

[전문의약품]

레블로질® 주(루스파터셉트)

[원료약품 및 그 분량]

레블로질® 주 25mg(루스파터셉트)

1 바이알 중

유효성분 : 루스파터셉트(별규) ..... 25.0 mg

(숙주:CHO-DUKX B11 cell line, 벡터 : pAID4 ACE-536)

안정제 : 폴리소르베이트 80(USP) ..... 0.10 mg

첨가제 : 시트르산수화물, 시트르산삼나트륨이수화물, 백당, 염산, 수산화나트륨

레블로질® 주 75mg(루스파터셉트)

1 바이알 중

유효성분 : 루스파터셉트(별규) ..... 75.0 mg

(숙주:CHO-DUKX B11 cell line, 벡터 : pAID4 ACE-536)

안정제 : 폴리소르베이트 80(USP) ..... 0.30 mg

첨가제 : 시트르산수화물, 시트르산삼나트륨이수화물, 백당, 염산, 수산화나트륨

[성상]

백색 내지 미백색의 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로서, 용액으로 조제시 투명 내지 약간 불투명한 액체이며 불용성 이물이 없다.

[사용기한] 제조일로부터 60 개월

[저장방법] 밀봉용기, 냉장보관(2~8°C)

[포장단위]

레블로질 주 25mg(루스파터셉트) : 1 바이알/상자(바이알(25mg))

레블로질 주 75mg(루스파터셉트) : 1 바이알/상자(바이알(75mg))

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.

※ 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 02)3404-1300 으로 연락하십시오.

※ 부작용 발생 시 한국 의약품안전관리원(<https://karp.drugsafe.or.kr>)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, 아일랜드
제조사 (원료의약품)	Biogen Inc.	5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709, 미국
제조사 (완제의약품(충전))	Patheon Italia S.p.A.	Viale G.B. Stucchi 110, Monza, 20900, 이탈리아
제조사 (2 차포장 및 라벨)	Enestia Belgium NV	Klöcknerstraat 1, Hamont-Achel, 3930, 벨기에
수입자	(유)한국비엠에스 제약	서울특별시 강남구 테헤란로 504 해성 1 빌딩 12 층

개정연월일 : 2024 년 10 월 10 일

## 효능효과

1. 이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료
2. 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 다음의 성인 빈혈 환자의 치료
  - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS) 또는
  - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T)
3. 수혈 의존성 및 수혈 비의존성 성인 베타지중해빈혈 환자의 빈혈 치료

## 용법용량

이 약을 이용한 치료는 혈액질환의 치료에 숙달한 의사가 개시해야 한다.

각각의 이 약 투여에 앞서 환자의 혈색소(Hb) 농도를 평가해야 한다. 투여 전에 적혈구수혈을 시행한 경우에는 투여량을 정하기 위해 수혈 전 혈색소(Hb) 수치를 사용해야 한다.

이 약은 권장 시작 용량으로 1.0mg/kg을 3주마다 1회 피하투여한다.

### 골수형성이상증후군

권장 목표 혈색소(Hb) 농도 범위는 10 g/dL ~ 12 g/dL이다. 불충분한 반응을 보인 경우의 용량 증량이 아래 제공되어 있다.

표 1: 불충분한 반응을 보인 경우 용량 증량

1 mg/kg으로 투여한 경우	용량 증량
최소 연속 2회 1.0 mg/kg으로 투여한 이후에도, 환자가: 적혈구(RBC) 수혈을 받아야 하거나, 혈색소(Hb) 농도가 10 g/dL 이상에 도달하지 못하고 혈색소(Hb) 증가가 1 g/dL 미만이다.	용량을 1.33 mg/kg으로 증량해야 한다.
1.33 mg/kg으로 투여한 경우	용량 증량
최소 연속 2회 1.33 mg/kg으로 투여한 이후에도, 환자가: 적혈구(RBC) 수혈을 받아야 하거나, 혈색소(Hb) 농도가 10 g/dL 이상에 도달하지 못하고 혈색소(Hb) 증가가 1 g/dL 미만이다.	용량을 1.75 mg/kg으로 증량해야 한다.

용량 증량 간격은 최소한 6주 (2회 투여 기간) 이상이어야 하며 최대 용량인 3주마다 1.75mg/kg 을 넘지 않아야 한다. 투여 지연 직후에는 증량하지 않아야 한다. 투여 전 혈색소 농도가 9g/dL를 넘고 아직 수혈에 의존하는 환자의 경우 의사의 재량에 따라 용량 증량이 필요할 수 있으며, 동시 수혈로 혈색소가 목표 한계치를 넘어 증가할 위험을 배제할 수 없다.

환자가 반응(즉, 수혈 비의존)을 보이지 않게 되는 경우 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다(표2).

### 수혈 의존성 베타지중해빈혈

1.0mg/kg 시작 용량으로 2회 이상의 연속 투여(6주) 후에 적혈구 수혈 부담의 1/3 감소를 달성하지 못한 환자는 1.25mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 증량 용량은 최대 용량인 3주마다 1.25mg/kg 을 넘지 않아야 한다.

환자에서 치료반응이 소실되는 경우(처음에는 반응을 보였다가 적혈구 수혈 부담이 다시 증가하는 경우) 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다(표3).

### 수혈 비의존성 베타지중해빈혈

환자가 동일한 용량 수준으로(수혈을 하지 않고, 즉 마지막 수혈이후 최소 3 주) 2 회 이상의 연속 투여(6 주) 후에 투여 전 혈색소(Hb) 증가량이 베이스라인 대비 1 g/dL 이상을 달성하거나 유지하지 못한 환자는 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다(표 3). 증가 용량은 최대 용량인 3 주마다 1.25 mg/kg을 넘지 않아야 한다.

다음 용량 수준으로의 증량

현재 용량에 기반한 다음 용량 증량 수준은 아래에 제시되어 있다.

표 2: 골수형성이상증후군(MDS)에 대한 다음 용량 수준으로의 증량

현재 용량	용량 증량
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1.75 mg/kg

표 3: 베타지중해빈혈에 대한 다음 용량 수준으로의 증량

현재 용량	용량 증량
0.6 mg/kg*	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.25 mg/kg

\*수혈 비의존성 베타지중해빈혈에만 해당함.

용량 감량 및 투여 지연

3주 이내에 혈색소 증가량이 수혈 없이 이전 용량에서의 혈색소(Hb) 수치 대비 2g/dL를 초과하는 경우 이 약 용량은 한 단계 용량 수준만큼 감량해야 한다(표4, 표5 참조).

수혈 없이 적어도 3주 동안 혈색소가 12g/dL 이상인 경우 11.0g/dL 이하가 될 때까지 투여를 지연해야 한다. 동시에 이전 용량에서의 혈색소(Hb) 수치 대비 혈색소가 빠르게 증가했다면(3주 이내의 혈색소 증가량이 수혈 없이 2g/dL를 초과) 투여 지연 후에 한 단계 아래로 용량 감량을 고려해야 한다.

0.8mg/kg 미만(골수형성이상증후군 또는 수혈 의존성 베타지중해빈혈의 경우) 그리고 0.6 mg/kg 미만 (수혈 비의존성 베타지중해빈혈의 경우)으로 용량을 감량하지 않아야 한다.

이 약으로 치료하는 동안의 용량 감량 수준은 아래에 제시되어 있다.

표 4: 골수형성이상증후군에 대한 용량 감량

현재 용량	용량 감량
1.75mg/kg	1.33mg/kg

1.33mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg

표 5: 베타지중해빈혈에 대한 용량 감량

현재 용량	용량 감량
1.25mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg
0.8 mg/kg	0.6 mg/kg*

\*수혈 비의존성 베타지중해빈혈에만 해당함.

이상반응에 기인한 투여 변경

루스파터셉트 치료 관련 이상반응에 대한 투여 일시 중지 또는 감량 지침이 표 6에 약술되어 있다.

표 6: 투여 변경 지침

치료 관련 이상반응*	투여 지침
2 등급 고혈압을 포함하는 2 등급 이상반응	치료를 일시 중지한다. 이상반응이 개선되거나 기저치를 회복할 때 이전 용량으로 다시 시작한다.
3 등급 이상의 고혈압	치료를 일시 중지한다. 용량 감량 지침에 따라 일단 혈압이 조절되면 감량한 용량으로 다시 시작한다.
기타 지속적인 3 등급 이상의 이상반응	치료를 일시 중지한다. 용량 감량 지침에 따라 이상반응이 개선되거나 기저치를 회복할 때 이전 용량 또는 감량한 용량으로 다시 시작한다.
중대한 합병증을 유발하는 골수외 조혈 (EMH) 증괴	치료를 중단한다.

\*1 등급: 경증; 2 등급: 중등증; 3 등급: 중증; 및 4 등급: 생명을 위협

투여 누락

투여가 누락되었거나 치료계획보다 지연된 경우 환자는 가급적 빨리 이 약을 투여 받아야 하며, 처방 용량 그대로 투여 간격은 적어도 3주를 지켜 투여를 지속해야 한다.

