사용상의주의사항

1. 경고

1) 권장 목표 헤모글로빈 농도를 초과하지 않도록 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여해야 한다.

2) 이 약 투여 중에 뇌경색, 심근경색, 폐색전증 등의 심각한 혈전 색전증이 나타나 사망에 이를 우려가 있다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 뇌경색, 심근경색, 폐색전증 등의 합병증 및 병력의 유무 등을 포함한 혈전 색전증의 위험을 평가 한 후, 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단한다. 또한 이 약 투여 중 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 혈전 색전증이 의심되는 징후와 증상의 발현에 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자

2) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등)의 환자 또는 그 병력이 있는 환자

3) 고혈압 환자

4) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자

5) 증식성 당뇨성 망막병증, 당뇨성 황반부종, 황반변성 및 망막정맥 폐쇄가 있거나 또는 그 병력이 있는 환자

6) 중등증 이상의 간 기능 장애 환자

7) 발작 환자 또는 그 병력이 있는 환자

4. 이상반응

이 약의 안전성은 6건의 확증 임상시험에서 이 약 투여군 4326명 (7185.9 노출 인-년), 에포에틴 알파 투여군 1940명 (3743.6 노출 인-년), 위약 투여군 1884명 (2323.2 노출 인-년) 등 8150명의 만성 신장 질환 환자에 대해 평가되었다.

1) 임상시험 통합 분석

투석 중이지 않은 환자 (ANDES, OLYMPUS, ALPS)

3건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험의 통합 자료에 근거하여 이상반응을 산출하였고, 대상 환자는 이 약 투여군 2386명, 위약 투여군 1884명 등 4270명이었다. 이 약 투여군의 평균 노출 기간은 1.62년으로 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 71%, 2년을 초과한 환자가 34%였다. 위약 투여군의 평균 노출 기간은 1.23년으로, 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 53%, 2년을 초과한 환자가 21%였다.

투석 중인 환자 (ROCKIES, HIMALAYAS, SIERRAS)

3건의 무작위 배정, 공개, 활성대조 임상시험의 통합 자료에 근거하여 이상반응을 산출하였고, 대상 환자는 이 약 투여군 1940명, 에포에틴 알파 투여군 1940명 등 3880명이었다. 이 약 투여군의 평균 노출 기간은 1.71년으로 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 63%, 2년을 초과한 환자가 43%였다. 에포에틴 알파 투여군의 평균 노출 기간은 1.93년으로, 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 71%, 2년을 초과한 환자가 52%였다.

이 약 (760명) 또는 에포에틴 알파 (766명)의 투여 전 4개월 이내에 투석을 시작했던 1526명의 새로 시작한 투석 환자 하위군에 대한 이 약의 평균 노출 기간은 1.45년으로 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 51%, 2년을 초과한 환자가 30%였다. 에포에틴 알파의 평균 노출 기간은 1.55년으로 노출 기간이 1년을 초과한 환자가 54%, 2년을 초과한 환자가 34%였다. 새로 시작한 투석 하위군에 대해 보고된 이상반응은 투석 임상시험의 통합 결과와 같았다.

2) 이상반응

약물이상반응을 빈도 및 MedDRA 기관계(SOC)에 따라 분류하여 표 1에 나타냈다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 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 (<10,000), 빈도불명 (이용 가능한 자료로부터 추정될 수 없음).

표 1 위약 대조 및 활성 대조 임상시험에서 이 약 치료에 따른 약물이상반응

MedDRA 기관계	매우 흔하게	흔하게	빈도 불명
내분비 장애			이차 갑상선 저하증[e]
손상, 중독 및 시술 합병증	혈관 통로 부위 혈전증[a]	혈관 통로 부위 혈전증[b]	

각종 신경계 장애		발작[c,d]	
각종 혈관 장애		심부 정맥 혈전증[c]	

[a] 3건의 투석 의존 임상시험 통합에서 확인; 혈관 통로 부위 혈전증은 확정적 집계 용어이고 대표용어가 아님.

[b] 3건의 투석 비-의존 임상시험 통합에서 확인; 혈관 통로 부위 혈전증은 확정적 집계 용어이고 대표용어가 아님.

[c] 3건의 투석-의존 및 3건의 투석 비-의존 임상시험 통합에서 확인

[d] 협의의 표준 MedDRA 검색어 경련 (convulsions)에서 확인된 것으로 대표용어가 아님.

[e] 시판 후 확인됨

5. 일반적 주의

1) 심부 정맥 혈전증

투석 중이지 않은 환자와 투석 중인 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 심부 정맥 혈전증의 발생률이 각각 위약 또는 에포에틴 알파 대비 이 약으로 치료한 환자들에 대해 증가하였다.

환자 별로 이 약 치료의 유익성-위해성 균형을 고려해야 한다. 환자는 심부 정맥 혈전증의 징후가 나타나면 의료진의 상담을 받아야 한다. 심부 정맥 혈전증이 의심되면 신속히 진료 및 치료해야 한다.

2) 혈관 통로 부위 혈전증

투석 중이지 않은 환자와 투석 중인 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 혈관 통로 부위 혈전증의 발생률이 각각 위약 또는 에포에틴 알파 대비 이 약으로 치료한 환자들에 대해 증가하였다.

투석 중인 환자 대상 시험에서, 이 약 투여군에서 혈관 통로 부위 혈전증의 발생률은 이 약 치료 시작 후 첫 12주동안 및 헤모글로빈 농도가 4주만에 2 g/dL보다 많이 증가한 경우에 가장 높았다. 치료 시작 후 첫 12주동안 Hb 농도를 면밀히 모니터링한다. 용량 변경 알고리즘 ('용법·용량' 항 참조)에 따라, 필요 시 용량을 조절하거나 투여를 보류한다. 환자 별로 이 약 치료의 유익성-위해성 균형을 고려해야 한다. 혈관 통로 부위 혈전증이 있는 환자는 신속히 진료 및 치료되어야 한다.

3) 발작

투석 중이지 않은 환자와 투석 중인 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 발작의 발생률이 각각 위약 또는 에포에틴 알파 대비 이 약으로 치료한 환자들에 대해 증가하였다. 이 약 치료 시작 후 첫 수 개월동안, 신경학적 전조 증상이 있는지 면밀히 모니터링되어야 한다. 환자 별로 이 약 치료의 유익성-위해성 균형을 고려해야 한다. 환자는 새로운 발작, 전조 증상 또는 발작의 빈도나 중증도가 높아지는 경우 의료진과 상담해야 한다.

4) 중대한 감염

이 약으로 치료했던 투석 또는 비-투석 환자에서 치명적인 경우를 포함한 중대한 감염 사례가 발생한 바 있다. 록사두스타트와 중대하고 치명적인 감염 간의 인과 관계는 확립되지 않았다.

비-투석 환자 대상의 연구에서, 보정 노출률이 비슷하였던 위약 투여군 (12.9%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 10.6명) 대비 이 약 투여군 (18.9%, 100 인-년 노출 당 사건 발생 환자 12.4명)에서 중대한 감염이 더 많이 발생했다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 패혈증, 요로 감염이었다. 투석 중인 환자 대상의 연구에서, 보정 노출률이 비슷하였던 에포에틴 알파 투여군 (24.6%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 12.8명)과 이 약 투여군 (24.4%, 100 인-년 노출 당 사건 발생 환자 14.3명)에서 중대한 감염의 발생률이 비슷하게 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 패혈증, 복막염이었다.

비-투석 환자 대상의 연구에서, 치명적인 감염이 위약 투여군 (2.1%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 1.2명) 대비 이 약 투여군 (3.6%, 100 인-년 노출 당 사건 발생 환자 2.0명)에서 더 많이 발생했다. 치명적인 감염에 대한 수치상 불균형은 투석 중이지 않은 가장 중증의 만성 신장 질환 (예: 추정 사구체 여과율 [eGFR] < 10 mL/min/1.73m2) 환자에서 이 약 치료를 시작할 때와, 이 약을 투여 중이던 비-투석 환자가 투석을 시작할 때 가장 두드러졌다. 투석 중인 환자 대상의 연구에서, 에포에틴 알파 투여군 (2.4%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 1.2명)과 이 약 투여군 (2.4%, 100 인-년 노출 당 사건 발생 환자 1.4명)에서 치명적인 감염의 발생률이 비슷하였다. 그러나, 투석 시작 후 4개월 내에 이 약 치료를 시작한 환자 하위군에서 수치상 불균형이 나타났다 (이 약 투여군 2.5%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 1.7명, 에포에틴 알파 투여군 1.4%, 100인-년 노출 당 사건 발생 환자 0.9명).

활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자에게 이 약 치료를 시작하기 전에 유익성-위해성의 균형을 고려해야 한다. 환자는 감염의 징후가 있을 때 의료진의 상담을 받아야 한다. 감염이 의심되면 신속히 상태를 평가하여 치료해야 한다.

5) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하고 신장성 빈혈의 치료에 대한 최신 정보를 참고하여 필요 이상의 조혈 작용이 나타나지 않도록 주의한다. 적혈구 조혈 자극 인자 제제의 임상시험에서 헤모글로빈 목표치를 높게 설정한 경우, 사망, 심혈 관계 장애 및 뇌졸중의 발현 빈도가 높아졌다는 보고가 있다.

6) 본제 투여에 의해 혈압이 상승하는 경우가 있으므로 혈압의 추이를 충분히 주의하면서 투여한다.

