의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-05-28</td><td>접수번호</td><td>20240084816</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국파마</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아크루퍼캡슐30밀리그램(제이철말톨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">제이철말톨
(수412-1-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">경질캡슐제, 산제
414.6mg 중 제이철말톨 231.5mg(제이철로써 30mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.11.5.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국('19.7.25.), 유럽('16.2.18.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>나종덕 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">심사부서</td><td>순환신경계약품과</td><td rowspan="3">심사담당자</td><td>(안유) 배수영 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장</td></tr>
<tr><td>첨단의약품품질심사과</td><td>(기시) 이찬미 심사전문관, 권오석 연구관, 고용석 과장</td></tr>
<tr><td>의약품안전평가과</td><td>(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜린 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

성인에서 철 결핍증의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1회 1캡슐(30mg), 1일 2회이다. 이 약은 공복(식전 1시간 또는 식후 2시간)에 경구 복용하며, 캡슐을 열거나 부수거나 씹어서 복용하지 않는다. 치료기간은 철 결핍의 중증도에 따르며, 일반적으로 최소 12주 이상의 치료가 필요하다. 페리틴 수치가 정상범위에 들어올 때까지 치료를 지속하여야 한다. 신장애 환자 중 eGFR≥15 mL/min/1.73 m^2인 경우는 용량 조절이 필요하지 않다, eGFR <15 ml/min/1.73 m^2인 신장애 환자나 간장애 환자에 대한 용량 조절 필요성에 대한 임상 데이터는 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 염증성 장 질환 급성 악화의 위험 증가 위장관 내 염증 증가의 잠재적 위험이 있으므로, 활동성 염증성 장 질환 급성 악화 환자는 이 약의 사용을 피해야 한다. 2) 철 과량투여 철 제제를 이용한 과잉치료는 의인성 혈철소증의 가능성과 함께 철의 과다축적으로 이어질 수 있다. 철 과량투여의 근거가 있는 환자 또는 철을 정맥투여받은 환자의 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. (2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 항 참조) 이 약의 투여를 시작하기 전에 철 파라미터를 평가하고, 치료 과정에서 철 파라미터를 모니터링한다. (10. 과량투여시의 처치 및 12. 전문가를 위한 정보 (1) 약리작용의 ② 약력학적 정보 항 참조) 3) 우발적 섭취로 인한 어린이의 과량투여의 위험 철 함유 제제는 6세 이하 어린이가 우발적으로 과량투여하였을 경우 치명적 중독을 일으킬 수 있으므로, 어린이의 손이 닿지 않도록 보관한다. 만약 우발적으로 과량 투여하였을 경우, 즉시 의사 또는 응급센터에 연락한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 활성물질인 철 말톨 또는 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민반응을 나타내는 환자 (쇼크, 임상적으로 유의한 저혈압, 의식 상실 및/또는 허탈이 나타날 수 있다.)

2) 혈색소증 및 기타 철 과잉 증후군 환자(예: 헤모시데린 침착증) (철 과량투여를 초래할 수 있다.)
3) 반복적으로 수혈을 받는 환자 (철 과잉으로 이어질 수 있다.)
4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
5) 철 결핍증 이외의 빈혈 환자
6) 철 이용 장애 환자
7) 세균혈증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이 약은 황색 5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로, 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
2) 면역 또는 염증 질환 환자
3) 급성 또는 만성 감염 환자
4) 천식, 습진 또는 기타 아토피 알레르기 경험이 있는 환자
5) 철 함유 제제를 투여 중인 환자
6) 심장질환 병력이 있는 환자(심장질환 합병증이 심화될 수 있다.)
7) 비대상성 간경변증 또는 간염 환자

4. 이상반응
1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 위장관 증상(복통[8%], 고창[4%], 변비[4%], 복부불편감[2%], 팽창[2%], 및 설사[3%]) 이였으며, 중증도는 주로 경미하거나 중등도였다. 보고된 중증의 이상반응은 복통[4%], 변비[0.9%] 및 설사[0.9%]였다. 24명의 철 결핍증이 있는 성인 환자를 대상으로 실시한 국내 가교 임상시험에서 두통(7/24명, 29.2%)이 매우 흔하게 보고되었다.
2) 이상반응 표
[표 1]은 이 약에 대한 2건의 3상 위약 대조 임상시험(ST10-01-301/2 및 ST10-01-303)에서 발생한 모든 이상반응을 나타낸다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의한다. ; 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1000, <1/100), 드묾(≥1/10000, <1/1000) 또는 매우 드묾(<10000)
[표 1] 3상 임상시험에서 관찰된 이상반응