치료반응 소실 환자

환자가 이 약에 대한 치료반응을 소실하는 경우 원인 인자(예: 출혈 사례)를 평가해야 한다. 혈액학적 반응 소실의 전형적인 원인을 배제할 수 있다면, 위에서 설명한 치료 중인 각각의 적응증에 따른 증량 기준으로 용량 증량을 고려해야 한다(표 2 , 표 3).

중단

치료반응 실패에 대한 다른 원인(예: 출혈, 수술, 기타 동반 질환)을 찾을 수 없음에도 최대 용량 수준으로 9주간 치료(3회 투여)한 후 수혈 부담이 감소하지 않거나(수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자의 경우), 수혈 없이 기저치 혈색소(Hb) 대비 증가하지 않거나(수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자의 경우), 기저치 혈색소(Hb) 대비 증가를 보이지 않는 경우를 포함하여 수혈 부담이 감소하지 않거나 (골수형성이상증후군 환자의 경우) 또는 받아들일 수 없는 독성이 발생하는 경우 언제라도 이 약을 중단해야 한다.

# 사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 주성분 또는 모든 부형제에 대한 과민성
- 2) 임신(‘5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여’항 참고)
- 3) 골수외 조혈(EMH) 종괴의 성장을 조절하기 위한 치료를 필요로 하는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈전색전증 사례(Thromboembolic events)

베타지중해빈혈 환자에서, 수혈 의존성 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험의 이중 눈가림 단계에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.6%(223명 중 8명)에서 그리고 수혈 비의존성 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험의 라벨공개 단계 중 0.7%(134명 중 1명)에서 혈전색전증 사례(TEE)가 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증(DVT), 문맥혈전증, 폐색전증, 허혈성 뇌졸중 및 표재성 혈전정맥염이 포함되었다(‘3. 약물이상반응’항 참고). 혈전색전증 사례를 나타낸 모든 환자는 비강이 절제된 상태였고 그 밖의 혈전색전증 사례 위험 인자가 적어도 한 가지 있었다(예: 혈소판증가증의 병력 또는 호르몬 대체 요법의 병용). 혈전색전증 사례의 발생은 혈색소 농도 상승과 상관관계가 없었다. 비강절제술을 받고 다른 혈전색전증 사례 위험인자를 가진 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트 치료의 잠재적인 유익성이 혈전색전증 사례의 잠재적 위험을 상회하는지 평가해야 한다. 위험이 더 높은 베타지중해빈혈 환자에게는 최신 임상치료지침에 따른 혈전 예방법을 고려해야 한다.

골수형성이상증후군 환자에서, 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.9%(335명 중 13명)에서 혈전색전증 사례가 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 환자의 1.2%(335명 중 4명)가 겪은 대뇌허혈 및 뇌혈관 사고가 포함되었다. 모든 혈전색전증 사례는 유의한 위험 인자(심방세동, 뇌졸중 또는 심부전 및 말초 혈관 질환)가 있는 환자에서 발생했고 혈색소 농도 상승, 혈소판 수준 또는 고혈압과 상관관계가 없었다.

2) 골수외 조혈 종괴(Extramedullary hematopoietic masses)

수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험과 장기 추적 연구에서 루스파터셉트로 치료받은 환자 중 3.2%(315명 중 10명)에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되었다. 골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박 증상은 루스파터셉트로 치료받은 환자의 1.9%(315명 중 6명)에서 발생하였다(‘3. 약물이상반응’항 참고).

수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료 받은 환자 중 6.3%(96명 중 6명)에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되었다. 골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박 증상은 루스파터셉트로 치료받은 환자의 1.0%(96명 중 1명)에서 발생하였다. 이 임상시험의 라벨 공개 단계 중, 2명의 추가 환자에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되어 총 134명 중 8명(6.0%)의 환자에서 관찰되었다(‘3. 약물이상반응’항 참고).

골수외 조혈 종괴 사례를 나타낸 환자는 치료 기간 동안 이러한 종괴의 악화나 합병증을 경험할 수 있다. 징후와 증상은 해부학적 위치에 따라 매우 다양할 수 있다. 환자는 치료 개시할 때와 치료 중에 골수외 조혈 종괴로 기인한 징후와 증상 또는 합병증을 관찰해야 하며, 임상 지침에 따라 치료해야 한다. 골수외 조혈 종괴로 인한 중대한 합병증이 생기는 경우 반드시 루스파터셉트 치료를 중단해야 한다.

3) 혈압 증가

골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈을 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이 평균 5mmHg 까지 증가하였다. 루스파터셉트로 치료받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 치료를 받고 첫 12개월 이내에 고혈압 발생률이 증가한 것으로 관찰되었다(‘3. 약물이상반응’항 참고).

치료는 혈압이 적절하게 조절되는 경우에만 시작해야 한다. 매 루스파터셉트 투여에 앞서 혈압을 모니터링해야 한다. 루스파터셉트 투여 용량을 조절해야 하거나 투여를 지연해야 할 수 있으며, 환자는 최신 임상치료지침에 따라 고혈압 치료를 받아야 한다(용법용량 표6참고). 고혈압이 지속되거나 기존 고혈압이 악화되는 경우 이 약 치료의 잠재적인 유익성을 재평가해야 한다.



#### 4) 외상성 골절

수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 0.4 % (223 명 중 1 명)에서 외상성 골절이 관찰되었다.

수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 8.3 % (96 명 중 8 명)에서 외상성 골절이 관찰되었다. 환자에게 외상성 골절 위험성에 대해 알려야 한다.

### 3. 약물이상반응

#### 안전성 프로파일 요약

#### 골수형성이상증후군

이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 피로, 설사, 오심, 무력증, 어지러움, 말초 부종 및 등허리 통증이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)에는 고혈압 사례 (12.5%), 실신 (3.6%), 호흡곤란 (2.7%), 피로(2.4%) 및 혈소판감소증 (2.4%)이 포함되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응(환자 중 적어도 1%)은 요로감염(1.8%), 호흡곤란 (1.5%) 및 등허리 통증(1.2%) 이었다.

무력증, 피로, 오심, 설사, 고혈압, 호흡곤란, 어지러움 및 두통은 치료 중 첫 3개월 동안 더욱 자주 발생하였다.

이상사례로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 가장 흔한 치료 중단 원인은 기저 골수형성이상증후군의 진행이었다.

투여 전 12.0 g/dL 이상의 혈색소(Hb) 수치로 인한 투여 지연이 루스파터셉트 치료 환자의 24.3 %에서 발생했다.

#### 수혈 의존성 베타지중해빈혈

이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 두통, 골 통증 및 관절통이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응은 고요산혈증이었다. 보고된 가장 중대한 이상반응에는 혈전색전증 사례인 심부정맥혈전증, 허혈성 뇌졸중, 문맥혈전증, 그리고 폐색전증이 포함되었다(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고).

골 통증, 무력증, 피로, 어지러움 및 두통은 치료 중 첫 3개월 동안 더욱 자주 발생하였다.

이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 2.6%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 관절통, 등허리 통증, 골 통증 및 두통이었다.

#### 수혈 비의존성 베타지중해빈혈

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15 %)은 골 통증, 두통, 관절통, 등허리 통증, 고혈압전단계(prehypertension) 및 고혈압이었다. 가장 흔하게 보고된 3 등급 이상이고 보고된 가장 중대한 이상반응(환자 중 적어도 2 %)은 외상성 골절이었다. 골수외 조혈(EMH) 증괴로 인한 척수 압박이 환자의 1 %에서 발생했다.

골 통증, 등허리 통증, 상기도 감염, 관절통, 두통 및 고혈압전단계는 치료 중 첫 3 개월 동안 더욱 자주 발생하였다.

약물이상반응 대부분은 중대하지 않았고 중단을 필요로 하지 않았다. 이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.1 %에서 발생하였다. 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 척수 압박, 골수외 조혈 및 관절통이었다.

#### 이상반응 일람표

골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 및 장기 추적 연구에서 관찰 및 보고되었던 각각의 이상반응에 대한 가장 높은 빈도가 아래 표 1에 나타나 있다. 이러한 이상반응은 신체 기관계 대분류 및 대표 용어별로 아래에 기재되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의되어 있다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상 1/100 미만), 드물게(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000 미만) 및 알 수 없음(입수된 자료로부터 빈도가 추정될 수 없다).