7) 조혈에 철이 필요하기 때문에 필요에 따라 철분 보충을 해야 한다.

8) 이차 갑상선 저하증

이 약의 투여 후 이차 갑상선 저하증이 보고되었다. 이러한 반응은 이 약의 투여 중단 후 가역적이었다. 임상적으로 필요한 경우 갑상선 기능 관찰이 권장된다.

6. 상호작용

1) 적혈구 생성 촉진제 (ESA)와의 병용

이 약과 ESA의 병용요법은 연구되지 않았다.

2) 다른 약이 록사두스타틴에 미치는 영향

① 인산염 결합제: 세벨라머탄산염 또는 아세트산칼슘을 이 약과 병용했을 때 록사두스타트의 혈중 노출 (AUC_{inf})이 각각 67%와 46%, C_{max}는 각각 66%와 52%씩 현저히 감소되었다. 인산염 결합제 투여 전 또는 후 1시간 이상의 간격을 두고 이 약이 투여되어야 한다. 탄산란탄은 이 약과의 병용 후 록사두스타트 혈중 노출을 임상적으로 유의미하게 변화시키지 않았다.

② CYP2C8 활성 변경 약물: 이 약 100mg과 겜피브로질 (CYP2C8과 OATP1B1의 저해제) 600mg 을 1일 2회 병용했을 때 록사두스타트의 AUCinf 와 Cmax가 각각 2.35배, 1.37배 증가되었다. 겜피브로질 또는 CYP2C8과 OATP1B1의 다른 억제제나 유도제와의 병용하는 경우에는 이 약의 감량을 고려하고, 병용요법을 시작할 때 및 중단할 때 Hb 농도를 모니터링하고 그에 따라 이 약의 용량을 조절한다.

③ UGT1A9 활성 변경 약물: 이 약 100 mg과 프로베네시드 (UGT1A9와 OAT1/OAT3의 저해제) 500 mg 을 1일 2회 병용했을 때 록사두스타트의 AUCinf 와 Cmax가 각각 2.3배, 1.4배 증가되었다. 프로베네시드 또는 UGT1A9와 OAT1/OAT3의 다른 억제제나 유도제와의 병용하는 경우에는 이 약의 감량을 고려하고, 병용요법을 시작할 때 및 중단할 때 Hb 농도를 모니터링하고 그에 따라 이 약의 용량을 조절한다.

④ 오메프라졸: 이 약과 오메프라졸의 병용 시 록사두스타트 노출에 미치는 영향이 없었다.

⑤ 클로피도그렐: 이 약과 클로피도그렐의 병용 시 록사두스타트 노출에 미치는 영향이 없었다.

3) 록사두스타트가 다른 약에 미치는 영향

① OATP1B1 또는 BCRP 기질: 록사두스타트는 BCRP와 OATP1B1의 저해제이다. 록사두스타트와 심바스타틴의 병용요법은 심바스타틴의 AUCinf 와 Cmax를 각각 1.7배, 1.9배 및 심바스타틴산의 AUCinf 와

Cmax를 각각 1.9배, 2.8배 증가시켰다. 가장 큰 영향은 록사두스타트 투여 4시간 후 심바스타틴을 투여했을 때 관찰되었고, 심바스타틴의 AUC와 Cmax가 각각 1.7배, 3.1배 증가, 심바스타틴산의 AUC와 Cmax가 각각 3.4배, 6.0배 증가되었다.

록사두스타트와 로수바스타틴 병용 시 로수바스타틴의 AUC와 Cmax가 각각 2.9배, 4.5배 증가되었다.

록사두스타트와 아토르바스타틴 병용 시 아토르바스타틴의 AUC와 Cmax가 각각 2.0배, 1.3배 증가되었다.

다른 스타틴계 약물과도 상호작용이 있을 것으로 예상된다. 이 약과 병용 시 상호작용을 고려하여 발생할 수 있는 스타틴계 약물의 이상반응을 모니터링하고 필요한 경우 스타틴계 약물을 감량한다. 스타틴계 약물의 허가사항을 참조하여 환자 별로 적절한 용량을 설정한다.

이 약은 BCRP 또는 OATP1B1 의 기질이 되는 다른 의약품의 혈중 노출을 증가시킬 수 있다. 병용하는 약물로 발생할 수 있는 이상반응을 모니터링하여 용량을 조절한다.

② 그 외: 부프로피온, 로지글리타존, S-와파린 (각각 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9의 탐색 기질)의 약동학은 이 약 병용으로 인한 영향을 받지 않았다.

7. 임부 및 수유부, 소아에 대한 투여

1) 임부

이 약은 동물 실험자료에 근거하여 태아 손상의 잠재성이 있으므로 임부 또는 효과적인 피임을 하지 않은 가임 여성에게 투여하면 안 된다 (‘10. 전문가를 위한 정보, 4) 전임상 안전성 정보’ 항 참조).

랫트의 생식 및 성장 독성 연구 결과 태아 또는 새끼의 평균 체중 감소, 평균 태반 무게 증가, 유산 및 사망 등이 나타났다 (‘10. 전문가를 위한 정보, 4) 전임상 안전성 정보’ 항 참조).

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

사람에 대해 이 약이 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 관찰되었으며 이 영향이 콜레스테롤 농도가 자연적으로 증가해야 하는 임신 후기에 미치는 경우 위해성의 우려가 있다 (‘10. 전문가를 위한 정보, 1) 약리작용’ 항 참조).

임부를 대상으로 한 이 약의 적절한 대조 임상시험 경험은 없다.

2) 수유부

이 약은 수유 중인 환자에게 투여하면 안 되며 ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조) 이는 록사두스타트가 동물의 모유를 통해 분비되고 체중 증가를 감소시키며, 치료 중인 모체의 새끼 랫트의 사망 사건이 관찰된 바 있기 때문이다 ('10. 전문가를 위한 정보, 4) 전임상 안전성 정보' 항 참조).

수유 받은 영아에서 이 약의 이상반응이 나타날 가능성 때문에, 이 약 치료 중에는 수유를 하면 안 된다.

록사두스타트가 사람의 모유로도 분비되는지는 알려지지 않았다.

3) 소아

만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다.

8. 과량 투여 시의 처치

1) 건강한 시험대상자에서 록사두스타트 5 mg/kg (최대 510 mg)을 단회 투여했을 때 일시적 심박수 증가, 경증~중등도의 근골격계 통증이나 두통, 부비동 빈맥 등의 빈도 증가 및 흔하지 않게 저혈압 등과 관련이 있었으며 모두 중대한 수준은 아니었다.

2) 이 약의 과량 투여는 Hb 농도를 목표치보다 더 높일 수 있으며, 임상적으로 지시된 사항에 따라 이 약의 중지 또는 감량 및 정맥 절개술 등으로 대처해야 한다. 이 약은 투석으로 효과적으로 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기되어야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

저산소증 유도 인자 (Hypoxia inducible factor, HIF)는 적혈구 형성에 관여하는 유전자 발현을 조절하는 전사 인자이다. 저산소증에 대한 적응 반응에서 적혈구 생성을 증가시키기 위해 HIF 경로의 활성화가 중요하다. 록사두스타트는 HIF를 표적으로 하여 정상 산소 상태에서 분해시키는 HIF-프롤린 히드록시화 효소 (HIF-PH)를 가역적으로 저해함으로써 저산소증에 대한 인체의 자연적인 대응과 유사한 반응을 유도한다.

록사두스타트는 HIF-PH 저해를 통해, 혈장 중 내인성 에리스로포이에틴 농도의 증가, 철 수송 단백의 조절과 헵시딘 감소 등 조직적인 적혈구 형성 반응을 활성화시킨다. 이에 따라 철의 생체이용률이 개선되고, 헤모글로빈 생성 및 적혈구의 양이 증가한다.

헤모글로빈

이 약은 만성 신장 질환 때문에 빈혈이 있는 환자에서 Hb 농도의 증가 및 유지 효과를 나타낸다. 이 약은 기존 ESA 요법에서 전환하는 환자의 Hb 농도를 유지시킨다.

에리스로포이에틴

이 약은 용량 의존적으로 혈장 내인성 에리스로포이에틴 농도를 증가시키며, 투여 후 8～12시간에서 최고 농도에 도달한다.

헵시딘과 혈청 철 표지자

헵시딘은 철 대사의 조절 단백으로서 염증 반응 중에 증가하며, 철의 생체 이용률 저하 및 이에 따른 불충분한 적혈구 생성의 한 원인이 된다. 임상 연구 자료는 일관적으로 이 약이 헵시딘을 감소시켜 철의 이용률, 흡수율 및 생체이용률을 개선하며, 주기적으로 정맥 주입을 통한 철 공급을 하지 않고도 유효성을 나타냄을 입증하였다.

투석 중 및 투석 중이지 않은 만성 신장 질환 환자에게서 이 약은 헵시딘을 감소시켜 철의 유동성 증가를 유도하며, 이는 시간에 따른 철의 이용 상태 변화를 알아보기 위해 평가되었던 페리틴의 감소, 혈청 철의 증가 및 안정적인 트랜스페린 포화도 수치 등으로 확인되었다. 투석 중이지 않은 만성 신장 질환 환자에게 이 약을 투여했을 때 적혈구 수혈, 철 또는 ESA 정맥 주입 등의 구제 요법이 필요했던 사례는 감소되었고 기저 철 공급 상태와 관계 없이 Hb 농도가 증가되었다. 투석 중인 만성 신장 질환 환자에게 이 약을 투여했을 때 정맥 주입을 통한 철 보충의 필요가 감소되었고 철의 정기적 공급을 하지 않고도 유효성이 나타났다.

