의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-01-29	접수번호	20210020639
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		제일약품(주)		
제 품 명		트리페릭액(시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1앰플(5밀리리터) 중 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물 340밀리그램(철로서 27.2밀리그램)		
신청사항	효능효과	액투석의존성 만성 신부전 성인 환자의 헤모글로빈 수치 유지를 위한 철분보충요법제 -이 약은 복막 투석을 받는 환자에게 사용하지 않는다. -이 약은 가정에서 혈액 투석을 받은 환자에게 연구되지 않았다.		
	용법용량	중탄산염 농축액과 혼합하기 전에 침전 징후에 대해 트리페릭액을 검사한다. 트리페릭액은 약간 황록색을 나타낸다. 트리페릭액은 중탄산염 농축액에만 첨가해야 하며 산 농축액 혼합물에 첨가해서는 안 된다. 혈액투석액 준비에 사용되는 중탄산염 농축액에 트리페릭액을 첨가한다. 최종 혈액투석액에서 철 (III)의 최종 농도는 2 마이크로몰 (110 mcg/L)이다. 중탄산염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 5 mL 트리페릭액 1개를 추가한다. 각 기관에서 각각 중탄산염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 앰플 1개의 비율로 기본 중탄산염 믹스에 5 mL 트리페릭액을 여러 개 추가할 수 있다. 환자가 CKD에 대해 혈액투석 유지요법을 받는 동안 매번 투석 절차마다 이 약을 투여한다. 혈액투석 중탄산염 용액은 중탄산염 농축액 혼합액 준비 후 24시간 이내에 투여해야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.01.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		(안유) 순환신경계약품과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 우나리 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (기시) 유지희 심사관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수 심사관, 박미자 주무관, 오정원 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

혈액투석의존성 만성 신부전 성인 환자의 헤모글로빈 수치 유지를 위한 철분보충요법제 -이 약은 복막 투석을 받는 환자에게 사용하지 않는다 -이 약은 가정에서 혈액 투석을 받은 환자에게 연구되지 않았다.

○ 용법·용량

환자가 만성 신부전에 대한 혈액 투석 유지요법을 받는 동안 각 투석마다 이 약 1앰플(5 mL, 철(III)로서 27.2mg)을 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용한다. 이 약은 반드시 탄산수소염 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용하며, 산성 농축액에 희석해서는 안된다. 무균조작 하에 다음과 같이 희석하여 사용한다. 1) 이 약은 연두색에서 녹색을 나타내는 투명한 용액으로 탄산수소염 농축액과 혼합하기 전에 침전 여부를 확인한다. 2) 이 약 1앰플을 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 넣어 희석한다. 산성 농축액 1, 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 및 정제수 44의 희석조제 비율로 하여 투석액으로 사용한다. 최종 희석된 혈액 투석용 투석액에서 철(III)의 최종 농도는 2 µM (110 µg/L)이다. 3) 최종 혈액투석용 투석액은 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 조제 후 24시간 이내에 사용하여야 한다. 4) 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 앰플 1개의 비율로 이 약을 여러 개 추가할 수 있다. 이 약 1앰플을 나누어 사용하지 않는다. 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야 한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야 한다. 이 약을 환자에게 사용 시작 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 과민반응: 때때로 생명을 위협하고 치명적인 아나필락시스성 반응을 비롯한 중대한 과민반응이 비경구 철 제품을 투여받은 환자에서 보고되었다. 환자들은 쇼크, 임상적으로 유의한 저혈압, 의식상실 및/또는 허탈을 나타낼 수 있다. 혈액투석 중 / 후 임상적으로 안정적인 상태가 될 때까지 과민반응 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰한다. 중대한 과민반응 치료가 즉시 가능한 의료진과 치료제를 구비해 두어야 한다. 무작위배정 임상시험 2개에서 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물을 투여받은 환자 292명 중 1명 (0.3%)에서 과민반응이 보고되었다.
2) 투석 전 혈액 검체에서 철분 수치를 확인한다. 투석 후 혈청 철 매개변수는 혈청 철분 및 트랜스페린 포화도가 높게 나타날 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 철 결핍증 이외에 빈혈 환자 (소적혈구성 빈혈 등)
3) 철분과다 축적 또는 철 이용장애 환자
4) 진행형 세균혈증 환자
5) 급성 또는 만성 감염 환자(비경구적인 철의 투여가 박테리아 또는 바이러스의 감염을 악화시킬 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 다른 비경구 철 제제에 대한 중대한 과민반응이 알려진 환자
2) 비대상성간경변증 또는 간염 환자
3) 면역 또는 염증질환(예, 전신 루푸스 홍반성낭창, 류마티스관절염환자)
4) 만성 약물 및 알코올 중독 환자
5) 심장질환의 병력이 있는 환자(심장질환 합병증이 심화될 수 있다.)
6) 천식, 알러지성 습진 또는 아토피성 알레르기 병력의 환자

4. 이상반응
임상시험이 광범위한 조건 하에서 실시되므로, 의약품의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

무작위배정, 위약대조 임상시험 2개에서, 총 292명의 환자가 최대 1년 동안 이 약을 투여받았다. 무작위배정 치료기간 동안 평균 총 노출기간은 5개월이었다. 총 296명이 비슷한 기간 동안 위약 치료를 받았다. 두 시험에서, 64%가 남성이었고 54%가 백인이었다. 환자 연령의 중앙값은 60 세였다 (범위, 20-89 세).