표 1. 4개의 핵심임상시험에서 골수형성이상증후군 및/또는 베타지중해빈혈에 대해 이 약으로 치료를 받은 환자의 약물이상반응(ADR)

기관계 대분류	대표 용어	골수형성이상증후군에 대한 빈도(모든 등급)	베타지중해빈혈에 대한 빈도(모든 등급)
감염 및 기생충 감염	기관지염	흔하게	흔하게 <sup>a</sup>
	요로감염	매우 흔하게	흔하게 <sup>a</sup>
	기도감염	흔하게	
	상기도감염	흔하게	매우 흔하게 <sup>a</sup>
	인플루엔자	흔하게	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애	골수외 조혈 <sup>VI</sup>	알 수 없음 <sup>VII</sup>	흔하게
	혈소판감소증	흔하게	
각종 면역계 장애	과민성 <sup>I, VI</sup>	흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애	고요산혈증	흔하게	흔하게
	탈수	흔하게	
	식욕 감소	흔하게	
	전해질 불균형 <sup>IX</sup>	매우 흔하게	
정신과적 장애	불면증	흔하게	매우 흔하게 <sup>b</sup>
	불안	흔하게	흔하게
	자극 과민성		흔하게
	혼돈 상태	흔하게	
각종 신경계 장애	어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
	두통	매우 흔하게	매우 흔하게
	편두통		흔하게 <sup>b</sup>
	실신 / 전실신	흔하게	흔하게 <sup>a</sup>
	척수 압박 <sup>VI</sup>		흔하게
귀 및 미로 장애	현훈 / 체위성 현훈	흔하게	흔하게 <sup>a</sup>
심장장애	심방세동	흔하게	
	심부전	흔하게	
각종 혈관 장애	고혈압 전단계		매우 흔하게 <sup>b</sup>
	고혈압 <sup>II, VI</sup>	매우 흔하게	매우 흔하게
	빈맥	흔하게	
	혈전색전증 사례 <sup>IV, VI</sup>	흔하게	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	매우 흔하게	
	비출혈	흔하게	흔하게 <sup>b</sup>

	호흡근관 <sup>viii</sup>	매우 흔하게	흔하게
각종 위장관 장애	복통	흔하게	매우 흔하게 <sup>b</sup>
	복부 불편감	흔하게	
	설사	매우 흔하게	매우 흔하게
	오심	매우 흔하게	매우 흔하게
피부 및 피하 조직 장애	다한증	흔하게	
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	매우 흔하게	매우 흔하게
	관절통 <sup>vi</sup>	흔하게	매우 흔하게
	골 통증 <sup>vi</sup>	흔하게	매우 흔하게
	근육통	흔하게	
	근육 약화	흔하게	
신장 및 요로 장애	단백뇨		흔하게 <sup>b</sup>
	알부민뇨		흔하게 <sup>b</sup>
	신장 손상 <sup>x</sup>	흔하게	
전신 장애 및 투여 부위 병태	비-심인성 가슴 통증	흔하게	
	인플루엔자-유사 질환	흔하게	
	피로	매우 흔하게	매우 흔하게 <sup>a</sup>
	무력증	매우 흔하게	매우 흔하게
	주사 부위 반응 <sup>iii,vi</sup>	흔하게	흔하게
	말초 부종	매우 흔하게	
임상검사	알라닌 아미노전달효소 증가	흔하게	흔하게 <sup>v</sup>
	아스파르테이트 아미노전달효소 증가	흔하게	매우 흔하게 <sup>v</sup>
	혈중 빌리루빈 증가	흔하게	매우 흔하게 <sup>v</sup>
	감마-글루타밀전달효소 증가	흔하게	
손상, 중독 및 시술 합병증	외상성 골절 <sup>vi</sup>		흔하게 <sup>b</sup>

4 건의 핵심 임상시험은 ACE-536-MDS-001(ESA-불응성 또는 불내성 골수형성이상증후군), ACE-536-MDS-002 (골수형성이상증후군), ACE-536-B-THAL-001 (수혈 의존성 베타지중해빈혈) 및 ACE-536-B-THAL-002 (수혈 비의존성 베타지중해빈혈)이다.

<sup>i</sup> 과민성에는 눈꺼풀 부종, 약물 과민성, 얼굴 종창, 안와주위 부종, 안면 부종, 혈관부종, 입술 종창, 약물 발진이 포함되어 있다.

<sup>ii</sup> 고혈압에는 본태성 고혈압, 고혈압 및 고혈압위기가 포함되어 있다.

<sup>iii</sup> 주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 종창 및 주사 부위 발진이 포함되어 있다.

IV 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증이 포함되어 있다.

V 빈도는 모든 등급의 실험실 수치에 기반한다.

VI 3. 특정 이상반응에 대한 설명 항을 참고한다.

VII 시판 이후에서만 보고됨.

VIII 호흡곤란은 ACE-536-MDS-002에 대한 운동성 호흡곤란이 포함되어 있다.

IX 전해질 불균형은 뼈, 칼슘, 마그네슘 및 인 대사 장애와 전해질 및 체액 균형 상태가 포함되어 있다.

X 약물이상반응은 유사한/분류된 용어를 포함한다.

a 수혈 의존성 베타지중해빈혈 시험 ACE-536-B-THAL-001에서 관찰된 약물이상반응.

b 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 시험 ACE-536-B-THAL-002에서 관찰된 약물이상반응.

특정 이상반응에 대한 설명

골 통증

골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 2.4 %에서 보고되었고 모든 사례는 1-2 등급이었다.

골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.7%(위약은 8.3%) 에서 보고 되었으며, 대부분의 사례(44례 중 41례)는 1~2등급이었으며 3례는 3등급이었다. 44례 중 1례는 중대했으며 1례는 치료 중단의 원인이 되었다. 골 통증은 4~6개월째(3.7%)와 비교하여 첫 3개월(16.6%)동안 가장 흔하였다.

골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 36.5 % (위약은 6.1 %)에서 보고 되었으며, 대부분의 사례(35례 중 32례)는 1-2 등급이었으며 3례는 3 등급이었다. 골 통증으로 인해 중단한 환자는 없었다.

관절통

관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 7.2 %에서 보고되었으며, 0.6 %가 3 등급 이상이었다.

관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.3%(위약은 11.9%) 에서 보고 되었으며, 2명의 환자(0.9%)에서 치료 중단의 원인이 되었다.

관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 29.2 % (위약은 14.3 %)에서 보고 되었으며, 대부분의 사례(28례 중 26례)는 1-2 등급이었고 2례는 3 등급이었다. 1명의 환자(1.0 %)에서 관절통은 치료 중단의 원인이 되었다.

고혈압

루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈 환자의 경우 위약을 투여받은 환자에서는 관찰되지 않은 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이 평균 5mmHg까지 증가하였다. 고혈압 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 12.5%(위약은 9.2%) 에서 보고되었다. 3 등급의 고혈압 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 335명 중 25명(7.5 %)에서 보고되었다(위약은 3.9 %).

고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.8%에서 보고되었다(위약은 2.0%). 루스파터셉트로 치료를 받은 환자에서 대부분의 사례(19례 중 16례)는 1-2등급이었고 3례는 3등급(3.1%)이었다(위약은 0.0%).

루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 첫 8-12개월 동안 시간이 지날수록 고혈압 발생률이 증가한 것으로 관찰되었다(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고).

고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 8.1%에서 보고되었다(위약은 2.8%).

3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 4명(1.8%)을 대상으로 보고되었다(위약은 0.0%).

#### 과민성

과민성 유형의 반응에는 눈꺼풀 부종, 약물 과민성, 얼굴 종창, 안와주위 부종, 안면 부종, 혈관부종, 입술 종창, 약물 발진이 포함되었다.

과민성 유형의 반응은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 4.6%에서 보고되었으며(위약은 2.6%), 모든 사례는 1-2등급이었다.

안면 부종은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.1% (위약은 0.0%)에서 발생했다.

과민성 유형의 반응은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 4.5%에서 보고되었으며(위약은 1.8%), 모든 사례는 1-2등급이었다. 환자 중 1명(0.4%)에서 치료 중단이 원인이 되었다.

#### 주사 부위 반응

주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 종창 및 주사 부위 발진이 포함되었다.

골수형성이상증후군 환자 중 3.6%에서 보고되었다.

수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 2.2%에서 보고되었으며(위약은 1.8%), 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 5.2%에서 보고되었으며(위약은 0.0%), 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

#### 혈전색전증 사례

혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증이 포함되었다.

혈전색전증 사례는 골수형성이상증후군 환자 중 3.9% (위약은 3.9%)에서 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 환자의 1.2%를 대상으로 한 대뇌허혈과 뇌혈관 사고가 포함되었다. 모든 혈전색전증 사례는 유의한 위험 인자(심방세동, 뇌졸중 또는 심부전, 및 말초 혈관 질환)가 있는 환자에서 발생했고 혈색소(Hb) 농도 상승, 혈소판 수준 또는 고혈압과 상관관계가 없었다.

혈전색전증 사례는 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.6%에서 발생하였다(위약은 0.9%).

혈전색전증 사례(표재성 혈전정맥염)는 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 대상 핵심 시험의 공개 단계 동안 환자의 0.7%에서 발생했다.

모든 혈전색전증 사례는 비장 절제를 받았고 그 밖의 위험 인자가 적어도 한 가지 있었던 환자에서 보고되었다. (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고)

#### 골수외 조혈 종괴

골수외 조혈 종괴는 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.2%(315명 중 10명)에서 발생하였다. 10명의 환자 중 5례는 1-2등급, 4례는 3등급, 1례는 4등급이었다. 3명의 환자는 골수외 조혈 종괴로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고).

