전문의약품

# 올케디아®정 1밀리그램
# 올케디아®정 2밀리그램
## (에보칼세트)

**[원료약품 및 분량]**
**올케디아정 1mg** 이 약 1정(139.1mg) 중,
**주성분)** 에보칼세트 (별규) ---------- 1mg
**올케디아정 2mg** 이 약 1정(139.1mg) 중,
**주성분)** 에보칼세트 (별규) ---------- 2mg

**첨가제)** D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리비닐알코올폴리에틸렌글리콜그래프트공중합체, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이Ⅱ 39F42004노란색 (1mg), 오파드라이Ⅱ 39F42005노란색 (2mg)

**[성상]**
**올케디아정 1mg :** 황백색의 필름코팅 정제
**올케디아정 2mg :** 연노랑색의 필름코팅 정제

**[효능효과]**
투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

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

본 약물은 혈중 칼슘 수치를 감소시키므로, 약물 투여 시작 전에 환자의 혈청 칼슘 수치가 낮지 않음을 확인해야 한다 (칼슘 수치 기준: ≥ 8.4 mg/dL).
투여 용량 증량이 필요한 경우, 적어도 2주 간격으로, 1mg씩 용량을 증량한다.
다음의 경우, 시작 용량을 2mg로 고려할 수 있다. [사용상의 주의사항'11. 전문가용 정보' '3)의 (2), (3) 참조].
- iPTH 수치가 높고 (intact PTH 수치 기준: ≥500 pg/mL), 혈청 칼슘 수치가 ≥ 9.0 mg/dL인 경우

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

| 혈청 칼슘 수치 | 조치 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 측정 | | 검사 | 용량 증가/재시작 |
| | 약물 조치 | | | |
| < 8.4mg/dL | 용량을 증량하지 않는다 (필요한 경우 감량한다) | 칼슘이나 비타민 D제제 복용을 고려한다 | 주 1회 이상 혈청 칼슘 수치를 측정한다. 심전도 측정을 하는 것이 바람직하다. | 용량을 증량하기 전에 혈청 칼슘 수치가 8.4mg/dL 이상으로 회복되었음을 확인 |
| ≤ 7.5mg/dL | 치료를 즉시 중단한다. | | | 혈청 칼슘 수치가 8.4mg/dL 이상으로 회복되었음을 확인한 후, 복용 중단 전과 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 치료를 재개 |

이 약의 안전성 및 유효성을 적절하게 평가하기 위하여, 이 약의 경구 투여 이전에, 혈청 칼슘 농도를 측정하는 것이 바람직하다. 저알부민혈증 (< 4.0g/dL)의 경우, 보정된 칼슘 수치[주1)]를 지표로 사용하는 것이 바람직하다.
iPTH 수치가 정상범위 내에서 유지됨을 확인하기 위해 iPTH 수치를 정기적으로 측정한다. iPTH 수치는 이 약물 치료 시작 및 용량 조정 시작 시점에 한달에 두 번씩 측정한다 (약물 투여 후 약 3 개월간 측정한다). iPTH 수치가 거의 안정화된 것을 확인한 후, 한달에 한번 iPTH 수치를 측정하는 것이 바람직하다. 이 약의 안전성 및 유효성을 적절하게 평가하기 위해, 이 약의 경구 투여 이전에 iPTH 수치를 측정하는 것이 바람직하다.

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

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

**[사용상의 주의사항]**
**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성 ['6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 1) 참조]
**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 저칼슘혈증 환자
이 약은 저칼슘혈증을 악화시킬 수 있다. ['3. 이상반응' 1) 및 '4. 일반적주의' 1) 참조]
2) 간장애 환자
혈중 에보칼세트 농도가 증가할 수 있다 ['4. 일반적주의' 3) 참조]
3) 심부전 환자
외국의 시판후 조사 및 임상시험에서 심부전이 보고되었으나, 이 약과 강한 연관성을 보이진 않았다.
4) 위장관출혈 및/또는 위궤양 또는 그 병력이 있는 환자
임상시험 중, 이 약을 투여한 환자에서 위장관출혈 및 위궤양이 보고된 바 있다.
**3. 이상반응**
약물이상반응 발생률은 총 696명의 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자를 대상으로 일본에서 수행한 3건의 3상 임상시험과 1건의 아시아 임상시험에서 발생한 이상반응을 근거로 산출하였다.
다음의 약물이상반응이 발생하는 경우, 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 하며, 비정상적인 반응이 발생한 경우에는 치료 중단과 같은 적절한 조치를 취한다.
1) 저칼슘혈증 (30.0%)
저칼슘혈증으로부터 파생되는 증상 (QT 연장, 저린감, 근육 연축, 불편감, 부정맥, 혈압 감소, 경련, 등)이 발생하면, 반드시 혈청 칼슘 수치를 확인하고, 칼슘 및/또는 비타민D를 투여를 고려한다. [용법용량, 사용상의 주의사항 '2. 다음환자에는 신중 투여 할 것' 1), '3. 이상반응' 2), '4. 일반적주의' 1), '9. 과량투여시 처치' 참조]
2) QT 연장 (2.6%)
3) 기타 약물이상반응