심장 전기 생리학 및 심박수

건강한 시험대상자에서 치료 용량 범위인 2.75 mg/kg 및 과량인 5 mg/kg (최대 510 mg)의 록사두스타트 단회 투여 후 QT를 면밀히 검사한 연구에서 QTc 간격 연장이 보이지 않았다. 동일하게 QT를 면밀히 검사한 연구에서 위약 투여군 결과로 보정한 심박수는 이 약 2.75 mg/kg 투여 8～12 시간 뒤 분당 9～10회 증가, 5 mg/kg 투여 6～12 시간 뒤 분당 15～18회 증가하는 것으로 나타났다.

혈압

이 약은 혈압에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않으며, 이 약은 기존 고혈압을 악화시키거나 고혈압으로 인한 응급 사건을 증가시키지 않는다.

콜레스테롤

건강한 시험대상자, 투석 중이거나 투석 중이 아닌 만성 신장 질환 환자에서 이 약 투여 시 평균 혈청 저밀도 지질 단백질 (low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 농도의 감소가 관찰되었다. 투석 중 및 투석 중이 아닌 환자에 대한 이 약의 임상 연구에서 이 약 투여는 또한 평균 총 콜레스테롤, 고밀도 지질 단백질 (high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 및 중성지방 농도를 (공복 아닌 경우)의 기저 대비 감소시켰다. 이 약으로 인해 평균 HDL 콜레스테롤 농도가 낮아졌음에도 불구하고 LDL 대 HDL 비율은 개선되었다.

2) 약동학적 정보

록사두스타트의 혈장 노출 (시간-혈장 약물농도 곡선 하 면적 [AUC] 및 최고 혈장 농도 [Cmax])은 권장 치료 용량 범위 내에서 투여 용량에 비례한다. 주 3 회 요법에서 록사두스타트 혈장 농도는 최소한의 축적으로 1 주일 내 (3 회 용량) 항정 상태에 도달된다. 록사두스타트의 약동학은 시간에 따라 변화하지 않는다.

① 흡수: Cmax는 공복 상태에서 일반적으로 투여 후 2 시간 만에 관찰된다. 이 약은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여할 수 있다. 유제품을 포함하는 고칼로리 고지방 아침 식사와 함께 이 약을 투여했을 때 공복 상태와 비교하여 록사두스타트의 Cmax가 25 % 감소했지만 AUC는 달라지지 않았다 (용법·용량 참조).

② 분포: 록사두스타트는 사람의 혈장 단백에 결합하는 비율이 높고 (약 99%), 주로 알부민에 결합한다.

③ 대사: 록사두스타트는 주로 CYP2C8와 UGT1A9 매개로 (in vitro 시험) 주로 히드록시-록사두스타트와 록사두스타트-O-글루쿠로니드로 대사된다. 건강한 시험대상자의 경우 사람의 혈장 내에서 순환되는 성분은 주로 록사두스타트의 미변화체였으며, 검출 가능한 대사체는 약물 관련 노출 전체의 10%를 넘지 않았고 사람에게서만 특이적으로 나타나는 대사체는 관찰되지 않았다.

록사두스타트의 겉보기 총 체내 청소율 (CL/F)은 투석 중이지 않은 만성 신장 질환 환자에서 시간 당 1.1L, 투석 중인 만성 신장 질환 환자에서 시간 당 1.4L였다. 투여용량의 3.0～4.6%가 투석으로 제거되었다.

④ 제거: 록사두스타트의 평균 유효 반감기 (t1/2)는 만성 신장 질환 환자에서 약 15 시간이며 주요 제거 경로는 대사이다.

건강한 시험대상자에게 방사성 표지 된 록사두스타트를 경구 투여했을 때, 방사능의 평균 회수율은 96 % (대변 50 %, 소변 46 %)이었다. 소변에서 용량 대비 약 3 %가 원래 형태로 배설되었고 대변에서 약 28 %의 복용량이 원래 형태로 배설되었다.

⑤ 특수 집단: 만성 신장 질환으로 인한 빈혈 환자에서 록사두스타트의 약동학은 연령, 성별, 인종, 체중, 신장 기능 (추정 사구체 여과율) 또는 투석 여부에 따라 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

소아: 이 약은 소아 집단에서 평가된 적이 없다.

혈액 투석: 투석 의존 환자에서 혈액 투석 후 1 시간 또는 투석 시작 2 시간 전에 록사두스타트를 1 또는 2 mg/kg으로 단회 투여할 때 약동학적 파라미터에서 현저한 차이가 관찰되지 않았다. 투석이 록사두스타트의 청소율에 임상적으로 관련된 변화를 일으키지 않으므로, 이 약은 투석 전후에 투여 할 수 있다.

간 장애: 록사두스타트 100mg 단회 투여 후, 간 기능과 신 기능이 정상인 시험대상자 대비 신 기능은 정상이지만 중등도 간장애 (Child-Pugh Class B)가 있는 시험대상자에서 록사두스타트의 평균 AUC는 23 % 높고 평균 Cmax는 16 % 낮았다. 건강한 시험대상자 (0.8%) 대비 중등도 간장애 시험대상자 (1.1%)에서 단백 결합을 하지 않은 록사두스타트 분율이 증가하면서 비-결합 노출 분율의 평균이 현저히 증가 (70%)하였다. 중증 간장애 (Child-Pugh Class C)의 시험대상자에서는 록사두스타트의 약동학이 연구되지 않았다.

⑥ In vitro 약물 상호작용 평가 : In vitro에서, 록사두스타트는 CYP2C8 및 UGT1A9 효소뿐만 아니라 유방암 저항성 단백질 (BCRP), 유기 음이온 수송 폴리펩티드 (OATP) 1B1, 유기 음이온 수송체 (OAT) 1 및 OAT3에 대한 기질로서, CYP2C8, BCRP, OATP1B1 및 OAT3을 저해하는 약물이다. 록사두스타트는 임상적 관련이 있는 농도 범위의 in vitro 실험에서 다른 CYP 대사 효소 또는 수송체의 저해를 나타내지 않았다.

3) 임상시험 정보

① 투석 중이지 않은 만성 신장 질환이 있는 빈혈 환자에서의 유효성

투석 중이지 않은 성인 만성 신장 질환 환자로서 Hb 농도 스크리닝 결과 10g/dL 미만인 경우에 대해 이 약 치료의 안전성과 유효성이 3건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험 (ANDES, OLYMPUS, ALPS)에서 평가되었다.

ANDES 연구에서, 922명의 환자가 시험에 참여하여 이 약 (616명) 또는 위약 (306명)을 최대 4년 동안 투여받았다. 이 약 투여군으로 무작위 배정된 환자 중 다수 (490명)는 주3회 용법이었고, 주2회 용법이 63명, 주1회 용법이 63명이었다. 이 약의 시작 용량 (70 mg 또는 100 mg)은 단계별 중량-기반 용량 계획에 의해 설정되었다. Hb 농도 ≥11 g/dL 와 기저 대비 증가 ≥1 g/dL에 도달하면 환자는 빈혈 치료의 유지 단계로 들어가고 용량 변경 알고리즘에 따라 투여용량을 조절 받았다. 4주마다 용량 조절을 할 수 있었으며 예외적으로 적혈구 생성이 과도한 경우는 어느 시점에서든 용량 조절이 가능했다 (‘용법용량’ 항 참조). 52주 동안 이 약의 평균 주당 투여용량은 223 mg이었다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (43%)보다 위약 투여군 (68%)이 더 높았다.

OLYMPUS 연구에서, 2761명의 환자가 시험에 참여하여 이 약 (1384명) 또는 위약 (1377명)을 최대 4년 동안 투여받았다. 모든 환자에게 시작 용량은 1회 70 mg이었고 주 3회 용법이었다. 이후 Hb 농도를 11±1 g/dL 로 유지하도록 용량 변경 알고리즘에 따라 투여용량이 조절되었다 (‘용법용량’ 항 참조). 52주차까지 4주마다, 그 후로는 8주마다 용량 조절을 할 수 있었으며 예외적으로 적혈구 생성이 과도한 경우는 어느 시점에서든 용량 조절이 가능했다. 치료 기간 전체에 걸쳐 주3회 용법으로 이 약이 투여되었으며 예외적으로 주3회 기준 1회 투여용량이 20 mg 미만이 되어야 하는 환자는 투여 빈도를 20 mg 주2회 또는 주1회로 줄일 수 있

었다. 연구 기간 중 이 약의 평균 주당 투여용량은 208 mg이었다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (36%)보다 위약 투여군 (58%)이 더 높았다.

ALPS 연구에서, 594명의 환자가 시험에 참여하여 이 약 (391명) 또는 위약 (203명)을 최대 2년 동안 투여받았다. 이 약 투여군으로 무작위 배정된 환자 중 다수 (294명)가 주3회 용법이었고 임상시험 프로토콜 개정 전에 모집된 환자 중 주2회 용법 (50명) 또는 주1회 용법 (47명)인 환자는 주3회 용법으로 전환되었다. 이 약의 시작 용량 (70 mg 또는 100 mg)은 단계별 중량-기반 용량 계획에 의해 설정되었다. Hb 농도 ≥11 g/dL와 기저 대비 증가 ≥1 g/dL에 도달하면 환자는 빈혈 치료의 유지 단계로 들어가고 Hb 농도를 10～12g/dL 범위에서 유지하도록 용량 변경 알고리즘에 따라 투여용량을 조절 받았다 ('용법·용량' 항 참조). 4주마다 용량 조절을 할 수 있었다. 치료 기간 전체에 걸쳐 주3회 용법으로 이 약이 투여되었다. 연구 기간 중 이 약의 평균 주당 투여용량은 251 mg이었다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (37%)보다 위약 투여군 (56%)이 더 높았다.