골수외 조혈 종괴는 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 96 명 중 6 명 (6.3 %)에  
서 발생하였다(위약은 2.0 %). 대부분(6 레 중 5 레)은 2 등급이었고 1 레는 1 등급이었다. 1 명의 환자가 골수  
외 조혈 종괴로 인해 중단하였다. 시험의 공개라벨 부분 동안 2 명의 추가 환자에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되  
어 총 134 명 중 8 명(6.0 %)의 환자에서 관찰되었다. 대부분(8 레 중 7 레)은 1-2 등급이었고 표준 치료 지침  
으로 관리될 수 있었다. 환자 8 명 중 6 명에서, 사례 발생 이후 루스파터셉트가 투여를 지속했다(2. 다음 환자  
에는 신중히 투여할 것'항 참고).

골수외 조혈 종괴는 연장된 루스파터셉트 치료 이후에도 발생할 수 있다(즉, 96 주 이후).

#### 척수 압박

척수압박 또는 골수외 조혈 종괴로 인한 증상은 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중  
1.9%(315명 중 6명)에서 발생하였다(위약은 0.0%). 6명의 환자 중 4명의 환자는 3등급 이상의 척수 압박 증  
상으로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다.

골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박은 루스파터셉트를 투여 받고 골수외 조혈 종괴 이력이 있는 수혈 비의존성  
베타지중해빈혈 환자 96 명 중 1 명(1.0 %)에서 발생하였다(위약은 0.0 %). 이 환자는 4 등급의 척수 압박으  
로 인해 치료를 중단하였다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고).

#### 외상성 골절

외상성 골절은 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 1 명(0.4 %)에서 발생하였다(위약  
은 0.0 %).

외상성 골절은 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 8 명(8.3 %)에서 발생하였으며  
(위약은 2.0 %), 루스파터셉트로 치료 받은 환자 4 명(4.2 %) 및 위약을 투여 받은 환자 1 명(2.0 %)에 대해  
3 등급 이상의 사례가 보고되었다.

#### 면역원성

골수형성이상증후군을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부  
를 평가할 수 있었던 골수형성이상증후군 환자 395명의 분석을 통해 골수형성이상증후군 환자 36명(9.1%)  
이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에  
대한 중화 항체가 있었던 환자 18명(4.6%)이 포함되었다.

수혈 의존성 및 수혈 비의존성 베타지중해빈혈을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-  
루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 베타지중해빈혈 환자 380명의 분석을 통해 환자 7명(1.84%)이  
치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대  
한 중화 항체가 있었던 환자 5명(1.3%)이 포함되었다.

루스파터셉트의 혈청 농도는 항-루스파터셉트 항체가 있으면 감소하는 경향이 있었다. 항-루스파터셉트 항체  
가 있는 환자에서 보고된 중증 전신 과민성은 없었다. 과민성 유형 반응이나 주사 부위 반응과 항-루스파터셉트  
항체 존재 간 연관성은 없었다. 수혈 의존성 골수형성이상증후군 풀(pool)에서 치료 후 발생한 항-루스파터셉  
트 항체가 있는 환자는 항-루스파터셉트 항체가 없는 환자와 비교하여 중대한 치료 후 발생한 이상사례(항-루스  
파터셉트 항체 양성 환자에서 69.4 % [36 명 중 25 명] 대 항-루스파터셉트 항체 음성 환자에서 45.7 % [359  
명 중 164 명]) 또는 3 등급이나 4 등급의 치료 후 발생한 이상사례(항-루스파터셉트 항체 양성 환자에서 77.8  
% [36 명 중 28 명] 대 항-루스파터셉트 항체 음성 환자에서 56.8 % [359 명 중 204 명])를 보고할 가능성이  
더 높았다.

#### 기타 특수 집단

고리철적혈모구(Ring Sideroblast)가 없는 골수형성이상증후군 환자(RS-)

RS- 환자는 고리철적혈모구가 있는 환자(RS+)에 비해 용량 감량, 약물 중단, 중대한 이상사례 및 5 등급의 치  
료 후 발생 이상사례를 경험할 가능성이 더 높다. ACE 536-MDS-002 시험에서, RS- 환자는 두 치료군 모두에  
서 RS+ 환자에 비해 일부 이상사례의 발생률이 더 높은 것으로 나타났다. 루스파터셉트군에서 RS 하위군을 비  
교했을 때, RS- 하위군에서 무력증, 오심, 구토, 호흡곤란, 기침, 혈전색전증 사례, 알라닌 아미노전달효소 증  
가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 그리고 혈소판감소증이 더 자주 발생했다.

SF3B1 변이가 없는 상태의 골수형성이상증후군 환자

SF3B1 변이가 없는 상태의 환자는 SF3B1 돌연변이 상태의 환자에 비해 3 등급 또는 4 등급의 치료 후 발생한 이상사례, 중대한 이상사례, 5 등급의 치료 후 발생한 이상사례, 투여 일시 중지와 함께 약물 중단, 용량 감량으로 이어진 이상사례를 경험할 가능성이 더 높다. SF3B1 변이가 없는 루스파터셉트 하위군에서 3 % 이상 더 높은 빈도를 보이는 것으로 알려진 루스파터셉트 이상사례에는 구토, 호흡곤란, 및 고혈압이 포함되었다.

#### 4. 상호작용

이 약으로 실시된 공식적인 약물 상호작용 임상시험은 없다. 철 킬레이트 약제의 병용은 루스파터셉트의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

#### 5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

##### 가임 여성/여성에서의 피임법

가임 여성은 이 약으로 치료하는 동안, 그리고 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기에 앞서 가임 여성에 대한 임신 검사를 수행해야 한다.

##### 임신

여성이 임신하는 경우 이 약 치료를 시작하지 않아야 한다.

임신부를 대상으로 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타난 바 있다(‘13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보’항 참고). 이 약은 임신 중에는 금기이다. 환자가 임신하게 되는 경우 이 약 복용을 중단해야 한다.(‘1. 다음 환자에는 투여하지 말 것’항 참고)

##### 모유 수유

루스파터셉트나 이의 대사체가 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 루스파터셉트는 포유하는 랫드의 젖에서 발견되었다(‘13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보’항 참고). 신생아/영아에서 루스파터셉트의 알려지지 않은 부작용 때문에, 아이에 대한 모유 수유의 유익성 및 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하여 이 약으로 치료하는 동안, 그리고 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유를 중단할지 또는 이 약 치료를 중단할지 결정해야 한다.

##### 생식능력

사람에서 루스파터셉트가 생식능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물에서의 소견을 근거로 루스파터셉트는 여성의 생식능력을 손상시킬 수 있는 것으로 본다.

#### 6. 소아에 대한 투여

골수형성이상증후군의 적응증에 대해 소아 집단, 또는 베타지중해빈혈에서 연령이 6 세 미만인 소아 환자를 대상으로 이 약을 투여하는 것은 적절하지 않다. 베타지중해빈혈에서 6 세 이상 18 세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다. 비임상자료로 ‘13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보’항을 참고한다.

#### 7. 고령자에 대한 투여

이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다.

베타지중해빈혈을 대상으로 한 이 약의 임상시험에는 65세 미만 환자와 다르게 반응하는지 여부를 평가할 만큼 충분한 수의 65세 이상의 환자가 포함되지 않았다.

적혈구생성자극제(ESA) 치료경험이 없고 적혈구생성자극제(ESA)에 불응성이거나 불내성인 MDS에서 빈혈을 치료하기 위한 이 약의 임상시험에 75세 이상의 환자 169명(38.3%)를 포함한 65세 이상의 환자 356명(80.7%)이 포함되었다. 65세 이상 환자와 그 미만의 환자 사이에서 안전성 또는 효과의 차이는 보이지 않았다.

## 8. 간장애환자

총 빌리루빈(BIL)의 정상 상한치(ULN) 초과 및/또는 정상 상한치(ULN)의 3배 미만으로 증가한 알라닌 아미노 전달효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 수치를 보이는 환자에서 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 자료 부족으로 인해 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상이거나 간 손상이 CTCAE 3등급 이상인 환자에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다.

## 9. 신장애환자

경도 또는 중등도 신장애 환자(개별 추정 사구체 여과율[eGFR]이 30-89mL/min)에 대한 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 임상자료 부족으로 인해 중증 신장애 환자(개별 eGFR이 30mL/min 미만)에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다. 투여 시작 시점부터 신장애가 확인된 환자는 더 높은 노출을 보이는 것으로 관찰되었다. 따라서, 이러한 환자는 이상반응에 대해 면밀히 모니터링해야 하고 적절하게 용량을 조절해야 한다.

## 10. 과량투여시의 처치

루스파터셉트를 과량투여하면 목표치보다 높은 혈색소 수치까지 오를 수 있다. 과량투여된 경우에는 혈색소 수치가 11g/dL 이하로 내려올 때까지 루스파터셉트 투여를 연기해야 한다.