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

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

임상시험기간 동안 3건 미만 보고된 약물이상반응[발생률 0.1% (1/696명) 및 0.3%(2/696명)]은 눈 건조, 시각 장애, 순장 결장염, 잠혈, 진전, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 부종, 호흡곤란 등 이었다.
**4. 일반적 주의**
1) 저칼슘혈증: 정기적으로 혈청 칼슘 수치를 측정하고, 이 약을 투여하는 동안 저칼슘혈증이 발생하지 않도록 주의를 기울인다. 저칼슘혈증의 발생 또는 발생 가능성이 있는 경우, 이 약의 감량 및 칼슘 및/또는 비타민 D제제의 투여를 고려해야한다. 이 약을 투여하는 동안, 환자가 칼슘 및/또는 비타민 D제제의 투여를 중지하였을 때에는 저칼슘혈증의 발생을 주의해야한다.
2) 이 약의 투여 시작 시점 및 용량 조정시점에 환자의 상태를 자주 관찰해야 하고, 약물이상반응이 발생하는지를 주의 깊게 관찰해야 한다.
3) 간장애 환자: 이 약의 노출시 경증 및 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh A 및 B)에서 이 약의 노출도(AUC기준)가 건강한 성인보다 각각 2.18 및 1.28배 높았다. 경증 및 중등도 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다. 또한, 중증의 간장애 환자에서는 안전성 및 유효성을 확인한 바 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
4) 투석 중인 환자: 에보칼세트는 혈액 투석으로 인하여 제거되지 않았으며, 복막 투석시에도 거의 제거되지 않았다 (투석 유출액을 통한 제거율: <2.33%)
5) 동일 작용기전(칼슘 수용체 작용제(calcium receptor agonists))의 경구용 제제 투여 후, 급격한 부갑상선 호르몬(PTH) 저하에 의해, 무력성 골질환, 저칼슘혈증 및 저인산혈증을 수반하는 골기아 증후군이 발생했다는 보고가 있다.
**5. 약물상호작용**
이 약을 다음의 약물과 병용 투여시, 주의한다.

| 약물 | 임상증상 및 치료 | 기전 및 위험인자 |
|---|---|---|
| 데노수맙<br>비스포스포네이트제제<br>- 알렌드론산나트륨수화물<br>- 리세드론산나트륨수화물<br>- 미노드론산수화물<br>- 이반드론산나트륨수화물<br>- 졸레드론산수화물 등<br>칼시토닌<br>코르티코스테로이드<br>- 프레드니솔론<br>- 덱사메타손 등 | 혈청 칼슘치가 감소될 수 있다. | 이 약의 혈중 칼슘 저하 효과가 증강될 수 있다 |
| 테오필린 | 이 약은 테오필린의 약리효과를 증강시킬 수 있다. | 기전은 알려져 있지 않으나 테오필린의 혈중농도가 증가되었다.<br>이 약과 병용투여하는 동안 테오필린의 $AUC_{0-t}$와 $C_{max}$가 각각 1.26배 및 1.15배 증가되었다 |
| 디기톡신, 디아제팜 | 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있다. | 혈장단백결합율이 높은 것에 기인한다. |