투석 중이지 않은 만성 신장 질환 빈혈 환자에 대한 3건의 임상시험 전체에서 기저 인구통계학적 및 질환 특성은 일반적으로 치료군 간 균형적이었다. 표 2는 이 임상시험에 등록한 환자의 전반적인 인구통계학적 및 질환 특성을 요약한 것이다.

표 2 투석 중이지 않은 시험 대상자의 기저 인구통계학적 및 질환 특성 (Intent-to-treat)

		ANDES (922명)	OLYMPUS (2761명)	ALPS (594명*)
평균 연령 (세; 최소연령, 최고연령)		65 (22, 94)	62 (18, 100)	61 (20, 90)
성별 (%)	남성 여성	41% 59%	42% 58%	45% 55%
인종 (%)	백인 아시아인 흑인 또는 아프리카계 미국인	31% 50% 11%	45% 39% 8%	87% 2% 2%
민족 (%)	히스패닉	27%	25%	평가되지 않음
지역 (%)	미국 미국 외	33% 67%	25% 75%	0% 100%
평균 체중 (kg)		71.3	70.2	74.8
평균 헤모글로빈 농도 (g/dL)		9.1	9.1	9.1
평균 eGFR (mL/min/1.73m^2)		22.2	19.8	16.7
기저 eGFR < 15 mL/min/1.73m^2 미만인 환자 (%)		31%	43%	57%
기저 hsCRP(고-감도 C-반응 단백질)가 정상상한치를 초과하는 환자 (%)		26%	30%†	36%
철이 충분한 기저 상태 (%)		59%	58%	53%
당뇨병 (제1형과 제2형) 환자의 비율 (%)		65%	58%	35%§
유력한 만성 신장 질환 원인 (%)	당뇨병성 신장병증 고혈압성 신장병증	57% 43%	45% 15%	30% 29%

* 안전성 분석 집단 (safety analysis set)

† 기저 hsCRP 측정치가 기록된 환자 1470명 중 정상상한치를 초과한 환자는 436명이었다.

‡ 철이 충분한 상태는 ANDES와 ALPS 연구에서 페리틴 ≥100 ng/mL이면서 트랜스페린 포화도 (TSAT) ≥20%로 정의되었고, OLYMPUS 연구에서 페리틴 >100 mcg/L이면서 TSAT >20%로 정의되었다.

§ 제2형 당뇨병 환자만 있음.

비-투석 환자 대상 임상시험 3건 모두에서 이 약은 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균에 대한 일차 평가변수에서 위약 대비 우월성을 입증하였다. 비-투석 환자 대상 연구의 통합 분석에서 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균의 위약 대비 이 약의 차이는 1.72g/dL (95% 신뢰구간 [CI]: 1.65, 1.79; p<0.001)이었다. 위약 대비 이 약의 기저 대비 Hb 농도 변화 평균은 연령, 성별, 인종, 철이 충분한 기저 상태, 당뇨병 병력, 기저 hsCRP 농도, Hb 농도, eGFR 등 대부분의 사전 정의된 하위군에 걸쳐 일관되게 나타났다. 이 약의 평균 주당 투여용량이 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었으며, 안정적 투여용량으로 Hb 농도에 대한 이 약의 효과가 4년까지 유지되었다.

표 3 투석 중이지 않은 환자 대상으로 이 약을 투여한 위약 대조 임상시험 결과

	ANDES		OLYMPUS		ALPS	
	이 약 (616명)	위약 (306명)	이 약 (1384명)	위약 (1377명)	이 약 (391명)	위약 (203명)
기저 Hb 농도 평균 (g/dL)	9.10	9.09	9.13	9.12	9.08	9.10
28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균 (보정 평균) ‖	2.02	0.17	1.75	0.40	1.99	0.30
위약과의 차이 (95% CI)*	1.85† (1.74, 1.97)		1.35‡ (1.27, 1.43)		1.69‡ (1.52, 1.86)	
구제 요법이 요구된 환자의 비율 (%) §, ß	9%¶	29%¶	18%	42%	17%¶	46%¶
록사두스타트/위약 위험비 (95% CI)	0.19† (0.14, 0.28)		0.26‡ (0.23, 0.31)		0.24‡ (0.17, 0.33)	
기저 hsCRP가 정상상한치를 초과한 환자들에서 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균 (보정 평균)	N=156¶ 2.05	N=81¶ 0.14	N=227‖ 1.75	N=209‖ 0.62	N=143¶ 1.92	N=67¶ 0.02
위약과의 차이 (95% CI)*	1.90† (1.66, 2.14)		1.13‡ (0.91, 1.35)		1.9 (1.42, 2.38)	
12주에서 28주에 걸친 LDL 기저 대비 LDL 콜레스테롤 (mg/dL) 변화 평균 (보정 평균) ¶,#,Þ	-18.41	-1.15	-14.58	-0.70	-25.14	1.97
위약과의 차이 (95% CI)*	-17.26†		-13.88‡		-27.11‡	

[illegible]	[illegible] (-20.65, -13.87)	[illegible] (-16.37, -11.39)	[illegible] (-32.10, -22.04)

* 치료 효과 차이의 최소제곱 평균

† p<0.0001 (대조군 대비 치료군)

‡ p<0.001 (대조군 대비 치료군)

‖ Intent-to-treat (ITT)

§ 구제 요법: 적혈구 수혈, ESA 또는 철 정맥 주입 모두 가능. ANDES 연구는 치료 첫 52주간; OLYMPUS 연구는 치료 기간 전체; ALPS 연구는 2년의 치료기간.

¶ 전체 분석 집단 (Full Analysis Set; FAS)은 1회 이상 연구 약물을 투여받고 1회 이상 투약 후 Hb 농도를 측정한 모든 무작위 배정 환자로 구성되었다.

OLYMPUS 연구의 경우 기저~24주까지.

Þ ALPS 연구에서 LDL 측정치는 보정 인자 38.67을 적용하여 mmol/L단위에서 mg/dL단위로 변환되었다.

ß OLYMPUS 연구에서 평가변수는 OT+28의 안전성 평가 기간동안 평가되었다. ALPS 연구에서 평가변수는 유효성 평가 기간(첫 복용일부터 마지막 복용일 또는 마지막 치료 방문일 중 더 빠른 날짜로부터 7일까지) 동안 평가되었다.

Hb 농도 10g/dL 이상이었던 전체 기간/시험 대상자의 비율

ANDES 연구에서 28주에서 36주에 걸쳐 평균 Hb 농도가 10g/dL 이상이었던 환자의 비율은 위약 투여군 (18%)에 비해 이 약 투여군 (77%)에서 통계적으로 현저히 높았다. 군간 오즈 비는 15 (95% CI: 11.8, 22.2; p<0.0001) 였다.

OLYMPUS 연구에서 28주에서 52주에 걸쳐 평균 Hb 농도가 10g/dL 이상이었던 환자의 비율은 위약 투여군 (33%)에 비해 이 약 투여군 (82%)에서 통계적으로 현저히 높았다. 군간 차이는 50% (95% CI: 47%, 52%; p<0.001) 였다.

적혈구 수혈

개별 투석 비의존 임상시험 및 투석 비의존 임상시험의 통합 분석에서, 적혈구 수혈이 요구되었던 경우는 위약 투여군과 비교하여 록사두스타트를 투여받았던 환자군이 통계적 및 임상적으로 유의하게 적었다 (표 4 참조).

표 4 투석 중이지 않은 환자 대상으로 이 약을 투여한 위약 대조 임상시험에서 적혈구 수혈이 요구되었던 경우

	ANDES		OLYMPUS		ALPS*	
	이 약	위약	이 약	위약	이 약	위약
첫 52주동안 1회 이상의 적혈구 수혈을 받은 환자의 비율 (%)†	6%	15%	13%	23%	9%	19%
위험감소 (위약 대비 이 약)	74%		63%		66%	
HR (95% CI)	0.26 (0.17, 0.41)		0.37 (0.30, 0.44)		0.34 (0.21, 0.55)	

* 이 연구에서는 사전 정의된 평가변수가 아니었으므로 후향적 분석으로 간주된다.

HR: 위험비, CI: 신뢰 구간

† ANDES 연구에서는 전체 분석 집단. OLYMPUS 연구에서 평가변수는 OT+28의 안전성 평가 기간동안 평가되었다. ALPS 연구에서 평가변수는 유효성 평가 기간(첫 복용일부터 마지막 복용일 또는 마지막 치료 방문일 중 더 빠른 날짜로부터 7일까지)동안 평가되었다.

투석 비의존 임상시험의 통합 분석에서 치료 첫 52간 적혈구 수혈을 받은 환자의 비율은 록사두스타트 투여군과 위약 투여군이 각각 5%, 15%였다 (HR: 0.26, 95% CI 0.21, 0.32).