## 11. 적용상의 주의

### 투여 방법

### 피하 주사용

- 1) 조제 후, 이 약의 조제용액은 상완, 허벅지 또는 복부에 피하 주사해야 한다. 조제된 용액에서 환자에게 요구되는 총 투여 용량을 정확히 계산해야 하며, 단위 투여 약병(들)에서 주사기로 천천히 뽑아야 한다.
- 2) 주사 부위별 의약품의 최대 권고 용량은 1.2 mL이다. 1.2 mL 초과로 투여해야 하는 경우, 총 용량은 비슷한 용량 주사로 나누어 신체 반대편 부위의 동일한 해부학적 위치를 이용하여 여러 부위에 투여되어야 한다.
- 3) 여러 번 주사가 필요한 경우, 매번 피하주사마다 새로운 주사기와 바늘이 사용되어야 한다. 환자 1인 초과 용량을 한 약병으로부터 조제해 투여할 수 없다.
- 4) 이 약 조제용액이 조제 후 냉장 보관된다면, 실온에 도달하게 하기 위해 주사 15-30분 전에 냉장고에서 꺼내야 한다. 그러면 좀 더 편하게 주사할 수 있다.

투여 전 의약품의 조제에 대한 방법은 다음과 같다.

이 약은 투여에 앞서 조심스럽게 조제해야 한다. 세계 흔들어서는 안된다.

### 해당 제품의 조제

이 약은 사용 직전에 조제하는 동결건조 분말로 공급된다. 이 약을 조제할 때 주사용수(WFI)만을 사용해야 한다.

정확한 투여 용량을 조제하기 위해 이 제품이 담긴 약병은 적절한 수만큼 사용해야 한다. 정확한 용량으로 조제하기 위해 적절한 눈금이 있는 주사기를 사용해야 한다.

조제를 위해 다음의 단계를 따라야 한다:

- 1) 약병에서 유색 뚜껑을 제거하고 알코올 천으로 윗면을 닦는다.
- 2) 레블로질25mg 액상주사용 분말



동결건조 분말 쪽으로 흐름이 향하는 바늘과 함께 적절한 눈금이 있는 주사기로 약병에 주사용수 0.68mL를 가한 뒤 1분 동안 방치한다. 각각의 25mg 단회 투여 약병은 적어도 0.5mL의 루스파터셉트 50mg/mL를 전달할 것이다.

#### 레블로질75mg 액상주사용 분말

동결건조 분말 쪽으로 흐름이 향하는 바늘과 함께 적절한 눈금이 있는 주사기로 약병에 주사용수 1.6mL를 가한 뒤 1분 동안 방치한다. 각각의 75mg 단회투여 약병은 적어도 1.5mL의 루스파터셉트 50mg/mL를 전달할 것이다.

- 3) 조제에 사용한 바늘과 주사기를 폐기한다. 이들을 피하주사용으로 사용하지 않는다.
- 4) 30초 동안 원형을 그리며 약병을 서서히 빙글빙글 돌린다. 빙글빙글 돌리는 것을 멈추고 30초 동안 똑바로 놓인 상태로 약병을 방치한다.
- 5) 용액 내 녹지 않은 분말이 있는지 약병을 확인한다. 녹지 않은 분말이 관찰되는 경우 그 분말이 완전히 녹을 때까지 4단계를 반복한다.
- 6) 약병을 뒤집고 30초 동안 뒤집힌 상태로 서서히 빙글빙글 돌린다. 똑바로 놓인 상태로 약병을 돌려놓고 30초 동안 방치한다.
- 7) 약병 측면에 붙어 있는 약물이 완전히 용해되도록 6단계를 7회 더 반복한다.
- 8) 투여에 앞서 조제한 용액을 육안으로 확인한다. 제대로 섞인 경우 레블로질 조제용액은 무색 내지 약간 노란색을 띠 수 있으며, 투명하거나 약간 유백색으로서 불용성 이물질은 보이지 않는다. 완전히 녹지 않았거나 이물질이 관찰되는 경우 사용하지 않는다.
- 9) 해당 조제용액을 즉시 사용하지 않는 경우 보관 조건에 대해서는 '12. 보관 및 취급상의 주의사항'항을 참고한다.

사용하지 않은 모든 의약품이나 폐기물은 현지 요건에 따라 폐기해야 한다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고(2°C~8°C)에 보관한다. 냉동하지 않는다. 차광하기 위해 원래의 상자에 보관한다.

### 조제 후

원래 용기에 보관하는 경우 해당 조제 의약품은 실온(25°C 이하)에서 최장 8시간, 2°C~8°C에서 최장 24시간 동안 화학적 및 물리적인 사용 안정성을 보였다.

미생물학적 관점에서 해당 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 사용에 앞서 개봉 후 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이며 2°C~8°C에서 24시간을 넘지 않아야 한다.

해당 조제 용액을 냉동하지 않는다.

## 13. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용 정보

루스파터셉트는 적혈구 성숙 유도 물질로 특정 TGF-β 과 (superfamily)의 리간드에 선택적으로 결합하는 재조합 융합 단백질이다. 루스파터셉트는 특정 내인성 리간드 (예, GDF-11, activin B)에 결합하여 Smad2/3 신호를 저해하고, 골수에서 후기 적혈구 전구체 (적혈모구, normoblast)의 확장 및 분화를 유도해 적혈구를 성숙시켜 효율적인 적혈구생성을 회복시킨다. Smad2/3 신호는 비효율적인 적혈구생성을 특징으로 하는 골수형성이상증후군, 베타지중해빈혈 질환 모델 및 골수형성이상증후군 환자의 골수에서 비정상적으로 높다.

### 2) 약동학적 정보

흡수

건강한 지원자 및 환자에서 루스파터셉트는 피하 투여한 이후 천천히 흡수되며 모든 용량 수준에 걸쳐 보통 투여한 지 7일가량 후 혈청 내 Cmax가 관찰된다. 집단 약동학적(PK) 분석에 따르면 연구에 사용된 용량 범위 안에서 루스파터셉트의 혈청 내 흡수율은 선형적으로 증가하였다. 피하 주사 부위(상완, 허벅지 또는 복부)에 따라 흡수율은 유의하게 달라지지 않았다. 약물농도 곡선 하 면적(AUC)의 개인 간 변동성은 베타지중해빈혈 및 골수형성이상증후군 환자에서 37% 가량이였다.

## 분포

권장 용량에서 겔보기 분포용적의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 9.57L였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 7.26L였다. 이렇게 작은 분포용적을 통해 루스파터셉트는 세포외액에 주로 국한되어 분포하는 것을 나타냈으며, 이는 루스파터셉트의 분자량이 큰 것과 일맥상통한다.

## 생체 내 변환

루스파터셉트는 일반적인 단백질 분해 과정에 의해 아미노산으로 분해 대사 될 것으로 생각된다.

## 제거

루스파터셉트는 사구체 여과 크기 배제 한계치를 넘는 큰 분자량으로 인해 소변으로 배설되지는 않을 것으로 예상된다. 권장 용량으로 겔보기 총 청소율의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 0.47L/day였고 베타지중해빈혈의 경우 0.44L/day였다. 혈청에서의 반감기의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 14일가량이었고 베타지중해빈혈 환자의 경우 11일가량이였다.

## 선형성/비선형성

혈청 내 루스파터셉트의 Cmax 및 AUC 증가는 0.125mg/kg부터 1.75mg/kg까지 용량이 증가하는 것에 거의 비례한다. 루스파터셉트의 청소율은 용량 또는 시간과 무관하였다.

3주마다 투여하는 경우 루스파터셉트의 혈청 농도는 3회 투여한 후 항정상상태에 이르며 축적비는 1.5가량이다.

## 혈색소 반응

해당 시험에 앞서 8주 이내에 4단위 미만의 적혈구 수혈을 받았던 환자에서 혈색소는 치료 개시한 지 7일 이내에 증가했으며 이러한 증가는 루스파터셉트의 Cmax에 이르는 시간과 상관관계가 있었다. 가장 큰 평균 혈색소 증가는 첫 번째 투여한 후에 관찰되었으며 후속 투여 후에 부가적인 더 소규모의 증가가 관찰되었다. 혈색소 농도는 마지막 투여(0.6mg/kg 내지 1.75mg/kg)에서 6주째 내지 8주째가량에 베이스라인 시 수치로 복귀하였다.

적혈구생성자극제 (ESA) 불응성 또는 불내성 골수형성이상증후군 또는 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트에 대한 혈청 노출(AUC)이 증가하는 것은 더 큰 혈색소 증가와 연관되었다.

수혈 부담의 기저치가 24주 내 0에서 5 단위인 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트 혈청 노출 (시간-평균 AUC)이 증가할수록 혈색소(Hb) 상승 (1 g/dL 이상 또는 1.5 g/dL 이상) 달성 가능성이 커졌고, 혈색소(Hb) 상승 지속 기간도 길어졌다. 혈색소(Hb) 생산에 미치는 최대 자극 효과의 50 %를 달성하는 루스파터셉트 혈청 농도는 7.6 µg/mL인 것으로 추정되었다.