무작위배정 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 3% 이상에서 발생한 이상반응은 표에 기술되어 있다

표: CRUISE1 및 CRUISE 2에서 이 약을 투여받은 환자의 최소 3%에서 그리고 위약 대비 최소 1% 이상의 발생률로 보고된 이상반응

이상반응	트리페릭액 N=292(%)	위약 N=296(%)
최소 하나 이상의 이상반응을 경험한 환자 수	229 (78)	223 (75)
전신 이상 및 투여부위 상태		
말초 부종	20 (7)	11 (4)
발열	13 (5)	9 (3)
무력증	12 (4)	9 (3)
피로	11 (4)	6 (2)
감염 및 침습		
요로감염	13 (5)	4 (1)
손상, 중독 및 시술 합병증		
시술에 따른 저혈압	63 (22)	57 (19)
동정맥루 혈전증	10 (3)	6 (2)
동정맥루 부위 출혈	10 (3)	5 (2)
근골격 및 결합조직 이상		
근육 연축	28 (10)	24 (8)
사지 통증	20 (7)	17 (6)
요통	13 (5)	10 (3)
신경계 이상		
두통	27 (9)	16 (5)
호흡, 흉부 및 종격동 이상		
호흡곤란	17 (6)	13 (4)

기타 이상 반응
3% 미만에서 나타난 이상반응: 과민증 (0.3%)

임상시험에서, 치료중단을 초래한 이상반응은 두통, 무력증, 어지럼증, 변비, 오심, 과민반응, 투석 중 저혈압, 소양증 및 발열이었다

치료연장 기간 동안 보고된 이상반응은 무작위배정 임상시험에서 관찰된 것과 비슷하였다.

5. 일반적 주의
1) 투석 시 저혈압이 두 건의 무작위 임상 시험에서 이상반응으로 보고되었고, 이 중 중대한 이상 반응은 0.3% 환자에서 나타났다.
2) 정맥으로 투여되는 철 제제는 감염증을 악화시킬 수 있다. 혈중 박테리아 또는 진균 감염증이 확인되면 감염증 치료 기간 동안에는 이 약 투여를 중지해야 한다.
3) 이 약은 적절한 혈액학적 검사를 통해 혈청 페리틴, 트랜스페린 포화 등 철 관련 파

라미터를 정기적으로 모니터링해야 한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 가임 여성에게 이 약으로 치료 받는 동안 그리고 치료 완료 후 최소 2주 동안 임신을 예방하기 위해 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
2) 주요 출생결함 및 유산 등의 약물 관련 위험을 알리기 위해 사용 가능한 임부에 대한 이 약의 투여에 관한 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 기관형성 단계에서 임신한 랫드와 토끼에게 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물을 정맥내 투여하였을 때, 이 약으로부터 환자에게 전달된 철의 이론적 최대량보다 높은 모체 독성 용량 수준에서 태아 발달에 유해한 결과가 나타났다. 모체에 대한 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성을 상회하는 경우에만 임신 중 이 약을 투여한다.
3) 대상 인구집단에 대한 주요 출생결함 및 유산의 추정되는 기본위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 출생결함, 손실 또는 기타 유해한 결과의 기본위험이 있다. 미국에서 일반인에서, 임상적으로 인정된 임신에서 주요 출생결함 및 유산의 추정되는 기본위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다.
4) 인간의 모유에서 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물의 존재, 모유수유 유아에 대한 영향 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 이 약을 수유부에게 사용하는 경우, 유아의 잠재적 위험성이 이 약의 임상적 필요성 및 모유 수유의 유익성과 함께 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험에서, 65세 이상인 환자 99명 (29%)이 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물으로 치료를 받았다. 이러한 임상시험에서 안전성과 유효성 측면에서 고령 환자와 이보다 젊은 환자 간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
실온에서 알루미늄 파우치 안에, 빛을 피하여 앰플을 보관한다. 냉동하지 않는다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약동학
혈청 철의 약동학은 4시간 동안 정맥 내 경로로 이 약 2.5, 5, 7.5 및 10 mg을 투여하거나 12시간 동안 이 약 15 mg 및 20 mg을 투여받은 건강한 지원자에서 조사하였다. 기저 철 수치로 보정한 혈청 철의 AUC 및 Cmax는 용량에 비례하여 증가되었다. 혈청 철의 반감기는 약 1.48시간이었고, 평균 청소율 (CL)은 0.406 - 0.556 L/hour였고, 평균 겉보기 분포용적 (Vz)은 이 약을 4시간 동안 정맥내 투여한 후 0.765 - 0.859 L였다. 이 약을 4시간 주입하였을 때와 비교하여, 12시간 동안 이 약 15 mg (CL = 0.672 L/hour 및

Vz = 1.66 L) 및 이 약 20 mg (CL = 0.661 L/hour, Vz = 2.08L)을 주입한 후 평균 CL 및 Vz가 보다 높은 것으로 관찰되었다. 혈액투석을 통해 이 약을 투여받은 환자에서 철분 전달에 대한 다른 투석 조건의 영향을 평가한 시험에서, 혈액 및 투석액 유속 감소 (Qb/Qd 200/400 mL/min vs. ≥ 350/ ≥ 600 mL/min)로 인해 전달된 철분의 중앙값 누적량이 33% 감소되었다.

2) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 혈액투석 의존성 만성 신장질환 (HDD-CKD) 환자에서 철분 대체요법에서 이 약의 적절하고 잘 통제된 성인 시험의 결과에 근거하여 확립되었다.

HDD-CKD 환자에서 이 약의 유효성은 무작위배정, 단일 눈가림, 위약대조 임상시험 2개에서 평가하였다. 헤모글로빈 9 g/dL - 12 g/dL 및 TSAT > 20%와 혈청 페리틴 농도 > 200 mcg/L인 환자를 대상으로 수행하였다. 이 약을 투석액에서 110 mcg 철/L의 최종 농도로 탄산수소염 농축액에 첨가하고, 혈액투석 중 1주에 3회 또는 4회 투여하였다. 대부분의 환자들이 베이스라인에서 적혈구 생성 촉진 제제(ESAs)를 안정적인 용량으로 투여받고 있었다. 무작위배정 후, 환자들의 ESA 용량을 변경하는 것은 금지되었다.