정맥 철 주입 및 ESA 구제 요법

OLYMPUS 연구에서, 이 약 투여군은 정맥 철 주입 (4%) 또는 ESA (5%) 요법을 받은 비율이 위약 투여군 (각각 8%, 24%)보다 낮았다. 이 약은 구제 요법으로써 정맥 철 주입이나 에리스로포이에틴 유사체를 투여받아야 할 위험을 위약 대비 각각 59%와 87% 감소시켰다.

ANDES 연구에서, 치료 첫 24주간 이 약 투여군은 정맥 철 주입 (1%) 또는 ESA (1%) 요법을 받은 비율이 위약 투여군 (각각 4%, 11%)보다 낮았다. 이 약은 구제 요법으로써 정맥 철 주입이나 에리스로포이에틴 유사체를 투여받아야 할 위험을 위약 대비 각각 72%와 96% 감소시켰다.

ALPS 연구에서, 이 약 투여군은 정맥 철 주입 (6%) 또는 ESA (5%) 요법을 받은 비율이 위약 투여군 (각각 9%, 32%)보다 낮았다. 이 약은 구제 요법으로써 정맥 철 주입이나 에리스로포이에틴 유사체를 투여받아야 할 위험을 위약 대비 각각 46%와 90% 감소시켰다.

eGFR의 기저 대비 감소

기저 eGFR이 15 mL/min/1.73m^2 이상인 비-투석 환자들에 대한 후향적 통합 분석에서 투석 개시 후 측정치를 제외하고 이 약 치료는 기저선으로부터의 52주 후 eGFR 감소를 위약 대비 1.6 mL/min/1.73m^2 늦췄다 ($p<0.01$).

환자 보고 성과

비-투석 환자들에 대한 통합 분석에서 만성 신장 질환 빈혈과 관련하여 빈혈의 정도에 따라 다양한 중증도로 나타나는 피로, 낮은 활력 및 쇠약 등의 증상을 수집하는 건강 상태 관련 삶의 질 영역에서 12주 후 위약 대비 이 약으로 인한 개선이 통계적으로 유의함을 나타냈다. SF-36 활력 부문 점수 ($p<0.001$), SF-36 신체 기능 부문 점수 ($p = 0.031$), FACT-AN 빈혈 부문 점수 (명목 $p<0.001$)에서 개선된 것이 확인되었다.

② 투석 중인 만성 신장 질환이 있는 빈혈 환자에서의 유효성

투석 중인 (투석 시작 및 안정 단계인 환자 포함) 성인 만성 신장 질환 환자에 대해 이 약 치료의 안전성과 유효성이 3건의 무작위 배정, 공개, 활성 대조 연구 (HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS)에서 평가되었다.

모든 투석 환자

HIMALAYAS 연구에서, 에리스로포이에틴 치료의 대상이 되며 무작위 배정 전 4개월 이내에 만성 신질환으로 인해 혈액투석 또는 복막투석을 시작한 1043명의 새로 시작한 투석 환자가 시험에 참여하여 이 약 (522명) 또는 에포에틴 알파 (521명)를 최대 3년 동안 투여받았다. 이 약의 시작 용량은 체중 분류에 따라 70 mg 또는 100 mg으로 주3회 용법이었다. 활성 대조군의 환자는 에포에틴 알파의 허가 사항에 따라 설정된 에포에틴 알파의 용법을 따랐다. 10～12 g/dL 이내의 Hb 농도에 도달하면 환자는 유지 단계에 들어가고 용량 변경 알고리즘에 따라 투여용량을 조절받았다 (‘용법·용량’ 항 참조). 4주마다 용량 조절을 할 수 있었으며 예외적으로 4주 동안 Hb 농도가 2g/dL를 초과하여 증가한 경우 어느 시점에서든 용량 조절이 가능했다. 치료 기간 전체에 걸쳐 주3회 용법으로 이 약이 투여되었으며 예외적으로 주3회 기준 1회 투여용량이 20 mg 미만이 되어야 하는 환자는 투여 빈도를 줄일 수 있었다. 연구 기간 중 평균 주당 투여용량은 이 약 260 mg, 에포에틴 알파 8989 IU였다. 양쪽 군 모두 조기에 치료를 중단한 환자의 비율이 41%였다.

ROCKIES 연구에서, ESA로 치료받은 적이 있거나 ESA 치료의 대상이 되며 혈액투석 또는 복막투석 중인 2106명의 투석 환자가 시험에 참여하여 이 약 (1051명) 또는 에포에틴 알파 (1055명)를 최대 4년 동안 투여받았다. 시험 참여 시점에 ESA로 치료받다가 이 약 투여군으로 무작위 배정된 환자에게 이 약의 시작 용량은 환자의 이전 평균 주/월별 ESA 용량과 기저 Hb 농도에 근거하여 전환표를 적용하여 결정되었고, ESA 치료를 받지 않던 환자에게 이 약의 시작 용량 (70 mg 또는 100 mg)은 단계별 중량-기반 용량 계획에 의해 설정되었다. 이후 Hb 농도를 11±1 g/dL 로 유지하도록 용량 변경 알고리즘에 따라 투여용량이 조절되었다 (‘용

법·용량' 항 참조). 4주마다 용량 조절을 할 수 있었으며 예외적으로 적혈구 생성이 과도한 경우는 어느 시점에서든 용량 조절이 가능했다. 치료 기간 전체에 걸쳐 주3회 용법으로 이 약이 투여되었으며 예외적으로 주3회 기준 1회 투여용량이 20 mg 미만이 되어야 하는 환자는 투여 빈도를 20 mg 주2회 또는 주1회로 줄일 수 있었다. 연구 기간 중 평균 주당 투여용량은 이 약 281 mg, 에포에틴 알파 8656 IU였다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (34%)에서 위약 투여군 (24%)보다 약간 더 높았다.

SIERRA 연구에서, 안정적 혈액투석 또는 복막투석 중이며 ESA 치료를 받던 741명의 미국 환자가 시험에 참여하여 이 약 (370명) 또는 에포에틴 알파 (371명)을 최대 3년 동안 투여받았다. 이 약의 시작용량은 무작위 배정 전 마지막 4주 또는 8주 (에포에틴 유사체 종류에 따라) 간의 평균 처방 용량으로부터 전환표를 적용하여 결정되었다. 에포에틴 알파는 혈액투석 환자의 경우 정맥, 복막투석 환자의 경우 피하를 통하여 주3회 투여되었다. 용량 변경 알고리즘을 적용하여 환자의 Hb 농도를 약 11 g/dL 로 유지하였다 ('용법·용량' 항 참조). 치료 기간 전체에 걸쳐 주3회 용법으로 이 약이 투여되었으며 예외적으로 주3회 기준 1회 투여용량이 20 mg 미만이 되어야 하는 환자는 투여 빈도를 줄일 수 있었다. 연구 기간 중 평균 주당 투여용량은 이 약 336 mg, 에포에틴 알파 11516 IU였다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (66%)에서 위약 투여군 (51%)보다 더 높았다.

상기 투석 의존 임상시험에 포함된 환자들의 구성은 무작위 배정 전 4개월보다 오랜 기간 투석을 받았던 안정적 투석 의존 (SDD) 환자가 61%, 무작위 배정 전 4개월 이하의 투석을 받았던 새로 시작한 투석 환자가 39%였다. SDD 환자 대부분 (92%)은 ESA 투여를 받고 있었다. 기저 ESA 용량은 보통 낮은 편이었고 (ESA 투여 환자의 83%가 에리스로포이에틴 [EPO] 등가량으로서 주당 150 IU/kg 이하), 기저 Hb 농도는 8.0g/dL 이상과 10.0g/dL 이상이 각각 전체 환자의 95%, 64%였다. 반면, 새로 시작한 투석 환자의 다수 (61%)는 기저 ESA 투여가 없었고 기저 Hb 농도가 보통 낮은 편이어서 8.0g/dL 미만과 10.0g 미만이 각각 전체 환자의 23.5%, 85%였다.

투석 중인 만성 신장 질환 빈혈 환자에 대한 3건의 임상시험 각각에서 기저 인구통계학적 및 질환 특성은 일반적으로 치료군 간 균형적이었다. 표 5는 이 임상시험에 등록한 환자의 전반적인 인구통계학적 및 질환 특성을 요약한 것이다.

표 5 투석 중인 시험 대상자의 기저 인구통계학적 및 질환 특성 (Intent-to-treat)

		HIMALAYAS (1043명)	ROCKIES (2106명)	SIERRAS (741명)
평균 연령 (세; 최소연령, 최고연령)		54 (18, 92)	54 (18, 94)	58 (22, 92)
성별 (%)	남성 여성	59% 41%	59% 41%	54% 46%
인종 (%)	백인 아시아인 흑인 또는 아프리카계 미국인	78% 9% 9%	57% 19% 15%	47% 5% 42%
민족 (%)	히스패닉	17%	26%	36%
지역 (%)	미국	24%	37%	100%

	미국 외	76%	63%	0%
평균 체중 (kg)		76.4	75.1	85.5
평균 헤모글로빈 농도 (g/dL)		8.4	10.0	10.3
기저 hsCRP가 정상상한치를 초과하는 환자 (%)		44%	42%*	49%
철이 충분한 기저 상태 (%)†		78%	평가되지 않음†	98%
평균 투석 기간 (년)		해당 없음	3.1	4.0
투석형태	혈액투석 복막투석	89% 11%	89% 11%	96% 4%
당뇨병 (제1형과 제2형) 환자의 비율 (%)		39%	43%	68%
유력한 만성 신장 질환 원인 (%)	당뇨병성 신장병증 고혈압성 신장병증	35% 34%	31% 18%	57% 56%

* 기저 hsCRP 측정치가 기록된 환자 1486명 중 정상상한치를 초과한 환자는 625명이었다.