## 특수집단

### 고령자

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 18세부터 95세까지의 범위에 이르는 연령의 환자가 포함되었으며 중앙값 나이는 골수형성이상증후군 환자의 경우 72세였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 33세였다. 골수형성이상증후군 환자 (65세 미만, 65-74세, 그리고 75세 이상), 또는 베타지중해빈혈 환자 (18- 71세) 연령군 전반에서 임상적으로 유의한 AUC 또는 청소율의 차이는 발견되지 않았다.

### 간장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 간기능장애에 대한 미국 국립암연구소(National Cancer Institute) 기준으로 정의한 정상 간기능(BIL, ALT, 및 AST가 정상 상한치 이하인 경우, N=373), 경증 간장애(BIL이 정상 상한치의 1배 내지 1.5배를 초과하고 ALT 또는 AST가 정상 상한치 초과인 경우, N=216), 중등증 간장애(BIL이 정상 상한치의 1.5배 내지 3배를 초과하고 모든 ALT 또는 AST인 경우, N=189) 또는 중증 간장애(BIL이 정상 상한치의 3배를 초과하고 모든 ALT 또는 AST인 경우, N=74) 환자가 포함되었다. 간기능 범주, 간 효소 상승

(ALT 또는 AST, 정상 상한치의 3배까지) 및 총 빌 상승(4~246 $\mu$ mol/L)이 루스파터셉트의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 간기능군 전반에서 임상적으로 유의한 평균 항정상태 Cmax 및 AUC의 차이는 발견되지 않았다. 간 효소(ALT 또는 AST)가 정상 상한치의 3배 이상인 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다. 간경화(Child-Pugh 분류 A, B 및 C) 환자에 대한 PK 시험은 수행되지 않아서 가용한 자료가 없다.

### 신장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 신장 질환에서의 식이 조절 공식(Modification of Diet in Renal

Disease[MDRD])을 기준으로 정상 신기능(개별 eGFR이 90mL/min 이상, N=471), 경도 신장애(개별 eGFR이 60에서 89mL/min, N=278) 또는 중등도 신장애(개별 eGFR이 30에서 59mL/min, N=93) 환자가 포함되었다. 루스파터셉트의 항정상태 혈청 노출(AUC)은 정상 신기능 환자보다 경도 내지 중등도 신장애 환자에서 24 % 내지 41 % 더 높았다. 중등 신장애(개별 eGFR이 30mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다.

### 그 밖의 내인성 인자

다음의 집단 특성은 루스파터셉트의 AUC 또는 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다: 성별 및 인종(아시아인 대 백인).

다음의 기저 질환 특성은 루스파터셉트의 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 혈청 적혈구형성 인자 농도(2.4-2920 U/L), 적혈구 수혈 부담(0-43 단위/24주), 골수형성이상증후군 고리철적혈모구, 베타지중해빈혈 유전형( $\beta^0/\beta^0$  대 non- $\beta^0/\beta^0$ ) 및 비장 절제.

루스파터셉트의 분포용적 및 청소율은 체중(33-124 kg)이 증가함에 따라 증가하였기 때문에 체중에 따라 용량을 정해야 한다.

### 3) 임상시험 정보

#### 골수형성이상증후군

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은, 적혈구 수혈을 필요로 하는 적혈구생성자극제(ESA) 치료 경험이 없는 환자(내인성 혈청 적혈구형성인자[sEPO] 농도가 500 U/L 미만임)에서 IPSS-R 기준에 따라 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군으로 인한 빈혈 환자 또는 고리철적혈모구와 혈소판증가증이 있는 골수형성이상/골수증식 신생물(MDS/MPN RS-T)이 있는 환자를 대상으로 에포에틴 알파 대비 루스파터셉트를 비교한 3상 다기관, 무작위배정, 공개, 대조 시험 COMMANDS (ACE-536-MDS-002)를 통해 평가하였다. 적합성을 위해 환자는 무작위배정 직전에 최소 8 주 동안 8 주당 2에서 6 단위의 적혈구(RBC)를 필요로 한 것으로 확인되었다. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 환자는 해당 임상시험에서 제외되었다.

환자는 환자가 수용할 수 없는 독성을 경험하거나, 동의를 철회 또는 치료 중단 기준에 해당하지 않는 이상 적어도 24 주 동안 치료를 받았다. 임상적 유의성(기저치 대비 수혈 부담이 8 주에 2 pRBC 단위 이상 감소한 경우)을 보이고 질환이 진행되지 않은 경우 24 주 이후에도 치료를 계속하였다. 이러한 평가 결과에 근거하여 환자는 치료를 중단하고 치료 후 추적 기간을 시작하거나 상기 기준에 계속해서 부합되거나 또는 환자가 수용할 수 없는 독성을 경험하고, 동의를 철회 또는 치료 중단 기준에 해당할 때까지 계속해서 라벨 공개 치료(루스파터셉트 또는 에포에틴 알파)를 받았다.

환자 총 363 명이 루스파터셉트(N=182) 또는 에포에틴 알파(N=181)를 각각 3주마다 1.0 mg/kg 또는 매주 450 U/kg으로 피하주사로 투여 받기 위해 무작위 배정되었다. 무작위배정은 베이스라인 시 적혈구(RBC) 수혈 부담, 고리철적혈모구(RS) 상태, 및 내인성 혈청 적혈구형성인자(sEPO) 농도에 따라 층화되었다. 루스파터셉트의 경우 두 단계 용량 수준 증량이 허용되었다(1.33 mg/kg까지 및 1.75 mg/kg까지). 이상반응으로 인해 투여가 보류되거나 이후 감량될 수 있는데, 혈색소가 이전 주기 대비 2 g/dL 이상 증가한 경우 감량되었고 투여 전 혈색소가 12 g/dL 이상인 경우 보류되었다. 모든 환자는 최선의 지지요법을 동시에 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 이 시험에 대한 최선의 지지요법에는 시험 치료 이외의 적혈구생성자극제(ESA) 사용이 제외되었다. 해당 시험 참여자 363 명의 중앙값 나이는 74세(범위: 31, 93 세)였다. 해당 시험 집단은 남성 55 % 및 백인 80 %였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 2: ACE 536 MDS-002에서 골수형성이상증후군 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트 (N=182)	에포에틴 알파 (N=181)
일차 평가변수		

동시에 관련 평균 1.5 g/dL 이상의 혈색소 증가를 동반하는 12 주 동안의 RBC-TI(제 1-24 주)		
반응자 수(반응률 %) (95 % CI)	110 (60.4) (52.9, 67.6)	63 (34.8) (27.9, 42.2)
공통 위험도 차이(95 % CI) <sup>a</sup>	25.4 (15.8, 35.0)	
p 값	<0.0001	
교차비(95 % CI) <sup>a</sup>	3.1 (2.0, 4.8)	

RBC - TI = red blood cell - transfusion independent (적혈구 수혈 비의존)

<sup>a</sup> 베이스라인 RBC 수혈 부담(4 pRBC 단위 미만, 4 pRBC 단위 이상), RS 상태(RS+, RS-) 및 sEPO 농도(200 U/L 이하, 200 U/L 초과)에 대해 총화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에 근거하여 단측 p 값이 제시된다.

루스파터셉트의 치료 효과가 에포에틴 알파와 비슷했던 고리철적혈모구가 없는 환자를 제외하고, 임상적으로 유의한 모든 베이스라인 인구학적 특성 및 대부분의 질환 특성 하위군 전반에서 12 주 이상의 RBC-TI 및 1.5 g /dL 이상의 혈색소 증가에 대한 루스파터셉트의 치료 효과는 에포에틴 알파보다 더 높았다.

적혈구생성자극제(ESA) 불응성 또는 불내성 환자에서 골수형성이상증후군

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은, IPSS-R기준에 따라 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 ( $\geq 15\%$ )가 있는 골수형성이상증후군으로 인한 빈혈 때문에 적혈구 수혈(8주당 2단위 이상)이 필요한 성인 환자를 대상으로 한 제3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 MEDALIST(ACE-536-MDS-001)를 통해 평가하였다. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 또는 고리철적혈모구가 없는(RS-) 환자는 해당 임상 시험에서 제외되었다. 대상 환자는 앞선 적혈구생성자극제(ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나, 적혈구생성자극제에 부적합하거나(혈청 적혈구형성인자(EPO)가 200U/L를 넘으면 적혈구생성자극제(ESA) 치료에 반응할 가능성이 낮은 것으로 평가함), 적혈구생성자극제 치료에 불내성인 경우로 한정하였다.

치료군과 대조군 환자는 모두 24주 동안 치료를 받은 다음 임상적 유의성을 보이고 질환이 진행되지 않은 경우 치료를 계속하였다. 모든 환자가 적어도 48주간의 치료를 받았거나 치료를 중단한 시점에 눈가림 해제하였다.

