관련된 종양 발생빈도의 증가는 관찰되지 않았습니다.

Tg·rasH2 마우스 시험에서 투여된 최고 용량(6mg/kg)은 MRHD 추정 노출(total AUCinf) 대비 1~1.7배에 해당되며, 랫드 투여 최고 용량 1mg/kg은 0.3~0.5배에 해당됩니다.

(5) 생식발생독성시험

랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약의 MRHD 추정 노출의 4.6배에서 배자의 사망이 증가하는 것이 관찰되었으며, 13.9배에서 착상 수 및 착상율의 감소가 확인되었습니다.

랫드 배·태자 발생시험 30mg/kg(MRHD 추정 노출의 37배)에서 배·태자 사망률 증가 및 출생자 발육 지연이 관찰되었습니다. 토끼 배·태자 발생시험 60mg/kg(MRHD 추정 노출의 3.8배)에서 유산이 관찰되었으며, 200mg/kg(MRHD 추정 노출의 11.6배)에서 배·태자 사망률 증가가 관찰되었습니다.

포장단위

■ 30정/상자(10정/PTP포장×3)

저장방법

■ 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

첨부문서 작성연월일

2023.04.10

- 이 첨부문서 작성연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

교환 및 제품문의

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질·부패 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주십시오.
  연락처 : 소비자상담 1588-2675 / 080-090-6777(수신자부담)
- 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(**1644-6223, 14-3330**)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일기관에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

JW 중외제약
제이더블유중외제약(주)
충남 당진시 송악읍 한진1길 56