기관계 대분류	흔함	흔하지 않음
각종 신경계 장애		두통
각종 위장관 장애	복통(상복부 통증 포함), 고창, 변비, 복부 불편감/팽창, 설사, 대변 변색, 오심	소장 세균 과다 증식, 구토
피부 및 피하 조직 장애		여드름, 홍반
근골격 및 결합 조직 장애		관절 경직, 사지 통증
전신 장애 및 투여 부위 병태		갈증
임상검사		혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 감마-글로타밀 전이 효소 증가

5. 일반적 주의

1) 철 결핍 또는 철 결핍성 빈혈(IDA)은 혈액 검사를 기준으로 진단한다. 철 결핍의 원인을 조사하고 철 결핍 이외의 빈혈의 근본 원인을 배제하는 것이 중요하다.
2) 이 약은 염증성 장 질환(IBD)이 급성 악화되거나 헤모글로빈(Hb)이 9.5 g/dl 미만인 염증성 장 질환 환자에게는 사용을 권장하지 않는다.
3) 이 약과 정맥주사 철, 디메르카프롤, 클로람페니콜 또는 메틸도파의 병용투여는 피해야 한다. (6. 상호작용 항 참조)
4) 이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향은 없거나 미미한 수준이다.

6. 상호작용
1) 철 염의 정맥투여
이 약과 정맥주사 철의 병용투여는 정맥주사 철에 의해 트랜스페린이 포화되어 철이 빠르게 방출됨으로써 저혈압이나 허탈이 발생할 수 있다.
2) 다음 정보는 이 약을 사용한 비교임상시험이 아닌 문헌 사례 보고 및 임상연구를 근거로 하나, 철 제제와 관련된 잠재적인 위험에 대하여 고려해야 하는 사항이다.
(1) 이 약에 대한 다른 의약품의 영향
① 경구용 약물
이 약은 다른 경구용 약물과 병용투여 시 피해야 할 상호작용에 대한 경험적 데이터는 없다. 이 약과 일부 경구용 약물(칼슘 또는 마그네슘염 등)과의 병용 투여는 철의 생체 이용률을 감소시킬 수 있으므로 시간 간격(최소 2 시간 이상)을 두고 투여한다. 투여 간격은 병용투여 하는 약물의 흡수 특성 (최대 농도 도달 시간 또는 서방형 제품인지 속방형 제품인지 등)에 따라 달라질 수 있다. 이 약에 대한 임상적 반응을 모니터링한다.
(2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향
① 디메르카프롤과 철 제제의 병용투여는 신장독성의 위험을 높일 수 있으므로 이 약과 디메르카프롤의 병용투여는 피한다.
② 클로람페니콜과 철 제제의 병용투여는 혈장 철 제거 및 적혈구로의 철 흡수를 지연시켜 적혈구 형성을 방해한다.
③ 메틸도파와 철 제제의 병용은 메틸도파의 혈압강하작용을 방해할 수 있다.
④ 테트라사이클린과 경구용 철분 제제 병용 투여 시 철분과 항생제의 생체이용률이 모두 감소할 수 있다. 이 약과 병용 투여는 미코페놀레이트, 에티닐 에스트라디올, 시프로플록사신을 포함한 일부 경구용 약물의 생체 이용률을 감소시킬 수 있다. (12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 항 참조)
병용약물의 생체이용률의 감소가 안전성 또는 유효성에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 수 있는 경우, 이 약을 최소 4시간 간격을 두고 투여하고, 병용약물에 대한 임상 반응을 적절하게 모니터링한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1) 위험성 요약
이 약은 복용 후 제이철과 말톨의 복합체로써 전신 흡수되지 않으며, 임신한 여성이 복용해 태아가 약물에 노출될 가능성은 낮다. (12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 항 참조) 임부에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단하는 경우에만 투여해야 한다.
동물 생식 연구결과에 따르면, 임신한 CD1-마우스 및 Wistar 랫드에게 인체 권장 용량의 13 ~ 32배 용량의 2가철 또는 3가철 화합물을 기관형성 기간 동안에 경구 투여한 결과, 부정적인 발생

결과는 관찰되지 않았다. 임신한 여성에게 철 과량투여는 자연적 유산, 임신성 당뇨 및 태아 기형의 위험을 초래할 수 있다. 또한 임신한 Crl: COBS-CD (SD) BR 랫드에게 인체 권장 용량의 약 10배의 용량의 말톨을 기관형성기를 포함하여 계속 투여하고, 자손은 이유기 이후 지속하여 경구 투여한 결과, 자손의 발달독성은 관찰되지 않았다.

해당 집단에 대하여 주요 선천성 결손 및 유산의 추정된 기저 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천성 결손, 유산 또는 기타 부정적 결과의 기저 위험을 수반한다.