환자 총 229명이 3주마다 루스파터셉트 1.0mg/kg(N=153) 또는 위약(N=76)을 피하주사로 투여받기 위해 무작위 배정되었다. 24주간 루스파터셉트 및 위약을 투여받은 환자는 각각 총 128명(83.7%) 및 68명(89.5%)이었으며, 이 중 78명(51%)이 루스파터셉트 치료를, 12명(15.8%)이 위약을 48주간 투여 완료하였다. 1.75mg/kg까지의 용량 적정이 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연되거나 용량이 감량될 수 있었다. 모든 환자는 최선의 지지요법(BSC)을 동시에 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 철 킬레이트 약제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 해당 시험 참여자 229명의 중앙값 나이는 71세(범위: 26세, 95세)였다. 해당 시험 집단은 남성 63% 및 백인 69%였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 3. ACE-536-MDS-001에서 골수형성이상증후군 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트 (N=153)	위약 (N=76)
일차 평가변수		
• 8주 이상의 RBC-TI(제1주~제24주) 반응자 수(반응률 %)	58(37.9)	10(13.2)
• 반응률에 대한 공통 위험도 차이(95% CI)	24.56(14.48, 34.64)	
교차비(95% CI) <sup>a</sup>	5.065(2.278, 11.259)	
p값 <sup>a</sup>	<0.0001	

RBC-TI: RBC Transfusion Independent(RBC 수혈 비의존), CI: confidence interval(신뢰 구간), LS: least squares (최소자승법)

<sup>a</sup> 평균 베이스라인 수혈 부담(8주당 6단위 이상 대 6단위 미만), 그리고 베이스라인 IPSS-R 점수(매우 낮거나 낮음 대 중간)에 대해 총화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 검정.

표 4. MEDALIST에서 진단 및 베이스라인 시 수혈 부담별로 제1주~제24주 동안 8주 이상의 RBC-TI

	반응자/N		% 반응(95% CI)	
	레블로질	위약	레블로질	위약
WHO 2016 진단				
MDS-RS	46/135	8/65	34.1(26.1, 42.7)	12.3(5.5, 22.8)
MDSMPN-RS-T	9/14	2/9	64.3(35.1, 87.2)	22.2(2.8, 60.0)
기타 <sup>a</sup>	3/4	0/2	75.0(19.4, 99.4)	0.0(0.0, 84.2)
베이스라인 시 RBC 수혈 부담				
8주당 2~3단위 <sup>b</sup>	37/46	8/20	80.4(66.1, 90.6)	40.0(19.1, 63.9)
8주당 4~5단위 <sup>c</sup>	15/41	1/23	36.6(22.1, 53.1)	4.3(0.1, 21.9)
8주당 6단위 이상	6/66	1/33	9.1(3.4, 18.7)	3.0(0.1, 15.8)

<sup>a</sup> MDS-EB-1, MDS-EB-2, 그리고 MDS-U가 포함되어 있음.

<sup>b</sup> 3.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

<sup>c</sup> 5.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

수혈 의존성 베타지중해빈혈

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 해당 기간 동안 무수혈 기간이 35일을 초과하지 않으면서 적혈구 수혈(24 주당 6~20 RBC 단위)이 필요한 수혈 의존성 베타지중해빈혈 관련 빈혈을 나타내는 성인 환자에서의 제3상 다 기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 BELIEVE(ACE-536-B-THAL-001)로 평가하였다.

루스파터셉트군 및 위약군 모두의 환자는 적어도 48주 동안, 그리고 최장 96주 동안 치료를 받았다. 눈가림 해제된 후 위약 환자는 루스파터셉트로 교차될 수 있었다.

성인 환자 총 336명이 3주마다 피하로 루스파터셉트 1.0mg/kg(N=224) 또는 위약(N=112)을 투여받기 위해 무작위 배정되었다. 1.25mg/kg까지의 용량 걱정이 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연될 수 있었거나 용량이 감량될 수 있었다. 모든 환자는 최선의 지지요법을 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 철 킬레이트 약제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 해당 시험에서는 혈색소 S/베타지중해빈혈 또는 알파(α)-지중해빈혈 환자나 주요 장기 손상(간질환, 심장질환, 폐질환, 신기능부전)이 있었던 환자를 제외하였다. 최근에 심부정맥혈전증(DVT) 또는 뇌졸중을 나타내거나 적혈구 생성자극제(ESA), 면역억제제 또는 히드록시우레아 요법을 최근에 사용한 환자도 제외되었다. 중앙값 나이는 30세(범위: 18~66)였다. 해당 시험은 남성 42%, 백인 54.2%, 아시아인 34.8%, 그리고 흑인 또는 아프리카 계 미국인 0.3%였던 환자로 이루어졌다. 인종을 “기타”로 보고한 환자의 백분율은 7.7%였으며, 환자 중 3%에 대한 인종은 수집되거나 보고되지 않았다. 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 5. ACE-536-B-THAL-001에서 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트	위약
	(N=224)	(N=112)
일차 평가변수		
치료에 앞선 12주의 구간 대비 연속 12주 동안 감소가 적어도 2단위이며 RBC 수혈 부담이 베이스라인 시 대비 33% 이상 감소		

일차 평가변수 - 제13주~제24주	47(21.0)	5(4.5)
비율 차이(95% CI) <sup>a</sup>	16.5(10.0, 23.1)	
p값 <sup>b</sup>	<0.0001	

CI: confidence interval(신뢰 구간).

<sup>a</sup> 비조건부 정확 검정에서 추정된 비율 차이(루스파터셉트+BSC-위약+BSC) 및 95% CI.

<sup>b</sup> 지리적 지역으로 층화된 코크란-맨텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 나온 P값.

### 수혈 비의존성 베타지중해빈혈

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 관련 빈혈(혈색소 농도 10 g/dL 이하)을 나타내는 성인 환자에서의 제 2상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 BEYOND(ACE-536-B-THAL-002)로 평가하였다.

기저 혈색소 농도가 10.0 g/dL 이하(무작위배정 이전 4 주 이내에 1 주일 이상의 간격을 둔두고 적어도 2 회 이상의 혈색소 측정치에 대한 평균을 기준으로)인 적혈구 수혈(무작위배정 이전 24 주의 기간 안에 0-5 적혈구 단위)을 받은 총 145 명의 성인 환자가 3 주마다 피하로 루스파터셉트(N=96) 또는 위약(N=49)을 투여 받기 위해 무작위 배정되었다. 무작위 배정시 환자들은 기저 혈색소 농도와 이들의 수혈 비의존성 베타지중해빈혈(NTDT) 환자 보고 결과(PRO; NTDT PRO) 피로/무력증(T/W) 척도의 주별 도메인 점수를 기준으로 층화되었다. 용량적정은 1.25 mg/kg까지 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연되거나 용량이 감량될 수 있었다. 전체적으로, 루스파터셉트 환자의 53 % (N=51)와 위약을 투여 받은 환자의 92 % (N=45)가 48 주의 치료 기간 이내에 1.25 mg/kg까지 용량이 증량되었다. 루스파터셉트를 투여 받는 환자 중 96 %가 6 개월 이상 노출되었고 86 %가 12 개월 이상 노출되었다. 총 89 명(92.7 %)의 루스파터셉트 투여 환자와 35 명(71.4 %)의 위약 투여 환자가 48 주의 치료를 완료했다.

모든 환자는 최선의 지지요법을 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 철 킬레이트 약제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 낮은 혈색소 농도, 빈혈 관련 증상(예: 치료를 필요로 하는 혈류역학적 또는 폐 기능저하) 또는 동반이환에 대해 의사의 재량에 따라 동시에 혈액 수혈을 통한 빈혈 치료가 허용되었다. 해당 시험에서는 혈색소 S/베타지중해빈혈 또는 알파(α)-지중해빈혈 환자나 주요 장기 손상(간질환, 심장질환, 폐질환, 신기능부전), 활성 C 또는 B 형 간염, 또는 인간면역결핍바이러스(HIV)가 있었던 환자를 제외하였다. 최근에 심부정맥혈전증(DVT) 또는 뇌졸중을 나타내거나 적혈구생성자극제(ESA), 면역억제제 또는 히드록시우레아 요법을 최근에 사용하거나한 만성적으로 항응고제를 투여 중이거나 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자도 제외되었다. 폐 고혈압, 간 및 신장 질환 그리고 당뇨병과 같이 기저 빈혈과 관련된 동반이환을 보이는 제한된 수의 환자만이 해당 시험에 포함되었다. 시험에 참여한 145 명의 중앙값 나이는 40 세(범위: 18, 71 세)였다. 연구해당 시험 집단은 남성 43 %, 백인 60 %였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 6. ACE-536-B-THAL-002에서 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

평가변수	ITT 집단	
	루스파터셉트 (N=96)	위약 (N=49)
일차 평가변수 연속 12 주 구간 동안 평균 혈색소가 베이스라인 대비 1.0 g/dL 이상 증가(수혈 없이)		
제 13-24 주 반응률 <sup>a</sup> , n [(%) (95 % CI)] <sup>b</sup>	74 [(77.1) (67.4, 85.0)]	0.0 [(0.0) (0.0, 7.3)]
p 값 <sup>c</sup>	< 0.0001	

CI = confidence interval(신뢰 구간)

<sup>a</sup> 베이스라인 대비 RBC 수혈 없이 1.0 g/dL 이상의 혈색소 증가를 보인 환자 수로 정해짐(즉, 제 1 일의 투여 1 이전 4 주 이내에 1 주일 이상의 간격을 둔 2 회 이상의 혈색소 측정치에 대한 평균을 기준으로).