**6. 임부 및 수유부에 대한 투여**
1) 임부 및 가임기 여성
이 약은 임신 중이거나, 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. 만약 약물 투여 중, 임신이 확인되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단한다. 랫드의 생식발생독성시험에서 태반 통과, 높은 사산 지수, 낮은 정상 출산 지수, 및 태자의 낮은 체중이 관찰되었다.
2) 수유부
이 약 투여 중, 수유는 권장하지 않는다.
동물시험(랫드)에서 에보칼세트의 모유 이행이 관찰되었으며, 태자의 성장 지연 등이 관찰되었다.
**7. 소아에 대한 투여**
이 약은 소아에게 투여된 바 없으며, 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
**8. 고령자에 대한 투여**
일반적으로, 노인들은 생리적 기능이 저하되어 있으므로, 고령 환자에서 이상반응이 발생하는 경우에는 약물의 용량을 줄이는 등 적절한 조치를 취한다.
**9. 과량투여 시 처치**
이 약 과량 투여시, 저칼슘혈증을 유발할 수 있다.
저칼슘혈증에 대한 징후와 증상을 관찰하고, 저칼슘혈증의 발생 또는 발생가능성이 있다면, 임상의는 점적 주입 등의 방법으로 칼슘 제제의 투입을 고려해야 한다.
이 약은 혈액투석을 통해 제거되지 않는다.
**10. 취급 시 주의사항**
환자들에게 이 약을 알루미늄 포장에서 꺼낸 후에 복용할 수 있도록 지도한다.
알루미늄 포장을 우발적으로 삼키게 되었을 때, 알루미늄 포장의 날카로운 부분이 식도 점막에 상처를 내서, 종격염과 같은 중대한 합병증을 유발하는 것으로 보고되었다.
**11. 전문가를 위한 정보**
1) 약리작용
(1) 작용기전
이 약은 부갑상선 세포 표면의 칼슘 수용체에 작용제로 칼슘 수용체에 작용하여 주로 부갑상선호르몬 (PTH) 분비를 억제하고, 혈중 PTH 농도를 감소시킨다. 칼슘 수용체는 PTH의 생합성 및 분비를 조절한다.
(2) 약리학적 효과
동물실험 (정상 쥐, 랫드 및 신장절제 랫드)에서 에보칼세트 단회 또는 반복 경구투여시 혈중 PTH 및 칼슘 수치를 감소시켰다.
2) 약동학적 정보
(1) 약동학
① 단회투여 : 건강한 성인
에보칼세트 1, 3, 6, 12, 20mg [주2)] 을 건강한 성인에게 공복 시, 경구 단회투여한 결과 혈중 에보칼세트의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-\infty}$ 는 용량 비례하여 증가하였다.

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

표 1. 건강한 성인에서 단회 투여 후 약동학 결과

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

평균 ± 표준편차
a) 중앙값: 최소-최대

② 단회 투여 : 이차성 부갑상선항진증 환자
혈액투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에게 에보칼세트 1, 4, 12mg 단회 투여 및 복막투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에게 1mg 단회 투여한 결과, 혈액투석 중인 이차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서 혈중 에보칼세트의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-\infty}$ 는 용량 비례하여 증가하였다.

표 2. 이차성 부갑상선항진증환자에서 단회 투여 후 약동학 결과

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

평균 ± 표준편차
a) 중앙값: 최소-최대
b) n=7

③ 반복투여 : 건강한 성인
건강한 성인에게 식후 1일 1회, 에보칼세트 6 또는 12mg을 8일간 경구투여시 혈중 에보칼세트의 농도는 반복투여 시작 직후에 용량에 관계없이 정상상태에 도달하였으며, 혈중 에보칼세트의 유의미한 축적은 관찰되지 않았다.