유효성은 베이스라인 후 치료기간 종료까지 헤모글로빈의 평균 변화 (무작위배정 치료기간 동안 전체 기간의 마지막 1/6에 해당되는 치료기간의 평균 헤모글로빈)로 평가하였다. 환자의 약 18%가 계획된 48주 치료기간을 완료하였다.

아래 표에 ITT 분석대상군에 대한 베이스라인 후 치료기간 종료까지 각 치료군에서 헤모글로빈 (Hgb) 및 철 변수의 평균 변화가 제시되어 있다.

표. 베이스라인 후 치료 종료까지 헤모글로빈, 페리틴, 망상구혈색소 함량 (CHr) 및 트랜스페린 포화도 (TSAT)의 변화

	CRUISE1		CRUISE2	
	시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물 (N=152)	위약 (N=153)	시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물 (N=147)	위약 (N=147)
베이스라인 헤모글로빈 (SD) g/dL	10.96 (0.592)	10.91 (0.632)	10.96 (0.605)	10.94 (0.622)
베이스라인 후 치료기간 종료까지 헤모글로빈 변화 (SD) g/dL	-0.03 (1.147)†	-0.38 (1.240)	-0.08 (1.152)†	-0.44 (1.157)
베이스라인 페리틴 (SD) mcg/L	508.2 (193.55)	509.3 (209.06)	519.0 (201.56)	478.4 (200.59)
베이스라인 후 치료기간 종료까지 페리틴 변화 (SD), mcg/L	-70.8 (132.41)	-141.2 (187.74)	-65.3 (162.45)	-120.9 (268.19)
베이스라인 망상구혈색소함량 (CHr) (SD), pg	32.37 (1.967)	32.53 (1.965)	32.56 (2.210)	32.57 (1.932)

베이스라인 후 치료기간 종료까지 CHr 변화 (SD), pg	-0.22 (1.191)	-0.90 (1.407)	-0.55 (1.441)	-0.85 (1.474)
베이스라인 TSAT (SD), %	28.2 (8.23)	27.1 (7.76)	28.0 (8.15)	28.2 (8.52)
베이스라인 후 치료기간 종료까지 TSAT 변화 평균 (SD), %	-1.0 (9.07)	-2.9 (7.65)	-0.9 (7.54)	-3.6 (7.29)

† $p < 0.05$

4) 약리작용 및 독성시험 정보

암컷 랫드에 대한 수태능 및 초기 배발생시험에서, 정맥내 주입을 통해 1주에 3회 투여된 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물의 모체독성 용량 40 mg/kg은 발생되는 배자에 대해 독성이 없었다.

배태자 발생 독성시험에서, 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물을 임신한 랫드와 토끼에게 1시간 동안 정맥내 주입으로 기관형성 기간 동안 투여하였다. 랫드의 경우 최대 30 mg/kg/day 및 토끼의 경우 최대 20 mg/kg/day의 용량에서 모체 또는 발생독성은 관찰되지 않았다. 모체독성 용량은 배태자 발생에 영향을 미쳤고, 랫드에서 90 mg/kg/day에서 초기 재흡수로 인한 착상후 손실, 태반 이상, 태자 체중 감소와 태자 두부 및 척추 기형과 토끼에서 40 mg/kg/day에서 척추 기형이 발생하였다.

최대 90 mg/kg/day의 정맥내 투여용량의 시트르산피로인산철황산나트륨공침수화물을 사용하여 임신한 랫드에 대해 출생 전/후 발생시험을 실시하였다. 모체독성용량 90 mg/kg/day 투여 시, 생존 새끼 수 감소와 새끼 체중 감소가 발생하였다. 최대 30 mg/kg/day 용량에서 새끼의 생존, 또는 어떠한 용량 수준에서도 새끼의 생식 변수에 대한 유해한 영향은 없었다

시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물은 대사 활성화 존재 시 CHO 세포에 대한 시험관내 염색체 이상 시험에서 염색체 구조이상을 유발하였다. 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물은 시험관내 세균 복귀돌연변이 (Ames) 시험에서 변이원성이 없었고 대사 활성화 부재 시 CHO 세포에 대한 시험관내 염색체 이상 시험 또는 생체내 마우스 미소핵 시험에서 염색체 구조이상을 유발하지 않았다.

랫드에 대한 수컷 및 암컷 수태능 시험에서, 시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물은 최대 40 mg/kg의 용량으로 1주에 3회 1시간 동안 정맥내 투여하였다. 수태능 또는 생식에 대한 유해한 효과는 확인되지 않았다.

