

[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 48 개월

[저장방법] 밀봉용기, 냉장보관(2~8°C)

[포장단위]

레블로질주 25mg(루스파터셉트) : 1 바이알/상자(바이알(25mg))

레블로질주 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 한국약품안전관리원(<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 : 2023 년 06 월 08 일

효능효과

1. 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)

2. 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 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.

골수형성이상증후군

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

1.0mg/kg 시작 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 환자는 1.33mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 환자가 1.33mg/kg 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 경우 1.75mg/kg까지 용량을 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.

베타지중해빈혈

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

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.

용량 감량 및 투여 지연

이 약의 치료를 받은 지 3주 이내에 혈색소 증가량이 수혈 없이 2g/dL를 초과하는 경우 이 약 용량은 한 단계 용량 수준만큼 감량해야 한다(표1, 표2 참조).

수혈 없이 적어도 3주 동안 혈색소가 11.5g/dL 이상인 경우 11.0g/dL 이하가 될 때까지 투여를 지연해야 한다. 동시에 혈색소가 빠르게 증가했다면(3주 이내의 혈색소 증가량이 수혈 없이 2g/dL를 초과) 투여 지연 후에 한 단계 아래로 용량 감량(하한치 0.8mg/kg)을 고려해야 한다.

0.8mg/kg 미만으로 용량을 감량하지 않아야 한다.

표 1: 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 2: 베타지중해빈혈에 대한 용량 감량

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

환자가 지속적으로 치료와 관련된 3등급 이상의 이상반응을 겪는 경우(‘3. 약물이상반응’항 참고) 독성이 호전되거나 기저치를 회복할 때까지 치료를 지연해야 한다.

투여 지연 후에 환자는 이전 용량이나 지침에 따라 감량한 용량으로 다시 시작해야 한다.

베타지중해빈혈 환자에서 중대한 합병증을 유발하는 골수외 조혈 종괴가 발생하는 경우(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’, ‘3. 약물이상반응’항 참고) 치료를 중단해야 한다.

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 기준대로 용량 증량을 고려해야 한다.

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 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)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈전색전증 사례

베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.6%(223명 중 8명)가 혈전색전증 사례(TEE)를 보고하였다. 보고된 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증(DVT), 문맥혈전증, 폐색전증 및 허혈성 뇌졸중이 포함되었다(‘3. 약물이상반응’항 참고). 혈전색전증 사례를 나타낸 모든 환자는 비장이 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. 비장절제술을 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.

2) 골수외 조혈 종괴(Extramedullary hematopoietic masses)

수혈이 필요한 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험과 장기 추적 연구에서 루스파터셉트로 치료 받은 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). 골수외 조혈 종괴 사례를 나타낸 환자는 베이스라인에서 골수외 조혈 종괴의 병력이 있거나 비장절제술, 비장비대, 간비대, 낮은 베이스라인 혈색소(<8.5 g/dL)의 동반질환 병력 등의 알려진 위험인자를 가지고 있었다. 징후와 증상은 해부학적 위치에 따라 매우 다양할 수 있다. 베타지중해빈혈 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. 골수외 조혈 종괴로 인한 증상을 억제하기 위한 치료가 필요한 환자에게 루스파터셉트 투여는 권고되지 않는다.

3) 혈압 증가

골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈을 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이 평균 5mmHg 증가하였다(‘3. 약물이상반응’항 참고). 매 루스파터셉트 투여에 앞서 혈압을 모니터링해야 한다. 고혈압이 지속되거나 기존 고혈압이 악화되는 경우 환자는 최신 임상치료지침에 따라 고혈압 치료를 받아야 한다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

골수형성이상증후군

이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 피로, 설사, 무력증, 오심, 어지러움, 등허리 통증 및 두통이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)에는 실신/전실신, 피로, 고혈압 및 무력증이 포함되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)은 요로감염, 등허리 통증 및 실신이었다.

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

이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 2.0%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 피로 및 두통이었다.

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, 관절통, 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.

이상반응 일람표

골수형성이상증후군 및 수혈이 필요한 베타지중해빈혈을 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) 및 매우 드물게(1/10,000 미만).