표 3. 건강한 성인에서 반복 투여 후 약동학 결과

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

평균 ± 표준편차
a) 중앙값 : 최소-최대

(2) 흡수
① 생체이용률
건강한 성인에게 에보칼세트 1mg 단회 경구투여 또는 건강한 성인에게 4 μg의 $^{14}C$-에보칼세트를 정맥투여하였을 때, 에보칼세트의 절대 생체이용률은 62.7%이었다.
② 식이영향
건강한 성인에서 에보칼세트 2mg을 식후 단회 경구 투여하였을 때, $AUC_{0-t}$는 식이 영향이 없었으나, $C_{max}$는 공복 투여시 보다 식후 투여시 약 20% 낮았다.
(3) 분포
에보칼세트는 세포 내 시험시, 인간 혈액세포에서 5.2~9.2%로 분포하였으며, 인간 혈장 단백 결합률은 97.8~98.4%였다. 혈장의 에보칼세트와 주로 결합하는 단백질은 알부민 (albumin) 및 알파-1 산 당단백질 (alpha-1 acid glycoprotein)이었다.
건강한 성인과 간장애 환자에서의 혈장 단백질 결합은 97.9~98.2%로 유사하였다.
(4) 대사
$^{14}C$-evocalcet를 활용한 세포 내 시험에서 UGT1A1, UGT1A3, CYP2D6, CYP3A4가 에보칼세트의 대사에 관여하는 것으로 나타났으나, 인간 마이크로좀에 의한 대사는 매우 낮은 것으로 관찰되었다 (검체의 방사능 4% 미만).
$^{14}C$-evocalcet을 건강한 비일본인에게 단회 경구투여시, 혈장 내 미변화체의 양이 대사체에 비해 많았으며, 총 방사능에 대한 미변화체의 $C_{max}$ and $AUC_{0-72}$비율은 각각 95.5% 및 80.0%이었다.
혈장에서 주로 관찰된 대사체는 활성대사체 타우린 포합체 및 글리신 포합체로, 총 방사능에 대한 각 대사체들의 비율은 각각 $C_{max}$ 7.5%, 3.1%, AUC0-72 11.2%, 8.5%였다.
(5) 배설
$^{14}C$-evocalcet 1mg을 건강한 비일본인에게 단회 경구투여시, 약물복용 후 264시간에 대변과 소변으로 각각 방사능 투여량의 32.7%, 61.2% 배설되었다.
투여량의 8.6%가 미변화체로 대변 배설되었으나, 소변에서는 미변화체가 검출되지 않았다.
3) 임상시험 정보
(1) 일본 3상 비교 임상 시험 (혈액투석)
혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 시험대상자 내 용량조절, 평행군 시험(7580-010)에서 평가되었다.
639명의 시험대상자를 무작위배정하여 30주간 이 약(에보칼세트)(n=317) 또는 활성대조약(시나칼세트염산염)(n=317)을 1일 1회 경구투여하였다.
목표 평균 intact PTH 수치 (60pg/mL이상, 240pg/mL이하)에 도달한 환자의 비율은 이 약 투여군 72.7% (184/253명), 시나칼세트염산염 투여군76.7% (204/266명)이었으며, 목표 수치 달성률 (양측 95% CI)의 차이(에보칼세트군-시나칼세트염산염군)는 -4.0% (-11.4~3.5%)였다.
이에 따라, 이 약(에보칼세트)은 활성대조약(시나칼세트염산염)에 비해 열등하지 않음을 입증하였다 (비열등성 마진: -15%).
(2) 일본 3상 장기 투여 임상 시험 (혈액투석)
혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서 이 약의 장기 투여 안전성 및 유효성은 시험대상자 내 용량조절, 단일군, 공개시험(7580-011)에서 평가되었다.
혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자 137명에게 52주간 1일 1회 경구로 이 약을 투여하였다. 시작용량은 1mg를 투여하였으나, intact PTH 수치가 ≥ 500pg/mL이고, 보정 혈청 칼슘 수치가 ≥9.0mg/dL인 경우 2mg를 투여하였다. 이 약의 투여량은 1~12mg 범위에서 조절되었다.
52주에 목표 평균 intact PTH 수치 (60pg/mL이상, 240pg/mL이하)에 도달한 환자의 비율은 72.3%이었다.
(3) 일본 3상 임상 시험 (복막투석)
복막 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 시험대상자 내 용량조절, 단일군, 공개시험 (7580-012)에서 평가되었다.
복막 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자 39명에게 52주간 1일 1회 경구로 이 약을 투여하였다. 시작용량은 1mg를 투여하였으나, intact PTH 수치가 ≥ 500pg/mL이고, 보정 혈청 칼슘 수치가 ≥9.0mg/dL인 경우 2mg를 투여하였다. 이 약의 투여량은 1~12mg 범위에서 조절되었다.
30~32주 사이에 목표 평균 intact PTH 수치 (60pg/mL이상, 240pg/mL이하)에 도달한 환자의 비율은 71.8%였다.
(4) 아시아 3상 비교 임상시험 (혈액투석)
아시아 국가(중국, 대만, 홍콩, 한국)에서 혈액 투석을 받는 이차성 부갑상선 항진증 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 시험대상자 내 용량조절, 평행군 시험(7580-201)에서 평가되었다.