시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물의 발암성을 조사하는 시험은 실시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 차광, 실온(1~30℃), 밀봉용기, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021-01-29				
보완요청 일자	2021-05-18 2021-12-24	2021-04-21 2021-12-14	2021-05-13 2021-12-15	2021-03-16	
보완접수 일자	2021-10-08 2022-01-03	2021-10-12 2022-01-06	2021-10-12 2022-01-04	2021-10-15	
최종처리 일자	2022-01-19	2022-01-11	2022-01-14	2021-11-22	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품, 5.새로운 용법용량 의약품 및 7. 새로운 제형 (동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	△	○	○	○	○	x	x	x	○	x	△	×	×	×	×	△	△	△	△	-	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	×	○	×	○	○	○	×	-	○	×	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 혈액투석 의존 환자의 철 보충을 위하여 투석 전 혈액 투석액과 혼합하여 투석막을 통하여 철이 정맥으로 전달되는 제제로서, 미국에서 2015.01.23. 허가된 제품임
- 국내 기허가된 철 정맥주사제와는 달리 혈액투석 의존성 만성 신부전 환자에서 혈액 투석 시 철 손실량을 보충하는 철보충 요법제에 해당함
- 1회 투석 시 1앰플 (철로써 27.2mg)을 탄산수소염 농축액에 혼합 (최종 투석액 중 최종 농도 110μg/L)하여 사용함. 투석막을 통하여 전달되는 철 투여량은 신청 품목과 동등성 (혈장 철 및 트랜스페린 결합 철의 Cmax, AUC)을 입증한 '트리페릭주' 1회 투여량인 철로서 6.75mg에 해당하는 수준임
- 치료적확증임상시험 (SFP-4, SFP-5)이 핵심 임상시험으로 제출되어 검토됨
- 제출된 임상시험 근거에 따라, 이 약은 9.46L의 탄산수소염 농축액에 혼합하여 투석액 중 최종 농도 110μg/L로 조제하여 사용하며, 최종 농도로 조제하기 위해서는 '산 농축액 1, 탄산수소염 농축액과 정제수 44의 희석

비율로 투석액이 조제'되어야 함. 국내 시판 중인 탄산수소염 농축액에 적용하기 위해서는 더 큰 용량 단위(10L 등)에서 농축액을 일정량 제거한 뒤 이 약 1앰플을 추가하여야 함. 이 약을 준비하는 조제 과정이 무균 조작 하에 이루어져야 하고 이 약을 나누어 사용하지 않도록 용법용량항에 추가하여 명시함.

[약어 및 정의]

- FPC: Soluble ferric pyrophosphate
- IRE: Iron-restricted erythropoiesis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 322 무기질제제
- 약리작용 기전: 혈액투석 시 손실되는 철 보충, 철은 트랜스페린에 결합하여 적혈구 전구제에 전달하여 헤모글로빈 생성에 쓰임
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 매번 혈액투석 시 손실되는 철 보충 요법 제제로서, 철을 적혈구 전구체에 전달할 수 있도록 트랜스페린에게 직접 빠르게 공여함. 세망내피계 대식세포를 우회함으로써 철 격리를 피하고 주성분 내 철이 강하게 결합되어 아나필락시스 유사 반응 위험을 최소화한 제제임

1.2. 기원 및 개발경위

- 트리페릭 제제는 혈액투석 의존적 만성 신장 질환 성인 환자에서 헤모글로빈을 유지하기 위한 철 대체에 적응증을 가지고 있는 철 대체 제품으로 Rockwell Medical Inc.에 의해 개발됨.
- 혈액투석액을 통하여 정맥내 투여하는 '트리페릭액'이 2015.01 미국에서 허가되었으며, 동일한 주성분으로 투석기에 직접 연결하여 투여하는 '트리페릭주'는 2020.03 미국에서 허가되었고, 2021.04. 캐나다 허가됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 혈액투석 의존성 만성 신부전 성인 환자의 헤모글로빈 수치 유지를 위한 철분보충요법제
- 혈액투석 의존성 만성 신장 질환 환자에서 매번 투석 치료 시 혈관 접근 부위의 출혈로 인한 15-25 mL(매주 약 60 mL) 전혈 소실, 투석기 및 도관 내 혈액 잔류, 혈액 검사를 위한 통상적 정맥절개술 때문에 철 요구량이 증가함. 절대적 철 결핍에 대한 치료는 철 저장량 보충이며 일반적으로 이 적응증에 승인된 정맥 내(intravenous, IV) 철 대체 제품이 사용됨. 그러나, 만성 신장 질환 환자에서 지속적인 투석 관련 철 소실로 인해 결국은 철 저장량이 고갈되고 절대적 철 결핍이 반복적으로 발생함. 지속적 투석 관련 철 소실로 인한 철 균형을 유지하기 위하여 소량의 IV 철을 규칙적으로(주 1회 내지 월 1회) 투여하는 유지 철 요법이 적용되나 이는 철 격리 증가 및 철 과부하를 초래할 수 있음. 신청 제품은 혈액투석 의존성 만성 신장 질환 환자에서 각 투석 시마다 투여되는 철분 보충 요법제로서 적색 골수로 빠른 전달을 위해 직접 트랜스페린에게 철을 우선적으로 공여함으로써 세망내피계 대식세포 내 격리를 피하는 제제로 개발됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 정맥내 철 투여는 과민증/아나필락시스양 반응 및 세균 감염 발생률 증가 가능성 존재

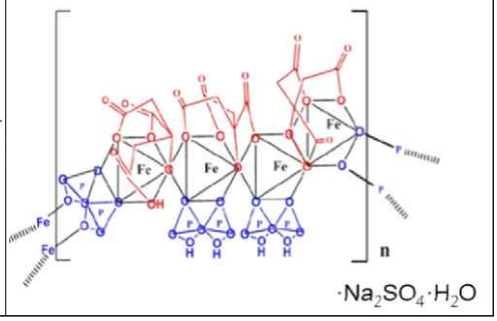
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	화학명	분자식	구조식
주성분	시트르산피로인산철황산나트륨 공침물수화물 (Ferric Pyrophosphate citrate sodium sulfate co-precipitate hydrate)	Iron (3+) cation; 2-oxidopropane-1,2,3-tricarboxylate; diphosphate sodium sulfate co-precipitate hydrate	$Fe_4^{3+}(C_6H_5O_7^{4-})_3(P_2O_7^{4-})_3 \cdot x(Na_2SO_4) \cdot y(H_2O)$	

2.1.2 원료의약품 시험항목

[redacted]

2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

[redacted]

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- [redacted], 재시험기간-제조일로부터 24개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성배치로 사용기간 36개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 실온보관(1~30℃), 차광밀봉용기, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험 (랫트 13주/26주, 비글견 13주/39주), 유전독성시험, 생식발생독성시험(Seg Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ) 검토됨