(2) 질병과 관련된 산모 및/또는 배아/태아의 위험

임신 중에 치료되지 않은 철 결핍성 빈혈(IDA)를 치료하지 않은 경우 산후 빈혈과 같은 산모의 부정적 결과와 관련이 있다. 임산부가 철 결핍 시 조기분만 및 저체중아 출산의 위험이 증가할 수 있다.

(3) 태자 발생 연구

임신한 마우스 및 랫드를 이용한 배태자 발생 연구에서 마우스의 경우 최대 160 mg/kg/일, 랫드의 경우 최대 200 mg/kg/일까지 기관형성 기간 동안 2가철(황산제일철) 또는 3가철 화합물(또는 피로인산철나트륨)을 경구 투여하였다. 인체 권장 용량의 13배(마우스) 및 32배(랫드)의 2가철 또는 3가철 화합물을 투여한 결과 모체 독성 및 배·태자독성은 관찰되지 않았다. 랫드를 이용한 다세대 생식 발생 독성 연구에서는 임신한 동물에게 100, 200, 및 400 mg/kg/일의 말톨을 기관형성기를 포함하여 계속 투여하고, 자손은 이유기 이후 지속하여 경구 투여하였다. 인체 권장 용량의 약 10배의 용량의 말톨을 투여한 결과 모체 독성 및 자손의 발달독성은 관찰되지 않았다.

2) 수유부

모유 내 이 약의 존재 여부 또는 모유 수유 중인 영아 또는 모유 생산에 관하여 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 수유부에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하고 임상적으로 필요한 경우에만 투여해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

무작위 배정 연구에 참가한 295명의 환자 중에서 65세 이상은 39%, 75세 이상은 23%이였다. 이들 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다. 20 mg/kg 원소 철의 급성 섭취는 잠재적으로 독성이 있으며, 200 ~ 250 mg/kg은 잠재적으로 치명적이다. 철 과량투여의 초기 징후 및 증상은 오심, 구토, 복통 및 설사가 있을 수 있다. 보다 중증 사례의 경우, 관류저하, 대사성 산증 및 전신독성의 징후가 있을 수 있다.

이 약을 과량투여 시, 저장 부위에 철이 축적될 수 있고, 이로 인해 혈철소증이 발생할 수 있다. 혈청 페리틴 및 트렌스페린 포화도와 같은 철 파라미터의 주기적인 모니터링은 철 축적을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

철 과잉 환자에게 이 약을 투여하지 말아야 한다. (2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 항 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 직사일광을 피하고 될 수 있으면 습기가 적고 서늘한 곳에 밀전(뚜껑을 꼭 닫아) 보관한다.

3) 오·남용을 피하고, 품질을 보존하기 위해 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.
4) 이 약의 용기를 처음 개봉한 후 실온(1～30℃)에서 45일간 보관 가능하므로, 개봉 후 45일이 지났을 경우 남은 약은 사용하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
① 작용기전
이 약은 장관 벽을 가로질러 철을 운반시켜 트랜스페린과 페리틴에 전달한다.
② 약력학적 정보
이 약은 페리틴 및 트랜스페린 포화도(TSAT)를 포함한 혈청 철 파라미터들을 증가시키는 것으로 나타났다.

2) 약동학적 정보
철 결핍(빈혈 있는 또는 없는) 있는 시험대상자에게 이 약 30mg, 60mg 또는 90mg을 1일 2회 (승인된 권장용량의 1 ～ 3배) 단일 용량으로 투여하고 정상 상태(1주 후)에서 혈청 철의 약동학적 특성을 평가하였다. 총 혈청 철 농도는 용량 비례보다 적게 증가한다.
① 흡수
이 약은 위장관에서 흡수된 후 분리되어 철과 말톨이 각각 별도로 흡수된다. 이 약 투여 후 철의 최고 혈청농도 도달시간은 1.5 ～ 3시간이었으며, 1일째와 8일째는 비슷했다.
② 음식에 대한 영향
철 말톨의 복용 후 음식 섭취는 철의 생체이용률을 감소시키는 것으로 나타났다.
③ 약물 상호작용 연구
<시험관 내 연구>
pH 1.2, 4.5, 및 6.8에서 시험관 내 제2철 말톨과의 상호작용에 대해 스크리닝한 약물 중 미코페놀레이트와 에티닐 에스트라디올만이 상호작용의 가능성을 보여주었다. 미코페놀레이트 회수율은 pH 1.2에서 최대 16%까지 감소했지만, pH 4.5에서는 상호작용이 없었다.; 용해도 문제로 pH 6.8에 대한 데이터를 사용할 수 없었다. 에티닐 에스트라디올 회수율은 pH 4.5에서 최대 35%까지 감소했다.; 용해도 문제로 인해 pH 1.2 및 pH 6.8에 대한 데이터를 사용할 수 없었다. 이러한 잠재적인 경구 상호작용은 해당 약물과 이 약의 투여 간격을 둠으로써 피할 수 있다. (6. 상호작용 (2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향 항 참조)
리시노프릴, 메토프로롤 및 와파린은 3가지 pH 조건에서 상호작용을 나타내지 않았으며, 이 약과 함께 복용할 수 있다.
제2철 말톨과의 상호작용은 아토르바스타틴(pH 6.8) 및 노르게스티메이트(pH 1.2)에 대해 관찰되지 않았다. (용해도 문제로 인해 다른 pH 조건에서 데이터를 얻을 수 없었음.)
<임상 연구>
이 약의 잠재적인 약물 상호작용에 대하여 평가하는 임상시험은 수행되지 않았다. 철 함유 제제는 혈류로의 시프로플록사신 흡수를 감소시켜 혈청 및 소변 수치를 낮추고 효과를 감소시킬 수 있다. 독시사이클린을 포함한 테트라사이클린의 흡수는 철 함유 제제에 의해 감소된 것으로 보고된다.