표 1. 골수형성이상증후군 및 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	매우 흔하게	흔하게
	요로감염	매우 흔하게	흔하게
	상기도감염	흔하게	매우 흔하게
	인플루엔자	흔하게	흔하게
혈액 및 림프계 장애	골수외 조혈		흔하게
각종 면역계 장애	과민성*	흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애	고요산혈증	흔하게	흔하게
각종 신경계 장애	어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
	두통	매우 흔하게	매우 흔하게
	실신 또는 실신 전 단계	흔하게	흔하게
	척수 압박		흔하게
귀 및 미로 장애	현훈 또는 체위성 현훈	흔하게	흔하게
각종 혈관 장애	고혈압~	흔하게	흔하게
	혈전색전증 사례§	흔하게	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	매우 흔하게	흔하게
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	매우 흔하게
	오심	매우 흔하게	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	매우 흔하게	매우 흔하게
	관절통	흔하게	매우 흔하게
	골 통증	흔하게	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	매우 흔하게
	무력증	매우 흔하게	흔하게
	주사 부위 반응#	흔하게	흔하게

* 과민성에는 눈썹 부종, 약물 과민성, 부은 얼굴, 안와주위 부종, 얼굴 부종, 혈관부종, 입술 부기, 약물 발진이 포함되어 있다.

~ 고혈압 반응에는 본태성 고혈압, 고혈압 및 고혈압위기가 포함되어 있다.

주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 부기 및 주사 부위 발진이 포함되어 있다.

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

특정 이상반응에 대한 설명

골 통증

골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 19.7%(위약은 8.3%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 2.6%(위약은 3.9%)에서 보고되었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자에서 골 통증은 4~6개월째(3.7%)와 비교하여 첫 3개월(16.6%) 동안 가장 흔하였다. 대부분의 사례(44례 중 41례)는 1~2등급이었으며 3례는 3등급이었다. 44례 중 1례는 중대했으며 1례는 치료 중단의 원인이 되었다.

관절통

관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 19.3%(위약은 11.9%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 5.2%(위약은 11.8%)에서 보고되었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 2명(0.9%)에서 관절통은 치료 중단의 원인이 되었다.

고혈압

루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 위약을 투여받은 환자에서는 관찰되지 않은 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압의 평균 5mmHg 증가를 나타냈다. 고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 8.5%(위약은 9.2%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 8.1%(위약은 2.8%)에서 보고되었다. (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고)

골수형성이상증후군 환자에서 3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 5명(3.3%) 및 위약을 투여받은 환자 3명(3.9%)에 대해 보고되었다. 고혈압으로 인해 중단한 환자는 없었다.

베타지중해빈혈 환자에서 3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 4명(1.8%)을 대상으로 보고되었다(위약은 0.0%). 고혈압으로 인해 중단한 환자는 없었다. (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고)

과민성

과민성 유형의 반응(눈썹 부종, 약물 과민성, 부은 얼굴, 안와주위 부종, 얼굴 부종, 혈관부종, 입술 부기, 약물 발진 포함)은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 4.6%(위약은 2.6%) 및 베타지중해빈혈 환자 중 4.5%(위약은 1.8%)에서 보고되었다. 임상시험에서 모든 사례는 1등급 또는 2등급이었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 1명(0.4%)에서 과민성은 치료 중단의 원인이 되었다.

주사 부위 반응

주사 부위 반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 부기 및 주사 부위 발진 포함)은 루스파터셉트로 투여받은 골수형성이상증후군 환자 중 3.9%(위약은 0.0%) 및 베타지중해빈혈 환자 중 2.2%(위약은 1.8%)에서 보고되었다. 임상시험에서 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

혈전색전증 사례

혈전색전증 사례(심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증 포함)은 루스파터셉트를 투여받은 베타지중해빈혈 환자 중 3.6%에서 발생하였다(위약은 0.9%). 모든 사례는 비장 절제를 받았고 그 밖의 위험 인자가 적어도 한 가지 있었던 환자에서 보고되었다. 골수형성이상증후군 환자에서 루스파터셉트군과 위약군 가운데 혈전색전증 사례의 차이는 관찰되지 않았다. (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참고)

골수의 조혈 중괴

골수의 조혈 종괴는 루스파터셉트를 투여받은 수혈이 필요한 베타지중해빈혈 환자 중 3.2% (315명 중 10명)에서 발생하였다. 모든 사례는 기존의 골수의 조혈 종괴를 갖고 있었거나, 비장절제술, 비장비대, 간비대, 낮은 헤마토크릿 (<8.5 g/dL) 등의 동반질환 병력을 가진 환자에서 보고되었다. 10명의 환자 중 5명의 환자는 1-2등급, 4명의 환자는 3등급, 1명의 환자는 4등급이었다. 3명의 환자는 골수의 조혈 종괴로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고).