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험		랫트	1h 정맥내 주입	13주 (회복 및 TK 포함)	최초: 20, 40, 80, 160 두 번째: 10, 20, 40, 60 이후: 0.5, 2, 5, 10
		랫트	1h 정맥내 주입	26주 (회복 및 TK 포함)	1주: 10, 20, 30, 40 2-4주: 5, 10, 15, 20 이후: 0.5, 2, 5, 10
		랫트	복강내 투여	4주 (회복 및 TK 포함)	50, 150, 450 µg iron/kg, 3회/주
		암컷 토끼	1h 정맥내 주입	5일	25, 50, 75, 125
		비글견	1h 정맥내 주입	13주 (회복 및 TK 포함)	1-2주: 20, 40, 80, 160 이후: 5, 10, 20, 30
		비글견	1h 정맥내 주입	39주 (회복 및 TK 포함)	5, 10, 20, 30
유전독성 시험	복귀돌연변이	박테리아	in vitro	-	0.3125, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/plate
	염색체 이상	CHO cells	in vitro	-	최대 5 mg/mL (S9 불포함) 최대 0.3 mg/mL (S9포함)
	소핵	마우스	정맥내 투여	24시간 간격으로 2회 투여	100, 200, 400
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫트	1h 정맥내 주입	교배전 2주-교배기간	1-2주: 10, 20, 40 이후: 2, 5, 10
	Seg I	랫트	1h 정맥내 주입	교배전 15일-교배후 6일	10, 20, 40
	Seg II	랫트 (임신한 암컷)	1h 정맥내 주입	교배 후7-17일	10, 30, 90

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
	Seg II	토끼 (임신한 암컷)	1h 정맥내 주입	교배 후7-19일	10, 20, 40
	Seg III	랫트	1h 정맥내 주입	교배 후7일-수유 20일	10, 30, 90

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험 (랫트 13주/26주, 비글견 13주/39주), 유전독성시험, 생식발생독성시험(Seg Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ) 검토됨. 동물모델, 투여 용량 및 투여 경로 등 시험법은 개발하고자 하는 용법용량을 고려하였을 때 적절하였음.
- 염색체이상시험에서 S9 존재 시 한군에서 유일하게 양성 결과가 나왔으나 유전독성물질이라고 판단되는 근거는 낮은 것으로 사료되며, 양성 결과에 대해서는 사용상 주의사항에 기재
- Seg Ⅱ 시험에서 모체독성을 나타낸 고용량에서만 태아 독성이 관찰되었으므로 시험 결과에 대하여 사용상 주의사항에 기재

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 일차 약력학 및 작용기전과 관련하여 SFP에서 human apo-transferrin로의 철 이동 kinetics과 상호작용을 평가하기 위한 in vitro 시험이 제출됨
- 신경계, 순환계, 호흡계 기능에 대한 잠재적 이상반응을 평가하는 in vitro, in vivo 안전성 약리시험이 제출됨

5.2. 효력시험

- SFP의 일차 약력학적 활성 및 작용기전이 평가됨
- SFP에서 human apo-transferrin로의 철 이동 kinetics에 대한 in vitro 시험에서 철은 빠르게 SFP에서 human apo-transferrin 두 개의 iron-binding sites로 이동하였음.
- SFP과 apo-transferrin의 co-crystallization에 대한 in vitro 시험에서, SFP는 iron을 apo-transferrin의 N lobes와 C lobes에 주었으며, N lobes는 iron과 pyrophosphate와 결합하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과
신경계	동물시험	랫트, 군당 20마리 (10/성별)	1h 정맥내 주입	0, 62.5, 125, 250, 500 mg/kg	• 신경계 기능에 대한 NOEL 500 mg/kg (약 58 mg Fe/kg) • 전반적인 NOAEL 62.5mg SFP/kg (약 7 mg Fe/kg)

호흡기계	동물시험	랫트, 수컷 7 또는 8 마리	1h 정맥내 주입	0, 62.5, 125, 250, 500 mg/kg	• NOEL 250 mg/kg
순환기계	In vitro hERG assay	HEK293 cells transfected with human-ether-a-go go(hERG) cDNA	in vitro	1, 10, 100, 1000 μg/mL	IC50 〉 1000 μg/mL
	In vitro action potential assay	Canine cardiac Purkinje fibers	in vitro	10, 100, 1000 μg/mL	
	in vivo (Telemetry)	비글견, 군당 6 마리 (3/성별)	1h 정맥내 주입	0, 125, 250, 500 mg/kg	• 순환계에 대한 NOEL 250 mg/kg (약 29 mg Fe/kg) • 독성에 대한 NOAEL 125mg SFP/kg (약 14 mg Fe/kg)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 랫트에서 SFP는 MTD까지 신경계, 호흡계 기능에 영향을 나타내지 않았음.
- 순환계 기능 관련하여, Isolated canine Purkinje fibers에서 SFP는 1000 μg/mL (약 11500 μg Fe/dL 해당)에서 action potential duration 증가시켰으며, 한 섬유에서 1000 μg/mL 처치 후, delayed after depolarization 관찰됨. 비글견 500 mg/kg 투여 후 한 마리에서 약간의 QTC 간격 연장이 관찰되었으나, NOEL 값 대비 충분한 안전역을 갖는 것으로 판단함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 당시 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험은 2상 1건 (SFP-9), 3상 4건 (SFP-4, SFP-5, NIH-FP-01, SFP-6)이 검토됨
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 SFP-4-RC, SFP-5-RC임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 건강한 자원자에서 SFP IV 투여 단회 용량 증량시험 수행