3) 말톨의 약동학적 특성
말톨은 생체 외에서 글루쿠론화(UGT1A6) 및 황산화에 의해 대사된다. 섭취한 총 말톨 중, 평균 39.8%에서 60%가 말톨 글루코나이드로써 소변을 통해 배출된다. 비투석 의존성 만성 신장질환

환자(eGFR이 15 mL/분/1.73m2 이상 및 60 mL/분/1.73m2 미만)를 대상으로 말톨 또는 말톨 글루코나이드의 노출에 대하여 임상적으로 유의미한 변화는 없었다.

4) 임상시험 정보

① 염증성 장 질환 환자(IBD)

성인의 철 결핍증 치료를 위한 이 약의 안전성과 유효성은 2건의 무작위 배정, 위약 대조 임상시험(AEGIS 1(NCT01252221) 및 AEGIS 2(NCT01340872))을 통해 연구되었다. 시험에는 휴지기 염증성 장 질환(궤양성 대장염 환자 58명 및 크론병 환자 70명) 및 기저치 Hb 농도가 여성의 경우 9.5 g/dL ~ 12 g/dL, 남성의 경우 9.5 g/dL ~ 13 g/dL이고 페리틴이 30 µg/L 미만인 환자 128명(연령 범위 18 ~ 76세; 여성 45명 및 남성 83명)이 등록되었다. 모든 환자는 경구용 철 대체 제품의 복용이 견디기 어렵거나 유효성 부족으로 인해 이전 경구용 철 제품 치료를 중단했다. 시험대상자는 무작위 배정(1:1)되어 이 약 30mg 또는 위약을 1일 2회, 12주 동안 투여하였다.

1차 유효성 평가변수는 이 약과 위약 간의 기저치에서 12주까지의 Hb 농도의 평균 차이였다. 기저치에서 최소 제곱 평균 차이는 2.18 g/dL($p < 0.0001$) ([표 2] 참고)였다.

[표 2] 다중대체법을 사용한 헤모글로빈 농도(g/dL) 및 기저치로부터 12주까지의 변화 분석 요약 (AEGIS 1 및 2) - Full Analysis set 집단

방문(주) 통계	이 약 (N=64)	위약 (N=64)	
기저치			
평균 (표준편차)	11.0 (1.03)	11.10 (0.85)	
기저치로부터 12주까지 평균 변화			
최소 제곱 평균(표준 오차)	2.25 (0.12)	0.06 (0.13)	
치료 비교	기저치 대비 변화 차이		
	최소제곱 평균 차이(표준 오차) 이 약 - 위약	하단측 97.5% CI	p-value
이 약 vs. 위약	2.18 (0.19)	(1.18)	< 0.0001
참고: 다중대체법은 치료, 성별, 질환[염증성 장 질환 또는 만성 신장질환], 및 기저치, 4주, 및 8주에서의 Hb 농도에 근거한다. 각 대체된 데이터셋에 대하여, 기저치로부터 12주까지의 변화는 인자(factor)로서 치료 및 공변량으로서 성별, 질환, 기저치 Hb 농도를 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 분석하였다.			

이 약과 위약 간의 기저치 Hb으로부터 4주 및 8주까지의 변화에서 최소 제곱 평균은 각각 1.04 g/dl 및 1.73 g/dl였다.

이 약 투여군에서 평균 페리틴(µg/L) 수치는 8.6 µg/L [표준편차 6.77]이였고, 12주에서의 평균 페리틴(µg/L) 수치는 26.0 µg/L [표준편차 30.57]로 평균 전체 개선은 17.3 µg/L이였다.