척수 압박

척수압박과 같은 골수의 조혈 종괴의 증상은 루스파터셉트를 투여받고 골수의 조혈 종괴의 이력이 있는 수혈이 필요한 베타지중해빈혈 환자 중 1.9% (315명 중 6명)에서 발생하였다. 6명의 환자 중 4명의 환자는 3등급 이상의 척수 압박 증상으로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참고).

면역원성

골수형성이상증후군을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 골수형성이상증후군 환자 260명의 분석을 통해 골수형성이상증후군 환자 23명(8.8%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 골수형성이상증후군 환자 9명(3.5%)이 포함되었다.

베타지중해빈혈을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 베타지중해빈혈 환자 284명의 분석을 통해 베타지중해빈혈 환자 4명(1.4%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 베타지중해빈혈 환자 2명(0.7%)이 포함되었다.

루스파터셉트의 혈청 농도는 중화 항체가 있으면 감소하는 경향이 있었다. 항-루스파터셉트 항체가 있는 환자에서 보고된 중증 전신 과민성은 없었다. 과민성 유형 반응이나 주사 부위 반응과 항-루스파터셉트 항체 존재 간 연관성은 없었다.

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 보이다

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 안전성 및 효과는 확립되지 않았다. 발육기 동물에서의 소견을 근거로 이 약은 소아 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

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.

MDS-RS 및 MDS/MPN-RS-T에서 빈혈을 치료하기 위한 이 약의 임상시험에 65세 이상의 환자 206명(79%) 및 75세 이상의 환자 93명(36%)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 아미노전달효소(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

경도에서 중등도 신장애 환자(추정 사구체 여과율[eGFR]이 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 미만이고 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 이상)에 대한 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 임상자료 부족으로 인해 중증 신장애 환자(eGFR이 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 미만)에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다. 투여 시작 시점부터 신장애가 확인된 환자는 표준 치료 지침에 따라 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

루스파터셉트를 과량투여하면 목표치보다 높은 혈색소 수치까지 오를 수 있다. 과량투여된 경우에는 혈색소 수치가 $11\text{g}/\text{dL}$ 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 mL 이다. 1.2 mL 초과로 투여해야 하는 경우, 총 용량은 비슷한 용량 주사로 나누어 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. 세게 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 단위 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 단위투여 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 분화를 유도해 적혈구를 성숙시킨다. 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 골수형성이상증후군 환자에서 38% 가량이었고 베타지중해빈혈 환자에서 36% 가량이었다.

분포

권장 용량에서 평균 겉보기 분포용적은 골수형성이상증후군 환자의 경우 9.68L였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 7.08L였다. 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 평균 겉보기 총 청소율은 골수형성이상증후군 환자의 경우 0.516L/day였고 베타지중해빈혈의 경우 0.437L/day였다. 혈청에서의 평균 반감기는 골수형성이상증후군 환자의 경우 13일가량이었고 베타지중해빈혈 환자의 경우 11일가량이었다.

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 항정상태에 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. 골수형성이상증후군 또는 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트에 대한 혈청 노출(AUC)이 증가하는 것은 더 큰 혈색소 증가와 연관되었다.