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
2상	SFP-9	건강한 자원자에서 SFP 단회 IV 투여 PK	무작위, 이중맹검, 위약대조, 단회, 용량증량 시험	건강한 사람 6 코호트, 코호트당 8명 (시험약 6/위약 2) (48명 등록 / 45명 완료) -2.5mg -5.0mg -7.5mg -10mg -15mg -20m	-FPC 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mg iron/4hr IV infusion -FPC 15, 20 mg iron/12hr IV infusion -FPC를 IV 수액 (5% dextrose in water)과 혼합하여 4-12hr 동안 IV 단회투여	단회	<약동학> -주입 시작 후 48시간까지 혈중 iron profile, sFetot, Transferrin (기저치에만), TBI, TIBC -총 iron에 대한 Cmax, Tmax, AUC 0-24, AUC 0-∞, AUC 0-last, Cl, λz, TBI, NTBI, UIBC, TIBC, TSAT	-FPC는 2.5-10mg 4시간 IV 주입 시 내약성 양호했음 -FPC는 15-20mg 12시간 IV 주입 시 내약성 양호했음 -기처치값을 보정한 Cmax, AUC 0-24은 시험된 용량에서 용량 의존적으로 증가

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 트리페릭액 핵심 임상시험 SFP-4-RC, SFP-5-RC을 통하여 안전성 및 유효성 확인
- 3상 4건 (SFP-4, SFP-5, NIH-FP-01, SFP-6) 검토됨

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3상	NIH-FP-01, 미국 23개 기관	위약대조, 이중맹검, 무작위	혈액투석 받는 ESRD 환자 100명	-시험군: SFP in dialysate at 2μM (110μg Fe/L of dialysate) 52명 -위약군: SFP 가 포함되지 않은 표준 중탄산액 51명 * 시험약은 Premixed bicarbonate concentrate 형태로 시험기관에 제공	투여기 36주+추적관찰 1주	-투여기1-4주 동안은 IV Fe 금지, 첫 4주 이후 매 4주마다 IV Fe 투여 가능 -ESA(Erythropoiesis stimulation agent)는 용량 적용 알고리즘에 따라 투여	<1차 유효성> 목표 Hgb 유지를 위해 처방되는 ESA 용량 변화 % <2차 유효성> IV Fe 보충양, Hgb 생성으로 측정되는 Fe 의 erythron으로 전달 (ESA response index), EoT에 ESA 용량 분포의 변화 등 <안전성>	-일차 유효성 평가변수인 EoT의 Hgb 평균 변화에서 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이(3.6 g/L, p=0.011)를 나타냄 -안전성 평가에서 시험군과 위약군간 유사한 결과를 나타냄

							이상반응, 실험실 검사, vital signs, 신체검사	
3상	RMTI-SFP-6, 51개 기관 (미국 48, 캐나다 3)	위약대조, 이중맹검, 무작위, 교차	혈액투석 받는 만성신장질환 환자 목표 700명, 718명 무작위 배정	-시험군: SFP in dialysate at 2μM (110μg Fe/L of dialysate) -위약군: SFP 가 포함되지 않은 표준 중탄산액	스크리닝 기간 2 주 → 치료기 2 주 → 10-12일 washout → 치료기 2주 *치료기는 시험군 또는 위약군 교차 투여	-ESA(Erythropoiesis stimulation agent)은 용법용량 변경 없이 투여 허용	<안전성 평가> 이상반응, 실험실 검사, 신체 검사, 활력징후, 투석 parameters	-시험군 219명에서 377건의 AE 보고(31.6%), 위약군 241명에서 460건 AE 보고 (35.1%) -3명 사망 보고하였고 약물과 관련되지 않은 것으로 평가 -안전성 평가에서 시험군과 위약군 간 유사한 결과를 나타냄
3상	RMTI-SFP-4, 미국 45개 기관	위약대조, 단일맹검, 무작위	혈액투석 받는 만성신장질환 환자 Stage2, 300명 (시험군 및 위약군 각 150)	-시험군: SFP in dialysate at 2μM (110μg Fe/L of dialysate) 149명 -위약군: SFP 가 포함되지 않은 표준 중탄산액 151명	Stage 2 12개월	-경구 및 IV Fe 투여 금지 -ESA(Erythropoiesis stimulation agent)은 용법용량 변경 없이 투여 허용	<1차 유효성> 기저치로부터 EoT의 Hgb 평균 변화 <2차 유효성> 매 4주 Hgb 평균 변화, EoT의 ferritin % 평균 변화 등 <안전성> 이상반응, 실험실검사 활력징후 ECG, Fe overload	-일차 유효성 평가변수인 EoT의 Hgb 평균 변화에서 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이(p=0.011)를 나타냄 -안전성 평가에서 시험군과 위약군 간 유사한 결과를 나타냄
3상	RMTI-SFP-5, 미국 43개 기관	위약대조, 단일맹검, 무작위	혈액투석 받는 만성신장질환 환자 Stage2, 300명 (시험군 및 위약군 각 150)	-시험군: SFP in dialysate at 2μM (110μg Fe/L of dialysate) 143명 -위약군: SFP 가 포함되지 않은 표준 중탄산액 145명	Stage 2 12개월	-경구 및 IV Fe 투여 금지 -ESA(Erythropoiesis stimulation agent)은 용법용량 변경 없이 투여 허용	<1차 유효성> 기저치로부터 EoT의 Hgb 평균 변화 <2차 유효성> 매 4주 Hgb 평균 변화, EoT의 ferritin % 평균 변화 등 <안전성> 이상반응, 실험실검사 활력징후 ECG, Fe overload	-일차 유효성 평가변수인 EoT의 Hgb 평균 변화에서 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이(p=0.011)를 나타냄 -안전성 평가에서 시험군과 위약군 간 유사한 결과를 나타냄