12주간의 위약 대조 시험 완료 후, 적격한 환자는 추가적으로 52주 동안 약 30mg 1일 2회 복용하는 공개 라벨 치료로 전환하였다.

이 약으로 공개 라벨 시험을 진행하는 동안, 기저치로부터 64주까지의 Hb 농도의 평균 변화는 3.1 g/dL[표준편차 1.46 g/dL, n=35]였고, 64주에서의 평균 페리틴 수치는 68.9 µg/L[표준편차 96.24]로 평균 전체 개선은 60.4 µg/L였다.

② 만성 신장질환 환자 (CKD)

성인의 철 결핍증 치료를 위한 이 약의 안전성과 유효성은 AEGIS 3 (NCT02968368) 임상시험을

통해 연구되었다. 이 임상시험에는 비투석 의존성 만성 신장질환(CKD) 환자 및 기저치 헤모글로빈(Hb) 농도 8 g/dL ~ 11 g/dL 및 페리틴 250 μg/L 미만이고 트랜스페린 포화도 25% 미만 또는 페리틴 500 μg/L 미만이고 트랜스페린 포화도 15% 미만인 환자 167명(평균 연령 67.4세, 연령범위 30 ~ 90세 ; 남성 50명 및 여성 117명)이 등록하였다. 이 약은 1일 2회 30mg 용량으로 투여되었으며, 임상시험대상자는 무작위 배정(2:1)되어 이 약 30mg 또는 위약을 1일 2회, 16주 동안 투여하였다.

1차 유효성 평가변수는 이 약과 위약 간의 기저치로부터 16주까지의 Hb 농도의 평균 차이였다. 최소 제곱 평균 차이는 0.52 g/dL(p <0.0149)([표 3] 참고)였다.

[표 3] 다중대체법을 사용한 헤모글로빈 농도(g/dL) 및 기저치로부터 16주까지의 변화 분석 요약 - Intent-To-Treat 집단

방문(주) 통계	이 약 (N=111)	위약 (N=56)	
기저치			
평균 (표준편차)	10.06 (0.77)	10.03 (0.82)	
기저치로부터 16주까지 평균 변화			
최소 제곱 평균(표준 오차)	0.50 (0.12)	-0.02 (0.16)	
치료 비교	기저치 대비 변화 차이		
	최소제곱 평균 차이(표준 오차) 이 약 - 위약	95% CI	p-value
이 약 vs. 위약	0.52(0.21)	(0.10, 0.93)	0.0149
참고: 다중대체법은 치료, 성별, 기저치에서의 eGFR 및 기저치, 4주, 및 8주에서의 Hb 농도에 근거한다. 각 대체된 데이터셋에 대하여, 기저치로부터 16주까지의 변화는 인자(factor)로서 치료 및 공변량으로서 기저치 Hb 농도, 기저치 eGFR을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 분석하였다.			

이 약과 위약 간의 기저치 Hb으로부터 4주 및 8주까지의 변화에서 최소제곱평균 차이는 각각 0.13 g/dl 및 0.46 g/dl였다.

기저치로부터 16주까지의 페리틴 농도의 평균 변화는 이 약 투여군에서 49.3 μg/L였으며, 위약 투여군에서는 6.6 μg/L였다. 이 약 vs 위약의 평균 차이는 42.7 μg/L였다.

5) 독성시험 정보

① 반복투여 독성시험

<철 말톨>

반복투여 독성시험 및 국소 내성시험에서 사람에 대해 특이할 만한 위험성은 나타나지 않았다. 개를 이용한 시험에서 250mg/kg/day 투여군에서 철의 침착이 세망내피계, 간 및 비장에서 관찰되었다.

<말톨>

250mg/kg/day를 투여받은 개의 쿠퍼셀에서 헤모시데린이 관찰되었고, 500mg/kg/day에서는 고환변성이 관찰되었는데, 철의 킬레이션으로 인한 독성징후로 기록되었고, 이 작용은 개를 이용하여 300mg/kg/day까지 투여한 두 번째 연구에서는 관찰되지 않았다.

② 발암성시험

<철 말톨>

이 약은 온전한 복합체로써 전신 흡수되지 않는다.

철 말톨을 이용한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

<말톨>

말톨의 발암 가능성을 평가하기 위하여 2가지 종(CD-1 마우스 및 SD 랫드)을 이용하여 장기간의 동물연구를 수행하였다. 마우스에게 말톨 최대 400 mg/kg(인체 1일 용량의 약 5배)을 18개월 투여한 연구에서 발암성은 없었다. SD 랫드에게 말톨 최대 400 mg/kg(인체 1일 용량의 약 10배)을 2년간 투여한 연구에서 발암성은 없었다.