<sup>b</sup> 반응률(%)에 대한 95 % CI는 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 정확 검정을 통해 예상추정되었다.

<sup>c</sup> 교차비(루스파터셉트 대 위약)와 그 95 % CI 및 p 값은 무작위배정 시 공변량으로 정해진 베이스라인 혈색소 범주(8.5 g/dL 미만 대 8.5 g/dL 이상) 그리고 베이스라인 NTDT-PRO T/W 도메인 점수 범주(3 점 이상 대 3 점 미만)로 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정으로 예상추정되었다.

주: 제 13-24 주에 혈색소 수치가 누락된 환자는 분석에서 비-반응자로 분류되었다.

총 77.1 %의 루스파터셉트 치료 환자가 연속 12 주 구간(제 13-24 주) 동안 평균 혈색소의 베이스라인 대비 1.0 g/dL 이상의 증가를 달성했다(수혈 없이). 이 효과는 치료 제 144 주에 도달한 환자의 57.3 %에서 유지되었다.

#### 4) 비임상 정보

##### 단회 및 반복투여독성

랫드에서 루스파터셉트 반복 투여에 따른 독성에는 다음 사항들이 포함되었다: 막증식성 사구체신염, 부신의 울혈, 괴사 및/또는 무기질침착, 간세포의 공포형성 및 괴사, 선위(glandular stomach)의 무기질침착, 그리고 관련 조직학 소견을 확인할 수 없는 심장 및 폐 중량의 감소. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 여러 시험(어린 동물 독성시험 및 생식독성시험 포함) 중 뒷다리/뒷발이 부어오른 사례가 관찰되었는데, 해당 사례의 어린 랫드에서 이는 조직병리학적으로 새로운 뼈 형성, 섬유화, 그리고 염증과 관련되어 있었다. 원숭이 시험에서도 막증식성 사구체신염이 관찰되었다. 원숭이에서 추가적으로 다음과 같은 독성이 관찰되었다: 맥락열기(choroid plexus)의 혈관 변성 및 염증성 침윤물.

원숭이를 대상으로 한 최장 기간의 시험인 6개월간의 독성시험에서 무독성량(NOEL)은 0.3mg/kg(임상용량인 3주마다 1.75mg/kg의 0.3배)이었다. 랫드에서 NOEL은 규명되지 않았으며 랫드 대상의 3개월간 시험에서 최소유해용량(LOEL)은 1mg/kg(임상용량인 3주마다 1.75mg/kg의 0.9배)이었다.

##### 발암 및 돌연변이유발

루스파터셉트에 대한 발암성시험과 돌연변이유발시험 모두 실시하지 않았다.

어린 동물 대상 확정적 독성시험의 최대 용량군(10mg/kg)으로 조사한 랫드 44마리 중 3마리에서 혈액암이 관찰되었다. 어린 동물에서 이러한 종양의 발생은 이례적이며 루스파터셉트 치료와의 관계를 배제할 수 없다. 종양이 관찰되었던 10mg/kg 용량에 있어 노출은 3주마다 1.75mg/kg인 임상적 용량에 있어 추정되는 노출의 4 배가량인 노출 배수에 해당한다.

원숭이를 대상으로 한 6개월간의 시험을 비롯하여 루스파터셉트에 대해 실시한 그 밖의 비임상 안전성 시험 중 어느 종에서도 루스파터셉트에 기인하는 그 밖의 증식성 또는 종양 전 병변이 관찰된 바 없다.

##### 수태능

랫드를 대상으로 한 수태능 시험에서 현재 권장되는 최대 사람 대상 용량보다 더 높은 용량으로 암컷에게 루스파터셉트를 투여했더니 황체, 착상 및 생존 가능한 배자의 평균 수가 줄어들었다. 동물에서의 노출이 해당 임상적 노출의 1.5배였던 경우 이러한 영향은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서 수태능에 대한 영향은 14주간의 회복기 후에 원상복구 되었다.

현재 권장되는 최대 사람 대상 용량보다 더 높은 용량으로 수컷 랫드에게 루스파터셉트를 투여한 것이 수컷 생식기나 짝짓기하고 생존 가능한 배자를 낳는 능력에 유해한 영향을 미치지 않았다. 수컷 랫드에서 시험한 최대 용량은 해당 임상적 노출의 7배가량인 노출을 가져왔다.

##### 배·태자발생(EFD)

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 배·태아발생 독성시험(용량설정시험 및 확정적 시험)을 실시하였다. 이러한 결정적인 시험에서 기관형성기 동안 매주 30mg/kg 또는 40mg/kg까지의 용량을 2회 투여하였다. 루스파터셉트는 랫드에서 선택적인 발생학적 독성물질(어미는 영향을 받지 않고 태아는 영향을 받음)이었고 토끼에서 모체 및 태아에 대한 발생학적 독성물질(암컷 및 태아가 영향을 받음)이었다. 2가지 종 모두에서 배·태자에 대한 영향

이 관찰되었으며 여기에는 살아 있는 태자의 수 및 태아자의 체중 감소, 재흡수, 착상 후 소실 및 골격 변이 증가, 그리고 토끼 태자의 갈비뼈 및 척추뼈 기형이 포함되었다. 2가지 종 모두에 있어 루스파터셉트의 영향은 시험한 최저 용량인 5mg/kg으로 배-태자발생시험에서 관찰되었으며, 이는 추정된 임상적 노출보다 각각 2.7배 및 5.5배가량 더 큰 랫드 및 토끼에서 추정된 노출에 해당한다.

### 출생전·후 발생

용량 수준이 임신 제6일부터 출생 후 제20일까지 2주마다 1회 투여한 3mg/kg, 10mg/kg 또는 30mg/kg인 출생전·후 발생시험에서 모든 용량의 유해 소견은 출생 시, 수유 내내, 그리고 이유한 후(출생 후 제28일) 2가지 성별 모두에서 더 낮은 F1 새끼 체중, F1 암컷에서 초기 짝짓기 전 기간(제1주 및 제2주) 동안 더 낮은 체중(투여당 30mg/kg으로만 유해함)과 짝짓기 전, 짝짓기 및 짝짓기 후 기간 동안 F1 수컷에서 더 낮은 체중, 그리고 F1 새끼에서의 현미경적 신장 소견으로 이루어졌다. 이 밖에도 유해하지 않은 소견에는 투여당 10mg/kg 및 30mg/kg으로 지연된 수컷의 성적 성숙이 포함되었다. F1 세대에서의 성장 지연 및 유해한 신장 소견으로 인해 F1의 일반독성 및 발생독성에 대한 NOAEL을 결정할 수 없었다. 하지만 각각의 성별에서 어느 용량 수준으로도 행동 지표, 수태능 또는 생식 파라미터에 미치는 영향이 없었기 때문에 F1 동물에서 행동 평가, 수태능 및 생식 기능에 대한 NOAEL은 투여당 30mg/kg인 것으로 여겨졌다. 루스파터셉트는 임신한 랫드 및 토끼의 태반을 통해 전달되며 포유하는 랫드의 젖으로 배설된다.

### 발육기 독성

발육기 랫드를 대상으로 한 시험에서 0mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg으로 출생 후 제7일부터 출생 후 제91일까지 루스파터셉트를 투여하였다. 성체 랫드를 대상으로 한 반복투여독성시험에서 관찰된 소견 중 다수가 발육기 랫드에서 반복되었다. 이러한 소견에는 신장에서의 사구체신염, 부신의 출혈 또는 울혈, 괴사 및 무기질침착, 위에서의 점막 무기질침착, 더 낮은 심장 중량, 그리고 부어오른 뒷다리 또는 뒷발이 포함되었다. 발육기 랫드에게 특유한 루스파터셉트 관련 소견에는 신장 속수질의 세노관 위축 또는 형성저하증, 수컷에서 성적 성숙에 도달하는 평균 연령 지연, 생식 수행에 미치는 영향(더 낮은 짝짓기 지표), 그리고 수컷 및 암컷 랫드 모두에서 골밀도의 유해하지 않은 감소가 포함되었다. 생식능에 미치는 영향은 3개월간 회복기를 넘은 후에 관찰되었으며 이를 통해 영구적인 영향이 시사되었다. 세노관 위축 또는 형성저하증의 가역성은 조사하지 않았지만, 이러한 영향도 비가역적인 것으로 여겨진다. 신장 및 생식계통에 미치는 유해한 영향은 임상적으로 유의한 노출 수준 및 시험한 최저 용량으로 관찰되었기 때문에 NOAEL이 확립되지 않았다. 또한 최대 용량군(10mg/kg)으로 조사한 랫드 44마리 중 3마리에서 혈액암이 관찰되었다. 이들 소견 모두 소아 환자에서 잠재적으로 위험한 것으로 여겨진다.