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- SFP-4-RC, SFP-5-RC 3상 핵심임상시험으로 이 약의 안전성 및 유효성 확인

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- SFP-4-RC, SFP-5-RC 핵심 임상시험을 통하여 FPC 투여군에서 헤모글로빈을 베이스라인 수치에 가깝게 유지시켰고 위약군과 통계적으로 유의한 차이를 나타냄. 혈청 Fe, UIBC, TSATtransferrin, 페리틴, CHr 등의 파라미터에서도 시험군에서 베이스라인 수치 유지하는 경향을 나타냈으며 투석 후 혈청 Fe, UIBC, TSATtransferrin 증가하여 투석막을 통해 트랜스페린으로 철이 전달되었음이 확인됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 가장 흔한 이상반응에는 두통, 말초 부종, 무력증, 동정맥루 혈전증, 요로 감염, 동정맥루 부위 출혈, 발열, 피로, 시술 저혈압, 근육 연축, 사지 통증, 등 통증, 호흡곤란 등이었으며, 안전성 결과는 전반적으로 양호했음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상에 관한 자료는 신청 효능효과, 용법용량을 뒷받침하는 근거로서 인정됨

	신청사항	시정사항
효능효과	혈액투석 의존성 만성 신부전 성인 환자의 헤모글로빈 수치 유지를 위한 철분보충요법제 -이 약은 복막 투석을 받는 환자에게 사용	좌동

	하지 않는다 -이 약은 가정에서 혈액 투석을 받은 환자에게 연구되지 않았다.	
용법용량	이 약은 탄산수소염 농축액에만 첨가해야 하며 산 농축액 혼합물에 첨가해서는 안 된다. 탄산수소염 농축액과 혼합하기 전에 침전 징후에 대해 이 약을 검사한다. 이 약은 연두색에서 녹색을 나타내는 투명한 용액이다. 혈액투석액 준비에 사용되는 중탄산염 농축액에 이 약을 첨가한다. 산 농축액 1, 탄산수소염 농축액과 정제수 44의 희석 비율로 투석액을 조제하여 혈액투석을 하는 경우에 사용할 수 있으며, 최종 혈액투석액에서 철(III)의 최종 농도는 2 마이크로몰 (110 mcg/L)이다. 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 이 약 1앰플 (5mL, 철로서 27.2mg)을 추가한다. 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 앰플 1개의 비율로 이 약을 여러 개 추가할 수 있다. 이 약 1앰플을 나누어 사용하지 않는다. 만성 신부전 환자가 혈액투석 유지요법을 받는 동안 매번 투석 절차마다 이 약을 투여한다. 투석은 일반적으로 주당 3-4회, 회당 3-4시간에 걸쳐 이루어진다. 혈액투석 탄산수소염 용액은 탄산수소염 농축액 혼합액 준비 후 24시간 이내에 투여해야 한다. 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야 한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야 한다. 환자는 이 약의 주입 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰되어야 한다.	환자가 만성 신부전에 대한 혈액 투석 유지요법을 받는 동안 각 투석마다 이 약 1앰플(5 mL, 철(III)로서 27.2mg)을 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용한다. 이 약은 반드시 탄산수소염 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용하며, 산성 농축액에 희석해서는 안된다. 무균조작 하에 다음과 같이 희석하여 사용한다. 1) 이 약은 연두색에서 녹색을 나타내는 투명한 용액으로 탄산수소염 농축액과 혼합하기 전에 침전 여부를 확인한다. 2) 이 약 1앰플을 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 넣어 희석한다. 산성 농축액 1, 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 및 정제수 44의 희석조제 비율로 하여 투석액으로 사용한다. 최종 희석된 혈액 투석용 투석액에서 철(III)의 최종 농도는 2 µM (110 µg/L)이다. 3) 최종 혈액투석용 투석액은 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 조제 후 24시간 이내에 사용하여야 한다. 4) 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 앰플 1개의 비율로 이 약을 여러 개 추가할 수 있다. 이 약 1앰플을 나누어 사용하지 않는다. 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야 한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야 한다. 이 약을 환자에게 사용 시작 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (TRIFERIC, Solution(Ferric pyrophosphate citrate 27.2mg), Rockwell Medical, 2015.01.23. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	트리페릭액	모노퍼주	베노훼럼주
업소명	제일약품(주)	㈜한국팜비오	제이더블유중외제약(주)
주 성분	시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물 366.7mg (철로서 27.2mg)	철이소말토시드착염 417 mg (철로서 100mg)	수크로오스수산화제이철착염 540mg (철로서 20mg)
효 능 효과	혈액투석 의존성 만성 신부전 성인 환자의 헤모글로빈 수치 유지를 위한 철분보충요법제 -이 약은 복막 투석을 받는 환자에게 사용하지 않는다 -이 약은 가정에서 혈액 투석을 받은 환자에게 연구되지 않았다.	1) 경구투여로 효과가 불만족하거나, 경구투여가 불가능한 철결핍증 환자 2) 임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 철 결핍증 환자	다음과 같은 경우의 철 결핍환자에서 철 보급 1) 경구용 철분제제의 복용이 불가능하거나 치료가 만족스럽지 못한 환자 2) 약물 복용 순응도가 떨어져 치료효과가 의심되는 환자 이 약은 적절한 검사(혈청 페리틴, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구 지표-MCV, MCH, MCHC)를 통해 증상이 확인된 경우에만 투여한다.
용법용량	환자가 만성 신부전에 대한 혈액투석 유지요법을 받는 동안 각 투석마다 이 약 1앰플 (5 mL, 철(III)로서 27.2mg)을 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용한다. 이 약은 반드시 탄산수소염 혈액투석용 투석액에 희석하여 사용하며, 산성 농축액에 희석해서는 안된다. 무균조작 하에 다음과 같이 희석하여 사용한다. 1) 이 약은 연두색에서 녹색을 나타내는 투명한 용액으로 탄산수소염 농축액과 혼합하기 전에 침전 여부를 확인한다. 2) 이 약 1앰플을 탄산수소염 농축액 2.5 갤런 (9.46 L)에 넣어 희석한다. 산성 농축액 1, 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 및 정제수 44의 희석조제 비율로 하여 투석액으로 사용한다. 최종 희석된 혈액 투석용 투석	용법 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야한다. 환자는 이 약의 주입 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰되어야 한다. 정맥으로만 투여되어야 한다. 이 약은 피하 또는 근육주사 할 수 없다. 정맥직접주사 또는 정맥점적주사로 투여할 수 있다. 철분제제의 정맥 투여는 매번 과	이 약의 총 투여량은 총 철 부족량과 동일하며, 헤모글로빈수치 및 체중에 따라 개인별로 적절하게 적용한다. 총 철 부족량은 아래 계산식으로 구할 수 있다. <계산식 생략> [표] 투여해야 할 총 앰플수 (1앰플당 5ml, 철로서 100 mg) 1. 용량 ○ 성인 : 이 약으로서 1주 2 ~ 3회, 1회 5 ~ 10 mL(철로서 100 ~ 200 mg)을 헤모글로빈 수치에 따라 투여한다. ○ 3세 이상의 소아 : 소아에 대한 연구결과가 한정적이므로, 만약 치료가 필요하다면 헤모글로빈 수치에 따라 주 2 ~ 3회, 체중 kg당 이 약으로서 0.15 mL(철로서 3 mg)을 초과하지 않도록 투여한다(3세