③ 유전독성시험

<철 말톨>

철 말톨은 시험관 내 세균 복귀 돌연변이(Ames) 분석에서 변이원성이 있었다. 철 말톨은 대사적 활성화의 유무에 상관없이 복귀 돌연변이체의 빈도를 증가시켰다.

<말톨>

말톨은 시험관 내 세균 복귀 돌연변이(Ames) 분석에서 변이원성이 있었다. 말톨은 대사적 활성화의 유무에 상관없이 복귀 돌연변이체의 빈도를 증가시켰다. 마우스를 이용한 생체 내 소핵시험에서 말톨 774 mg/kg을 복강 내 투여하였을 때 염색체이상을 유발(다염성 적혈구 증가) 시켰다. 말톨의 잠재적 유전독성의 가능성은 완전히 배제할 수는 없지만, 마우스와 랫드에 400mg/kg/day까지 경구 투여한 발암성시험에서 발암성이 나타나지 않았고 흡수된 말톨은 글루쿠론산과 신속하게 결합하므로 말톨의 변이원성 활성은 사람이 경구로 섭취하는 조건 하에서 발현될 가능성이 적다.

④ 생식발생독성시험

<철 말톨>

철 말톨을 이용한 수태능 연구는 수행되지 않았다.

<말톨>

수컷과 암컷 랫드를 이용한 다세대 동물 생식 연구에 따르면, 최대 400 mg/kg/일(인체 1일 용량의 약 10배)의 말톨을 투여했을 때, 교미, 수태능, 또는 초기 배아 발생에 미치는 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Shield TX(UK) Ltd	영국	NORTHERN DESIGN CENTRE BALTIC BUSINESS QUARTER GATESHEAD QUAYS NE8 3DF UK
전공정위탁제조 (제조자)	Patheon France	프랑스	40 Boulevard De Champaret, Bourgoin Jallieu, 38300, France
수입(수입자)	㈜한국파마	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 제이철말톨

- 등록번호 : 수412-1-ND

- 제조소 명칭 : Sterling Pharma Solutions Limited

- 제조소 소재지 : Dudley Lane, Dudley, Cramlington, NE23 7QG, United Kingdom

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안정성·유효성 사전검토(접수번호 : 20210256256, '21.10.29)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.5.28.	2024.5.29.	2024.5.29.	2024.5.29.	2024.5.28.
보완요청 일자	(1차)2024.10.9. (2차)2025.10.24.	2024.8.22.	(1차)2024.10.8. (2차)2025.10.23.	2025.3.7.	2024.10.8.
보완접수 일자	(1차)2025.4.7. (2차)2025.11.3.	2025.4.8.	(1차)2025.4.9. (2차)2025.11.4.	2025.9.8.	2025.4.7.
최종처리 일자	2025.11.5.	2025.6.25.	2025.11.5.	2025.9.8.	2025.11.5.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표 1] **Ⅰ. 신약** 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