† 철이 충분한 상태는 HIMALAYAS와 SIERRAS 연구에서 페리틴 ≥100 ng/mL이면서 트랜스페린 포화도 (TSAT) ≥20%로 정의되었다. ROCKIES 연구에서 철 상태에 대한 기저 자료는 수집되지 않았다; 요건에 따라 스크리닝 기간에서 모든 환자의 철이 충분해야 했다.

투석 환자 대상 임상시험 3건 모두에서 이 약은 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균에 대한 일차 평가변수에서 에포에틴 알파 대비 우월성을 입증하였다 (표 6 참조). 투석 환자 대상 연구의 통합 분석에서 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균의 에포에틴 알파 대비 이 약의 차이는 0.26g/dL (95% CI: 0.20, 0.33; p<0.0001)이었다. 에포에틴 알파 대비 이 약의 기저 대비 Hb 농도 변화 평균은 연령, 성별, 인종, 철이 충분한 기저 상태, 당뇨병 병력, 기저 hsCRP 농도, Hb 농도, eGFR 등 대부분의 사전 정의된 하위군에 걸쳐 일관되게 나타났다. 이 약의 평균 주당 투여용량이 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었으며, 안정적 투여 용량으로 Hb 농도에 대한 이 약의 효과가 4년까지 유지되었다.

표 6 투석 중인 환자 대상으로 이 약을 투여한 활성 대조 임상시험 결과

	HIMALAYAS		ROCKIES		SIERRAS	
	이 약 (522명)	위약 (521명)	이 약 (1051명)	위약 (1055명)	이 약 (370명)	위약 (371명)
기저 Hb 농도 평균 (g/dL)	8.43	8.46	10.01	10.04	10.30	10.31
28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균 (보정 평균)‖	2.38	2.20	0.77	0.68	0.28	-0.19
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)*	0.18† (0.08, 0.29)		0.09‡ (0.01, 0.18)		0.48§ (0.37, 0.59)	
월간 노출 당 월 평균 정맥 철 주입량 (mg)¶	59.08	63.99	58.71	91.37	17.07	37.02
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)*	4.38† (-20.71, 11.95)		해당 없음#		-20.14† (-33.84, -6.45)	

기저 hsCRP가 정상상한치를 초과한 환자들에서 Hb 농도 변화 평균[Þ] (보정 평균)	N=228 2.34	N=222 2.48	N=306 0.80	N=319 0.59	N=189 0.55	N=176 -0.14
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)[*]	0.02[ß] (-0.17, 0.22)		0.20[‡, ß] (0.04, 0.36)		0.69[§, ß] (0.50, 0.87)	
LDL 기저 대비 LDL 콜레스테롤 (mg/dL) 변화 평균 (보정 평균)[à]	-25.76	-7.42	-14.54	-1.76	-12.23	2.44
에포에틴 알파의 차이 (95% CI)[*]	-18.34[§] (-21.45, -15.23)		-12.79[†] (-15.08, -10.49)		-14.67[§] (-17.64, -11.70)	

[*] 치료 효과 차이의 최소제곱 평균

[†] p<0.001 (대조군 대비 치료군)

[‡] p<0.05 (대조군 대비 치료군)

[§] p<0.0001 (대조군 대비 치료군)

[‖] Intent-to-treat (ITT)

[¶] HIMALAYAS와 SIERRAS 연구 (FAS): 28주에서 52주에 걸친 정맥 철 주입, ROCKIES 연구: 36주에서 연구 종료까지의 정맥 철 주입

[#] 비모수 분석 (Wilcoxon's rank sum test)으로 수행되었으므로 해당없음.

[Þ] HIMALAYAS와 SIERRAS 연구: 18주에서 24에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균 (FAS), ROCKIES: 28주에서 52주에걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균(ITT)

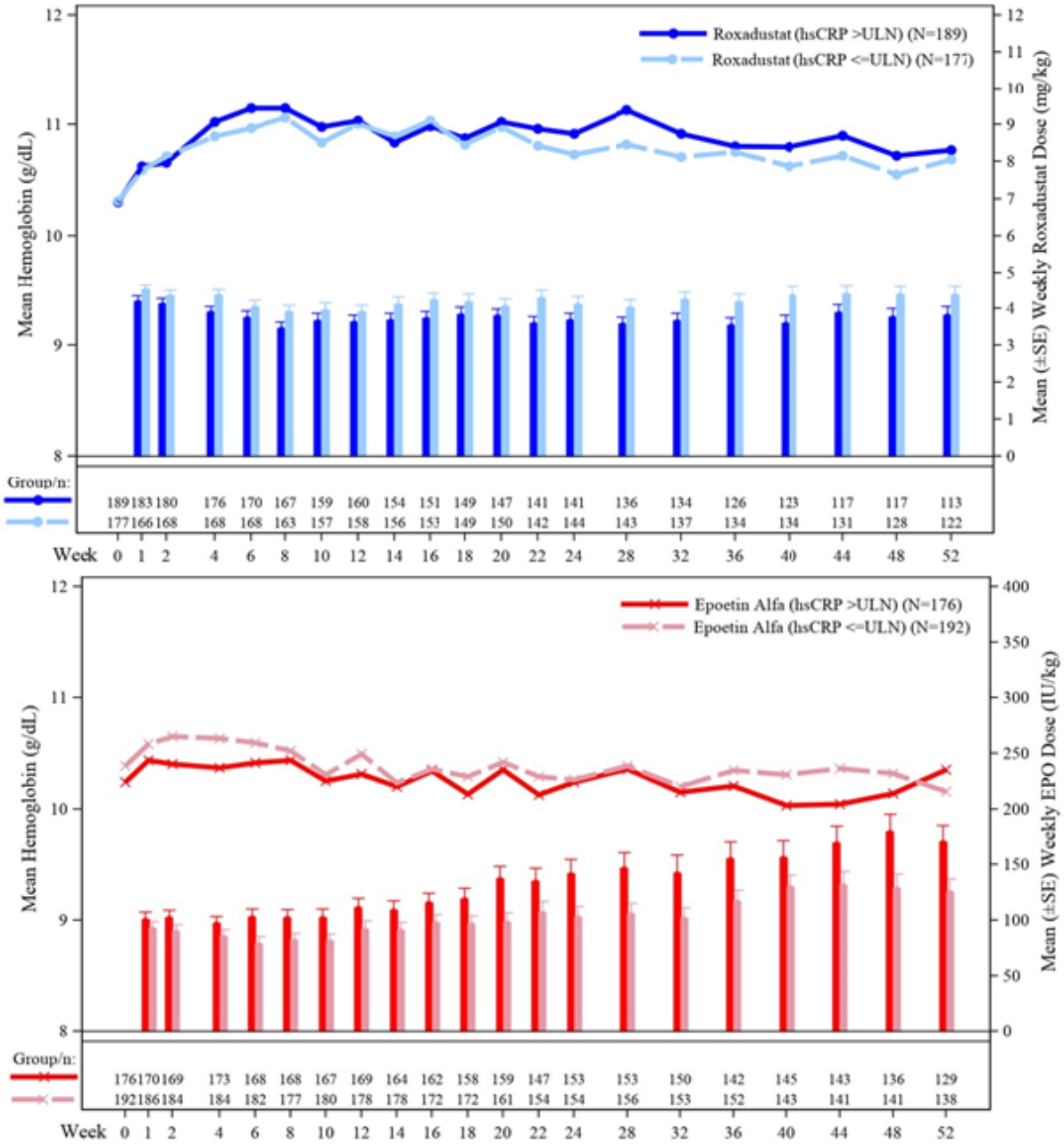
[ß] 기저 hsCRP가 정상상한치를 초과한 환자에서 이 약의 용량 및 관련 평균 Hb 농도는 시간의 흐름에 따라 상대적으로 안정적이었다. 평균 Hb 농도를 유지하기 위해 ESA 용량은 증량되어야 했다.

[à] HIMALAYAS 연구는 12주에서 24주에 걸친 기저 대비 변화 평균(FAS); SIERRAS 연구는 12주에서 28주에 걸친 기저 대비 변화 평균 (FAS); ROCIES 연구는 24주간의 기저 대비 변화 평균(ITT)

기저 염증이 있거나 (CRP 상승) 없는 경우 (CRP 정상) 투석 환자에서 시간에 따른 Hb 농도와 요구되는 투여 용량

미국 투석 환자들을 대상으로 한 SIERRAS 연구에서 이 약은 CRP 농도로 측정되는 기저 염증 상태와 관계없이 시간이 지남에 따라 안정적인 평균 투여용량으로 Hb 농도를 상승 및 유지시켰다 (참조). 이 약의 필요 용량은 염증의 영향을 받지 않았고 록사두스타트의 효과가 시간이 지나도 유지되어 평균 Hb 농도가 유지되었다.

그림 1 기저 고-감도 C-반응 단백질이 정상상한치를 초과하거나 (hsCRP > ULN) 정상상한치 이하인 경우 (hsCRP ≤ULN), 이 약 (위)과 에포에틴 알파 (아래)의 주당 평균 투여용량과 평균 Hb 농도 (SIERRAS 연구)



전체 분석 집단 (Full Analysis Set)

Hb 농도 10g/dL 이상이었던 전체 기간/시험 대상자의 비율

ROCKIES 연구에서 28주에서 52주에 걸쳐 평균 Hb 농도가 10g/dL 이상이었던 환자의 비율은 이 약 투여군이 에포에틴 알파 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (각각 79% 및 76%; 95% CI: 0, 5; p<0.05).