특수집단

고령자

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 18세부터 95세까지의 범위에 이르는 연령의 환자가 포함되었으며 중앙값 나이는 골수형성이상증후군 환자의 경우 72세였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 32세였다. 연령군(골수형성이상증후군 환자의 경우 65세 미만, 65-74세, 그리고 75세 이상으로 나뉘었으며, 베타지중해빈혈 환자의 경우 18-23세, 24-31세, 32-41세, 그리고 42-66세로 나누었음.) 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 ULN 이하임, N=207), 경증 간장애(BIL이 ULN의 1배 내지 1.5배를 넘고 ALT 또는 AST가 ULN을 넘음, N=160), 중등증 간장애(BIL이 ULN의 1.5배 내지 3배를 넘고 모든 ALT 또는 AST, N=138) 또는 중증 간장애(BIL이 ULN의 3배를 넘고 모든 ALT 또는 AST, N=40) 환자가 포함되었다. 간기능 범주, 간 효소 상승(ALT 또는 AST, ULN의 3배까지) 및 총 BIL 상승(4~246 μ mol/L)이 루스파터셉트의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 간기능군 전반에서 임상적으로 유의한 평균 항정상태 C_{max} 및 AUC의 차이는 발견되지 않았다. 간 효소(ALT 또는 AST)가 ULN의 3배 이상인 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다.

신장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 정상 신기능(eGFR이 90mL/min/1.73m² 이상임, N=315), 경도 신장애(eGFR이 60mL/min/1.73m² 내지 89mL/min/1.73m²임, N=171) 또는 중등도 신장애(eGFR이 30mL/min/1.73m² 내지 59mL/min/1.73m²임, N=59) 환자가 포함되었다. 신기능군 전반에서 임상적으로 유의한 평균 항정상태 C_{max} 및 AUC의 차이는 발견되지 않았다. 중증 신장애(eGFR이 30mL/min/1.73m² 미만임) 또는 말기 신질환 환자에 대한 PK 자료는 가용하지 않다.

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, 적혈구 수혈 부담, 골수형성이상증후군 환상 철적혈모구, 베타지중해빈혈 유전형(β^0/β^0 대 non- β^0/β^0) 및 비장 절제.

루스파터셉트의 분포용적 및 청소율은 체중이 증가함에 따라 증가하였기 때문에 체중에 따라 용량을 정해야 한다.

3) 임상시험 정보

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 3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 MEDALIST(ACE-536-MDS-001)를 통해 평가하였다. 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. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 환자는 해당 임상시험에서 제외되었다.

치료군과 대조군 환자는 모두 24주 동안 치료를 받은 다음 임상적 유익성을 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. 1.75 mg/kg까지의 용량 적정이 허용되었다. 혈액소 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, 항

바이러스제 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 2. 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) ^a	5.065(2.278, 11.259)	
p값 ^a	<0.0001	

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

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

표 3. 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 ^a	3/4	0/2	75.0(19.4, 99.4)	0.0(0.0, 84.2)
베이스라인 시 RBC 수혈 부담				
8주당 2~3단위 ^b	37/46	8/20	80.4(66.1, 90.6)	40.0(19.1, 63.9)
8주당 4~5단위 ^c	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)

^a MDS-EB-1, MDS-EB-2, 그리고 MDS-U가 포함되어 있음.

^b 3.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

^c 5.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

베타지중해빈혈

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 해당 기간 동안 무수혈 기간이 35일을 초과하지 않으면서 적혈구 수혈(24주당 6~20 RBC 단위)이 필요한 베타지중해빈혈 관련 빈혈을 나타내는 성인 환자에서의 제3상 다기관, 무작위 배정, 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 적정이 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 아프리카계 미국인 0.3%였던 환자로 이루어졌다. 인종을 “기타”로 보고한 환자의 백분율은 7.7%였으며, 환자 중 3%에 대한 인종은 수집되거나 보고되지 않았다.

표 4. ACE-536-B-THAL-001에서 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트	위약
	(N=224)	(N=112)
치료에 앞선 12주의 구간 대비 연속 12주 동안 감소가 적어도 2단 위이며 RBC 수혈 부담이 베이스라인 시 대비 33% 이상 감소		
일차 평가변수 - 제13주~제24주	48(21.4)	5(4.5)
비율 차이(95% CI) ^a	17.0(10.4, 23.6)	
p값 ^b	<0.0001	

CI: confidence interval(신뢰 구간).

^a 비조건부 정확 검정에서 추정된 비율 차이(루스파터셉트+BSC-위약+BSC) 및 95% CI.

^b 지리적 지역으로 층화된 코크란-맨텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 나온 P값.

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 쪽에서도 루스파터셉트에 기인하는 그 밖의 증식성 또는 종양 전 병변이 관찰되지 않았다.

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 않는 것이다. 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 영향이 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 세대에서 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 평균 나이 18인 성적 성숙의 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.