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

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

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

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 3가 철인 제이철 말톨(Ferric maltol)을 231.5 mg(철로서 30 mg)을 함유하는 경구투여 캡슐제로, 주성분인 제이철 말톨은 제2철(Ferric iron)과 말톨의 화학적으로 안정적인 복합체(킬레이트)인 철 대체 제제임. 기존 경구 제1철(Ferrous iron)에 불내성이 있는 철 결핍 환자를 포함해, 철 결핍증(ID)/철 결핍성 빈혈(IDA)이 있는 성인을 치료하기 위해 유럽에서 제형 개발 및 임상프로그램이 진행되었으며, 현재 유럽(2016년), 미국(2019년) 등에서 동일 적응증(성인에서 철 결핍증의 치료)으로 허가되어 시판 중임.
  - 제2철 말톨은 철이 제2철 형태로 강력하게 결합되어, 산화 환원 반응에 관여하는 것을 막아 위장관(GI)에서 독성이 덜 할 수 있음. 쉽게 생체이용 가능하지만 유리기를 생성하지 않는 제2철 형태로의 경구 철의 전달은 제1철 화합물에 비해 위장관(GI) 이상반응과 내약성 측면에서 장점을 가지며, 기존의 제2철 화합물에 비해 생체이용률과 유효성 측면에서 장점이 있음. 또한, 제2철 말톨은 정맥 내 철 투여 시 발생할 수 있는 드물지만 생명을 위협하는 위험을 수반하지 않으며, 경구 치료 및 유지 요법으로 사용할 수 있어, IV와 기존 경구 철분 제제 모두에 대해 효과적인 대안을 제공할 수 있을 것으로 기대하여 개발된 품목임.
- '철 말톨'은 국내 의약품으로는 최초 주성분으로, 국내 허가 분류상 '화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품'인 신약에 해당함.
  - 일반적으로, 혈중에 흡수되는 상태, 활성 대사체 등을 고려하여 신약 여부를 판단함. 신청품목은 활성물질이 철로서 존재하여 약효(헤모글로빈(Hb) 증가)를 나타내나, 철 말톨이 주성분으로서 국내 최초이며, 장세포에서의 흡수 기전 등 안전성, 유효성에 영향을 미치는 물질의 특성이 기존 경구용 철분제제(황산철 등)와 상이하여 신약으로 신청하였음.
- 비임상시험자료 중 독성에 관한 자료는 제이철말톨의 장점막 자극(랫드 2주), 반복투여독성(랫드 14주, 개 4주), 유전독성(in vitro AMES test) 시험자료를 제출함. 말톨의 경우 전신 흡수되므로 반복투여독성(마우스, 랫드, 개), 유전독성(in vitro AMES, in vitro 소핵시험, in vivo 소핵시험, 코멧시험), 발암성(마우스 18개월, 랫드 24개월), 생식발생독성(다세대 생식독성시험) 시험자료를 제출함. 약리작용에 관한 자료로 제이철말톨이 복합체로 장세포로 흡수된 후 장세포 내에서 철과 말톨로 해리되어 각각 혈중으로 흡수되며 복합체로는 혈중으로 흡수되지 않음을 입증하는 ADME 자료를 제출하였음. 혈중에서의 제이철의 약리작용은 잘 알려져 있고(문헌 제출), 말톨은 식품첨가제로 널리 사용되는 GRAS(Generally Recognized as safe) 등록 성분으로, 반복투여독성 및 발암성시험에서 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 관련 영향이 나타나지 않아 제이철말톨의 효력 및 안전성약리시험자료는 면제가능할 것으로 판단됨.
- 임상시험자료는 총 6건을 제출하였음. 개발사가 해외(유럽 등)에서 진행한 임상시험은 총 5건(1상 3건(철 결핍증이 있는 환자 1건, IBD 및 빈혈이 있는 성인 환자 1건, 소아 1건), 3상 2건)이며, 국내에서 가교 1상 임상시험(혈청 내 철 흡수 표지자 분석 포함) 1건이 진행됨.
  - 신청 효능·효과 및 용법·용량의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심 3상 임상시험으로 치료적 확증 임상시험 2건을 제출하였으며, 철 결핍증이 있는 휴지기 IBD(경구 제1철 제형에 실패하였거나 투여가 어려운 IBD 및 IDA) 또는 CKD(비투석 CKD와 IDA) 환자에게 이중눈가림, 무작위 배정 투여 시 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 12주 또는 16주까지의 헤모글로빈(Hb) 농도 변화량)에 대하여 위약 대조군 대비 우월성을 입증하였음.
  - 안전성 통합분석과 관련하여, 위장 장애(복부팽만, 설사, 변비, 대변 변색, 복통, 오심, 구토, 복부 불편감 등)가 1% 이상의 빈도로 보고된 주요 이상반응임.
  - 신청품목의 해외 허가 시 안전성·유효성 입증을 위해 실시한 임상시험은 대부분 비히스패닉/라틴계 백인 환자를 대상으로 한 해외 임상시험임. 주성분 중 철분 제제의 약동-임상효과/안전성 관계는 확립되어 있으나(철분 공급으로 Hb 증가 등), 말톨은 의약품의 주성분으로서 사용된 바 없고 장세포 내에서의 철말톨 해리/철수송 단백질 다형성 등은 명확히 알려지지 않았으므로 흡수 정도의 차이를 알 수

없으며, 신청품목의 용법·용량에 대한 설정 근거(30mg bid)가 서양인(백인)의 PK에 근거하여 설정되었으므로 민족에 따른 '주성분 흡수'의 차이를 확인할 수 있는 가교 임상시험*이 필요함을 사전 검토 시 회신한 바 있음.

* PK 매개변수로 혈청 내 철 흡수 표지자(혈청 철, 트랜스페린포화도(TSAT), 철결합능(TIBC), 트랜스페린, 페리틴 등), Hb 등을 포함하는 PK/PD 시험 등

- 이에 따라, 모시험으로 해외(독일)에서 실시한 임상 1상 시험[ST10-01-101]과 유사한(주요 선정기준, 주요 평가변수 등) 디자인으로 한국인 대상 1상 가교 임상시험계획을 승인받아 실시한 가교 임상시험 자료를 제출하였음. 그 결과, 1차 약동학 평가변수(혈청 철(serum iron), 트랜스페린 포화도 TSAT(Transferrin Saturation))를 포함한 주요한 약동학적 평가변수가 백인(Caucasian, ST10-01-101), 중국인(ASKC109-PK-1)에서의 약동학 결과와 유사한 양상을 보여 별도의 용량 보정 없이 해외 임상시험의 국내 적용이 가능할 것으로 사료됨.