SIERRAS 연구에서 구제 요법 여부와 무관하게 28주에서 52주에 걸쳐 평균 Hb 농도가 10g/dL 이상이었던 환자의 비율은 이 약 투여군이 에포에틴 알파 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (각각 66% 및 59%; 95% CI: 0.9, 14.3).

적혈구 수혈이 필요했던 환자의 비율

첫 52주동안 1회 이상 적혈구 수혈이 요구되었던 환자의 비율은 ROCKIES 연구에서 에포에틴알파 투여군 13.2%, 이 약 투여군 9.8% ($p<0.001$), SIERRAS 연구에서 에포에틴 알파 투여군 21.1%, 이 약 투여군 12.5% ($p<0.05$), HIMALAYAS 연구에서 에포에틴 알파 투여군 6.4%, 이 약 투여군 7.3%였다. 투석 의존 환자 집단의 통합 분석에서 이 비율은 이 약 투여군과 에포에틴 알파 투여군 각각 9.5%, 12.8% ($p=0.046$) 였다.

헵시딘 농도

투석 의존 환자 집단의 통합 분석에서 기저 대비 24주에서 헵시딘 농도의 변화 평균은 이 약 투여군60.4 mcg/L (1326명), 에포에틴 알파 투여군 34.1 mcg/L (1361)명이었다. 치료 효과 차이의 최소제곱 평균은 23.7 mcg/L (95% CI: 32.60, 14.74; 명목 $p<0.0001$)으로 투석 중인 만성 신장 질환 환자에서 에포에틴 알파보다 이 약을 투여했을 때 혈청 헵시딘 농도가 낮아졌음이 입증되었다.

③ 새로 시작한 투석 환자

만성 신장 질환으로 인한 빈혈이 있는 새로 시작한 투석 환자 하위군 (1530명)은 HIMALAYAS 연구 환자의 거의 모두 (99.6%)와, ROCKIES 연구 (14.1%) 및 SIERRAS 연구 (9.6%)에서 해당되는 환자들로 구성되었다. 환자들은 이 약 (760명) 또는 에포에틴 알파 (770명)를 투여받았다. 연구 개시 시점 기준 평균 연령은 54세 (범위: 18~92세), 집단의 61%는 남성이었으며, 66%가 백인, 16%가 아시아인, 9%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고 히스패닉 민족으로 분류되는 환자가 22%였다. 기저 Hb 농도의 평균은 8.8g/dL, 평균 체중은 74.6kg이었다. 기저 상태에서 혈액투석 환자, hsCRP가 정상 상한치를 초과하는 환자, 철이 충분한 환자의 비율은 각각 89%, 38%, 79%였다. 기저 당뇨병 병력이 있는 환자는 42%였다. 유력한 만성 신장 질환의 병인으로는 당뇨병성 신장병증이 36%, 고혈압성 신장병증이 31%였다. 이 하위군에서 이 약 주3회 용법의 평균 주당 투여용량은 267 mg이었고 에포에틴 알파의 평균 주당 투여용량은 9257 IU였다. 치료를 조기에 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군 (34%)과 위약 투여군 (32%)이 유사했다.

새로 시작한 투석 환자의 통합 분석에서 이 약은 28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균에 대한 일차 평가변수에서 구제 요법 여부와 무관하게 에포에틴 알파 대비 우월성을 입증하였다 (표 7참조). 이 약의 평균 주당 투여 용량이 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었으며, 안정적 투여 용량으로 Hb 농도에 대한 이 약의 효과가 4년까지 유지되었다.

표 7 HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS 연구 중 새로 시작한 투석 환자에 대한 결과 통합 분석

	이 약 (760명)	에포에틴 알파 (770명)
기저 Hb 농도 평균 (g/dL)	8.82	8.86
28주에서 52주에 걸친 기저 대비 Hb 농도 변화 평균 (보정 평균)[#]	1.90	1.67
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)[*]	0.22[†] (0.05, 0.40)	
기저 hsCRP가 정상상한치를 초과한 환자들에서 Hb 농도 변화 평균[‡] (보정 평균)	N=284 1.93	N=295 1.66
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)[*]	0.27[§] (-0.04, 0.58)	
28주에서 52주에 걸친 월 평균 정맥 철 주입량 (월간 노출 당 mg)[‡]	53.57[¶]	70.22
12주에서 28주에 걸친 기저 대비 LDL 콜레스테롤 (mg/dL) 변화 평균[‡] (보정 평균)	-23.60	-6.10
에포에틴 알파와의 차이 (95% CI)[*]	-17.50[¶] (-22.22, -12.78)	

* 치료 효과 차이의 최소제곱 평균

[†] p=0.0130

[‡] 전체 분석 집단 (Full Analysis Set)

[§] p=0.0864

[¶] p<0.0001

[#] ITT: intent-to-treat

적혈구 수혈이 필요했던 환자의 비율

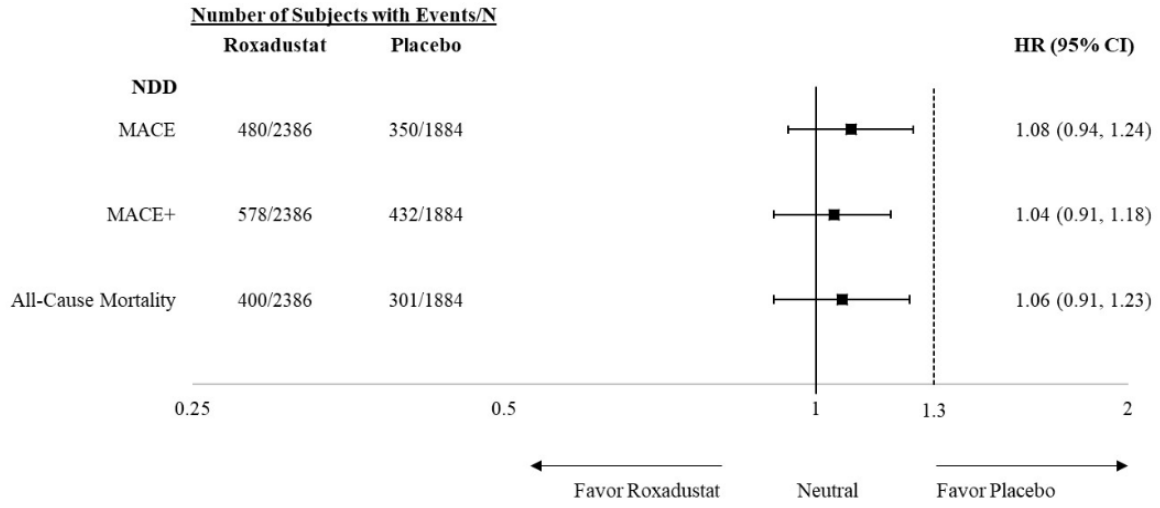
새로 시작한 투석 환자 하위군에서 적혈구 수혈을 받았던 환자의 비율은 양쪽 군 간에서 유사했다 (이 약 투여군 6.1%, 에포에틴 알파 투여군 6.7%).

④ 심혈관계 안전성

투석 중이지 않은 환자

투석 비-의존 환자들에 대한 이 약의 위약 대조, 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 3건의 통합 분석에 포함된 4270명 (intent-to-treat 분석 집단)의 환자에 대하여, 심혈관계 사건과 사망이 주요 이상 심혈관계 사건 (MACE -모든 원인의 사망, 심근경색, 뇌졸중), MACE+ (모든 원인의 사망, 심근경색, 뇌졸중, 입원을 필요로 하는 심부전, 입원을 필요로 하는 불안정 협심증), 모든 원인의 사망으로써 평가되었다. 이 약 또는 위약 투여군으로 무작위 배정된 비-투석 환자에 대해 이 약의 심혈관계 안전성 프로파일이 확립되었다. 이 약을 투여한 비-투석 환자에서 MACE, MACE+ 또는 모든 원인의 사망의 위험이 증가하지 않았다. MACE, MACE+ 및 모든 원인의 사망의 HR 추정치가 1.0에 가까웠고, 95% CI의 상한이 비열등성 참조 경계인 1.3보다 낮았다 (그림 2 참조).