	액에서 철(III)의 최종 농도는 2 μM (110 μg/L)이다. 3) 최종 혈액투석용 투석액은 이 약과 탄산수소염 농축액 혼합액 조제 후 24시간 이내에 사용하여야 한다. 4) 탄산수소염 농축액 2.5 갤런(9.46 L)에 앰플 1개의 비율로 이 약을 여러 개 추가할 수 있다. 이 약 1앰플을 나누어 사용하지 않는다. 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야 한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야 한다. 이 약을 환자에게 사용 시작 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰한다.	민반응의 위험과 연관되어 있다. 그러므로 위험을 최소화하기 위해 철분제제의 정맥 투여의 횟수를 최소로 해야 한다. 1. 정맥주사 : 이 약은 철로써 최대 250mg/분의 투여 속도로 1회 최대 500 mg의 용량을 주당 최대 3회까지 정맥주사할 수 있다. 희석하지 않거나 최대 20ml의 0.9% 멸균 생리식염주사액에 희석하여 투여할 수 있다. 2. 정맥점적주사 이 약은 체중 kg 당 철로서 최대 20 mg의 용량을 정맥점적주사로 단회 투여할 수 있다. 만약 필요한 총 철 용량이 체중 kg 당 20mg을 초과할 경우, 최소 1주일의 간격을 두고 2번에 나눠 투여해야 한다. 체중 kg 당 20mg의 용량으로 첫 번째 투여를 하는 것이 권장되며, 임상적 판단에 따라 두 번째 투여는 실험실적 검사 결과 확인 후 투여할 수 있다. 철로서 1000 mg 이하 용량은 15분 이상 투여한다. 철로서 1000 mg을 초과 용량은 30분 이상 투여한다. 이 약의 전체 용량 투여 시에는 0.9% 멸균 생리식염주사액 최대 500mL에 희석하여 사용한다. 3. 투석기에 주사 정맥직접주사와 같은 방식으로 투석기의 정맥측 가지에 직접 투여할 수 있다. ◎ 용 량 이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안된다.	미만의 소아에게는 투여가 권장되지 않는다.). <최대 1회 투여량> ○ 정맥점적주사 : 1회 최대 철로서 500 mg까지 투여할 수 있다. 최대 1회 투여량은 1주일에 1회 체중 kg당 철로서 7 mg이며, 철로서 500 mg을 초과할 수 없다. ○ 정맥주사 : 1회 최대 이 약 10 mL (철로서 200 mg)까지 투여할 수 있으며, 이 때 10분 이상에 걸쳐 투여해야 한다. 2. 용법 이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야한다. 이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야한다. 환자는 이 약의 주입 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰되어야 한다. 이 약은 정맥점적주사 및 정맥주사로 투여하며, 정맥점적주사가 선호된다. 이 약은 근육주사 할 수 없다. 1) 정맥점적주사 (1) 희석농도 : 이 약은 투여 직전에 5 mL당 최대 100 mL의 생리식염 주사액에 희석하여야 한다(5 mL은 최대 100 mL, 10 mL은 최대 200 mL). 안정성 문제로 더 낮은 농도로의 희석은 허용되지 않는다. (2) 주입속도 : 철 100 mg은 15분

		용량의 계산 <이하 생략>	이상, 철 200 mg은 30분 이상, 철 300 mg은 1시간 30분 이상, 철 400 mg은 2시간 30분 이상, 철 500 mg은 3시간 30분 이상 투여한다. 총 용량에 관계없이, 체중 kg당 철로서 최대 7 mg의 투여 시 적어도 3시간 30분 이상의 투여시간이 요구된다. 2) 정맥주사 분당 1 mL 이하(5 mL당 5분 이상)의 느린 속도로 정맥내로 직접 투여할 수 있다. 1회 10 mL(철로서 200 mg)을 초과할 수 없다. 투여가 끝난 후에는 팔을 펴도록 한다. 3) 투석기(dialyser)에 주사 정맥주사와 같은 방식으로 투석기의 정맥 측 가지에 직접 투여할 수 있다.