총 320명이 임상시험을 완료하였고, 52주간 이 약(에보칼세트)(n=163) 또는 활성대조약(시나칼세트염산염)(n=157)을 1일 1회 경구투여하였다.
평가기간 동안 기저치 대비 intact PTH 수치의 평균 변화율은 이 약 투여군 -34.7%, 시나나칼세트염산염 투여군 -30.2%였으며, 두 군의 변화율차이(에보칼세트군-시나칼세트염산염군)(양측 95% CI)는 -4.4% (-13.1, 4.3%)였다. 이에 따라, 이 약은 활성대조약(시나칼세트염산염)에 비해 열등하지 않음을 입증하였다 (비열등성 마진: -15%)
4) 독성시험 정보
(1) 반복투여 독성시험
① 랫드 26주 경구 반복투여시, 저용량 (수컷 : 0.3mg/kg/day, 암컷 : 0.1mg/kg/day)이상에서 부갑상선 위축, 혈중 PTH 및 칼슘 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가가 관찰되었고, 이와 관련된 골비대증, 경련, 수정체 혼탁 및 혈관 석회화가 관찰되었다.
중용량(수컷 : 1.5mg/kg/day, 암컷: 0.6mg/kg/day)이상에서는 심근의 변성 및 섬유증이 관찰되었으며, 이는 혈중 PTH 농도 감소로 인한 가능성이 있다.
26주 경구 반복투여 독성시험의 NOAEL은 수컷 0.3mg/kg/day 미만, 암컷 0.1mg/kg/day 미만이다.
4주 반복투여 독성시험의 회복기간 중 수정체 혼탁을 제외하고, 혈중 PTH 및 칼슘의 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가, 심장 관련 반응은 회복 또는 회복 경향을 나타냈다.
② 시노몰구스 원숭이 39주 경구 반복투여 독성시험에서 혈중 PTH 및 칼슘 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가가 관찰되었으며, 이와 관련된 변화로 QT 간격 연장, 신장 석회화, 간질 부종이 관찰되었다. NOAEL은 수컷과 암컷 모두 0.3mg/kg/day 였다.
4주 경구 반복투여 독성시험의 회복 기간 중 혈중 PTH 및 칼슘의 농도 감소, 혈중 무기 인 농도 증가, QT 간격 연장 및 신장 관련 반응은 가역적이었다.
(2) 유전독성
박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHO세포를 이용한 염색체 이상시험, 랫드 소핵시험의 유전독성시험결과, 변이원성 및 염색체유발이 나타나지 않았다.
(3) 발암성
랫드에게 2년간 0.1~6mg/kg/day 경구 투여하고, rasH2 마우스에 26주간 2~30mg/kg/day을 경구 투여하여 발암성을 평가하였다.
AUC 비교를 바탕으로 이차 부갑상선 기능 항진증 환자(12mg/day)보다 더 높은 노출조건(랫드 약 4배, 마우스 약 60배)에서 발암 가능성을 나타내지 않았다.
(4) 생식발생독성
① 랫드의 수태능 및 초기배 발생시험에서 발정 횟수 감소 경향, 발정 주기 연장 경향, 황체수 감소를 근거로, NOAEL은 수컷 6mg/kg/day, 암컷 0.6mg/kg/day였다.
② 랫드 및 토끼에서 수행한 배태자 발생시험에서 에보칼세트는 최기형성을 나타내지 않았다. 배태자 발생에 따른 NOAEL은 낮은 체중을 기준으로 했을 때, 랫드 0.3mg/kg/day, 토끼 0.6mg/kg/day이었다.
③ 랫드에서 모체기능을 포함한 출생 전후 발달시험에서 태자에 대한 NOAEL은 낮은 체중, 수정체 혼탁 및 행동 발달 시험 이상에 근거하여 0.3kg/mg/day 미만이었다.
이외 의미 있는 발견은 높은 사산 지수, 출생 후 4일째 낮은 생존 지수, 1mg/kg/day 이상 투여한 모체로부터 나온 태자에서 감각 기능 및 반사 이상이 관찰되었다. 태자에서의 이러한 변화는 에보칼세트의 높은 노출로 인해 모체가 아닌 태자에서 직접적으로 에보칼세트에 의해 유발된 것으로 사료된다.

**[포장단위]** 100 정/상자 (10 정/PTP × 10)

**[저장방법]** 실온보관(1~30℃), 기밀용기

**[교환 및 제품문의]**
본 의약품은 엄격한 품질관리를 거친 제품입니다. 만일 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품 등은 병원, 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 02-3471-4321로 연락 주시기 바랍니다.

**[의약품 부작용 피해구제]**
이 제품을 용법용량에 따라 사용하였으나 부작용이 발생한 경우 한국의약품관리원(1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제를 신청할 수 있습니다.

**[제조자]** Kyowa Kirin Co., Ltd. Ube Plant
2547-3, Oaza, Fujimagari, Ube-shi, Yamaguchi, Japan

**[수입자]** 한국교와기린(주)
서울특별시 강남구 논현로 430, 11층(아세아타워빌딩)

작성일 : 2024.02.02