그림 2 투석 중이지 않은 환자 대상 위약 대조 임상시험에서 확인된 심혈관계 안전성



HR: 위험비, CI: 신뢰구간, NDD: 투석 비-의존

* 기저 특성에 대해 보정하기 위해 연구 간 공통 층화 인자를 사용한 분석 방법

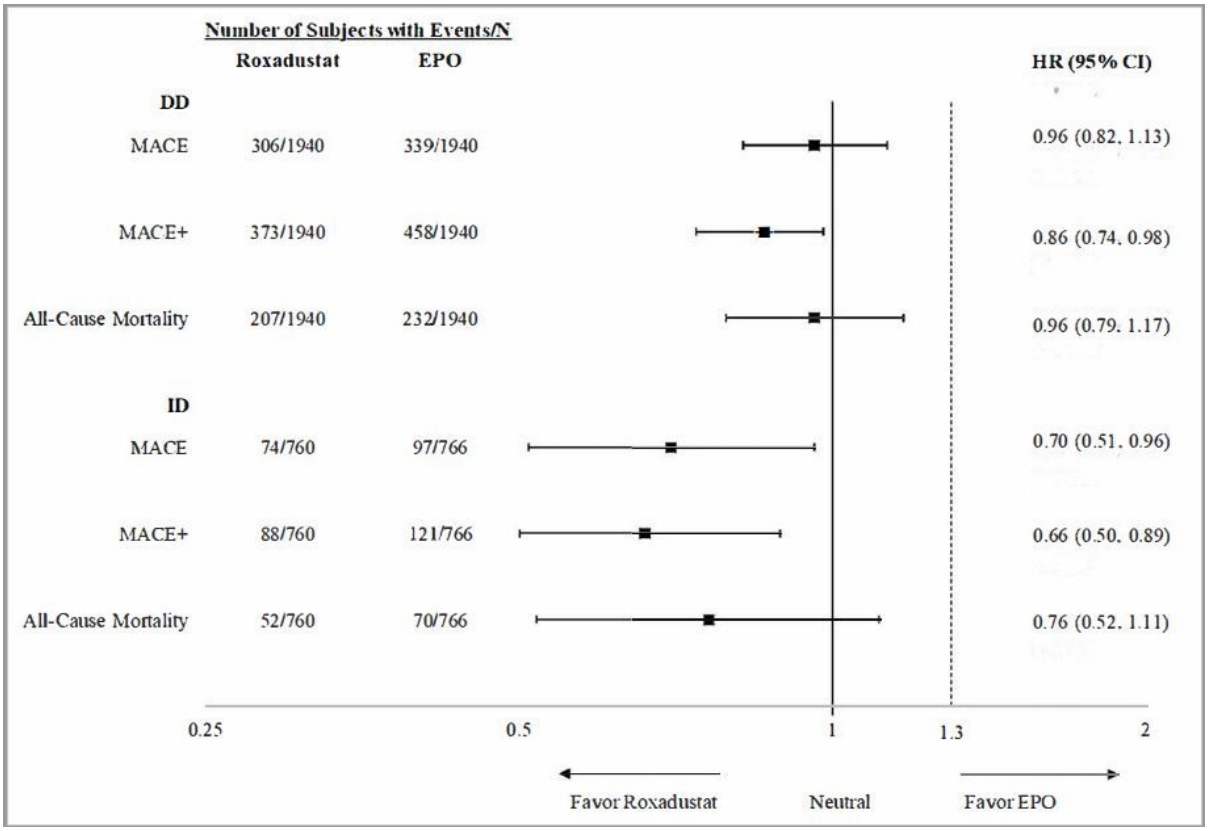
투석-의존 환자

투석 의존 환자 (안정 및 새로 시작한 투석 환자를 포함) 대상의 에포에틴 알파를 활성 대조약으로 한 이 약의 활성 대조, 무작위 배정, 공개 임상시험 3건으로 전반적인 투석 환자 안전성 통합 분석을 구성하였으며 이에 포함된 3880명 (투여 중 + 7일 분석 집단)의 환자에 대하여 심혈관계와 사망이 MACE, MACE+, 모든 원인의 사망으로써 평가되었다. 투석 환자 집단 전반에 대한 에포에틴 알파 대비 이 약의 심혈관계 안전성 프로파일이 확립되었다. 이 약 투여군은 에포에틴 알파 투여군보다 MACE+, MACE 및 모든 원인의 사망 위험이 증가하지 않았다. MACE, MACE+ 및 모든 원인의 사망의 HR 추정치가 1.0에 가까웠고, 95% CI의 상한이 비열등성 참조 경계인 1.3보다 낮았다.

새로 시작한 투석 환자 하위군에 대해 에포에틴 알파 대비 이 약의 심혈관계 안전성 프로파일이 확립되었다. 새로 시작한 투석 환자 중 이 약 투여군은 에포에틴 알파 투여군보다 MACE, MACE+, 또는 모든 원인의 사

망 위험이 증가하지 않았다. MACE, MACE+ 및 모든 원인의 사망의 HR 추정치가 1.0보다 낮았고, 95% CI의 상한이 비열등성 참조 경계인 1.3보다 낮았다 (그림 3 참조).

그림 3 투석 중인 환자 대상 활성 대조 임상시험에서 나타난 심혈관계 안전성



HR: 위험비, CI: 신뢰구간, DD: 투석 의존, ID: 새로 시작한 투석

* 기저 특성에 대해 보정하기 위해 연구 간 공통 층화 인자를 사용한 분석 방법

4) 전임상 안전성 정보

① 발암원성, 돌연변이원성, 생식능장애

2년간의 발암원성 연구에서 록사두스타트는 어떤 용량에서도 마우스나 랫드를 대상으로 종양을 유발하지 않았다. 마우스에는 15, 30, 60 mg/kg으로 주3회 경구투여되었으며, 랫트에는 2.5, 5, 10 mg/kg으로 주3회 경구투여되었다. 마우스와 랫트에 대해 평가된 최대용량에 따른 노출은 MHRD에 따른 인체 노출의 약 2배에 해당하였다.

록사두스타트는 in vitro Ames 돌연변이원성 검사, 사람의 말초 혈액 림프구에서의 in vitro 염색체 이상 검사, 마우스에 최대 500 mg/kg을 투여한 in vivo 미소핵 검사에서 음성을 나타냈다.

동물 연구에서 발암원성이나 돌연변이원성의 조짐은 없었으며 이는 록사두스타트가 사람에게 유전독성을 나타내지 않을 것임을 시사한다.

랫트를 대상으로 한 생식능 및 초기 배아 발달 연구에서, 수컷의 생식능은 록사두스타트 투여량 최대 30 mg/kg 또는 MRHD 4배에 해당하는 노출에 영향을 받지 않았다. 같은 용량에서 암컷의 발정주기, 교미 및 생식능에 미치는 영향이 없었으나, 성장할 수 없는 배아의 수와 이식 후 손실이 대조군 동물에 비해 증가되었다. 모체의 임신에 이상 영향을 주지 않는 용량은 15 mg/kg 또는 MRHD에 따른 사람 노출의 약 2배였다.

② 동물 독성학 및 약리학

랫트의 배아 발달 연구에서, 모체 독성 (음식 섭취 감소와 체중 감소)이 록사두스타트 투여량 30 mg/kg 또는 MRHD에 따른 인체 노출의 약 4배에서 나타났다. 같은 용량으로 태아 체중 감소 및 태반 무게 증가가 동반되었다. 모체 및 발달에 이상 영향이 없는 일일 투여 용량은 15 mg/kg으로 MRHD에 따른 인체 노출의 약 4배에 해당한다.

토끼에게 MRHD에 따른 인체 노출의 약 3배에 해당하는 최대 일일 100 mg/kg을 투여했을 때 배아/태아 발달에 대한 이상 영향은 없었다. 그러나, 일일 35mg/kg 이상 (MRHD에 따른 인체 노출과 거의 동등) 투여했을 때 모체의 체중 증가가 줄고, 체중이 감소하며 유산의 발생이 증가했다. 임신한 토끼에 대해 모체에 이상 영향이 없는 용량은 일일 15 mg/kg으로 MRHD에 따른 인체 노출보다 낮다.

출산 전후의 랫트 대상 연구에서, 모체에 임신 후 7일부터 출산 후 20일까지 일일 5, 10, 20 mg/kg의 록사두스타트를 투여하였다. 모체 투여용량이 10 mg/kg (MRHD에 따른 인체 노출의 약 2배)일 때, 새끼의 체중 증가가 용량 의존적으로 유의미하게 줄어들었고 이와 관련된 이유기 이전의 새끼 사망이 있었다. 5 mg/kg 이상의 용량 (MRHD에 따른 인체 노출과 거의 동등)에서 용량 의존적으로 새끼의 체중 증가가 줄고 발달 지연이 동반되었다. 이 영향은 교차-양육 연구 결과 새끼의 수유를 통한 록사두스타트 노출과 연관되었다.

심혈관 안전성 약리학 연구에 따르면 원숭이에게 록사두스타트 100 mg/kg을 단회 투여한 후 (MRHD 노출의 7배 이상) 심박수가 증가한 것으로 나타났다. 랫트 대상의 추가적인 안전성 약리학 연구에서 30 mg/kg 용량 (MRHD 노출의 약 6배)의 록사두스타트가 총 말초 저항을 감소시켰고 반사적 심박수 증가가 뒤따랐다. 원숭이의 hERG나 심전도에는 영향이 없었다.

건강한 동물을 대상으로 한 반복 투여 독성 연구에서 과도한 약리학적 작용에 의한 과량의 적혈구 생성이 관찰되었다. 랫트에서 15 mg/kg 용량 (MRHD에 따른 인체 노출의 약 2배) 적혈구 수가 많고 헤마토크릿 수치가 높아 (>68%) 심장 판막에서의 조직의 울혈 및 혈전 생성과 관련이 있었고 이는 혈전 색전성 사건으로 이어졌다. 최대 30 mg/kg (MRHD에 따른 인체 노출과 거의 동등)을 투여받고 독성이 나타나지 않은 원숭이 중에서도 적혈구 생성 증가가 관찰되었다. 독성 연구에서 동물에게 투여된 것보다 훨씬 낮은 Hb 농도 수준에서 제어 및 관리되도록 용법용량이 설정되었으므로, 환자에게 임상적으로 투여하는 중 적혈구 수와 헤마토크릿 수치가 높아지는 상황은 거의 발생하지 않을 것으로 보인다 (‘용법·용량’ 항 참조).