- 다만, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항)은 제출한 임상시험 결과, 해외 허가사항 등을 고려하여 시정함.

[약어 및 정의]

AE 이상사례(Adverse event)
ADR 약물이상반응(Adverse Drug Reaction)
CD 크론병(Crohn's Disease)
CKD 만성 신장질환(Chronic Kidney Disease)
IBD 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease)
ID 철 결핍증(Iron Deficiency)
IDA 철 결핍성 빈혈(Iron Deficiency Anemia)
MCH 평균 적혈구 혈색소(Mean Corpuscular Hemoglobin)
MCHC 평균 적혈구 혈색소 농도(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
MCV 평균 적혈구 용적(Mean Corpuscular Volume)
NTBI 트랜스페린 비결합철(Non-Transferrin-Bound Iron)
RBC 적혈구(Red Blood Cell)
TSAT 트랜스페린 포화도(Transferrin Saturation)
TIBC 총 철 결합능(Total Iron Binding Capacity)
UIBC 불포화 철 결합능(Unsaturated Iron Binding Capacity)
UC 궤양성 대장염(Ulcerative Colitis)
SAE 중대한 이상사례(serious adverse event)
TEAE 약물 투여 후 발생한 이상 사례(treatment-emergent adverse event)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아크루퍼캡슐(제이철말톨)
- 약리작용 기전 : 경구용 3가 철 제제인 제이철 말톨(Ferric maltol)은 장벽을 통해 흡수되고, 체내 철 수송 및 저장 단백질(각각 트랜스페린과 페리틴)로 전달되도록 철분을 제공함

1.2. 기원 및 개발경위

제2철 말톨(Ferric maltol) [3-hydroxy-2-methyl-4H-pyrane-4-one iron (III) complex (3:1)] (INN: ferric maltol)은, 제2철과 말톨의 화학적으로 안정적인 복합체(킬레이트)로 철 대체 제제이며, 철 결핍증(ID) 환자에게 내약성이 좋은 대체 경구 철(제2철, 3가철) 제품을 제공하기 위해 개발된 철 보충 제제이다. 기존 경구 제1철 제품(OFP)의 순응도는 좋지 않아 헤모글로빈 교정을 신뢰할 수 없으며([redacted]), 정맥 내 투여 제품은 비싸고, 드물지만 생명을 위협하는 이상반응과 연관이 있어 병원에서만 투여가능하다. 또한 환자가 빈혈이 있을 때만 투여가능하므로 이는 유지요법으로 사용이 어렵고, 다시 빈혈 및 철 결핍상태가 되면 다음 투여를 기다리는 동안의 삶의 질 손실에 영향을 미친다. 그리고 경구 철 제품이 내약성과 순응도가 좋은 경우, 정맥 내 투여가 철 결핍성 빈혈(IDA)을 더 빠르고 효과적으로 교정하지 않는다.[redacted] (업체 비공개 요청)

요약하면, 철 결핍증 환자에서 생체 이용가능하고 내약성이 좋은 경구 철 제품에 대한 미충족 의료 수요 해결을 위해 새로운 형태의 철 대체 요법으로 제2철 말톨이 개발되었다.

제2철 말톨은 철이 제2철 형태로 강력하게 결합되어, 산화 환원 반응에 관여하는 것을 막기에 GI 관에서 독성이 덜 할 수 있다. 쉽게 생체이용가능하지만 유리기를 생성하지 않는 제2철 형태로의 경구 철의 전달은 GI 이상반응과 내약성과 관련하여 제1철 화합물에 비해, 그리고 생체이용률과 유효성과 관련하여 기존의 제2철 화합물에 비해 여러 장점이 있다. 제2철 말톨은 또한 정맥 내 투여시 발생할 수 있는 드물지만 생명을 위협하는 위험을 수반하지 않는다.

제2철 말톨은 철 결핍증과 철 결핍성 빈혈을 치료하기 위해, 내약성이 좋고, 효과적이며, 경구의 치료 및 유지 요법을 제공하여, 미충족 의료 수요를 효과적으로 충족할 잠재력이 있다. 비임상 시험에서 입증된 것처럼, GI 관에 대한 독성이 없는 것과, 약동학(PK) 시험에서 보고된 상대적으로 높은 생체이용률은 제2철 말톨이 경구 제1철 제품이 효과적이지 않은 환자에서 IV 철의 대안을 제공할 수 있을 것이라고 시사하였다. 제2철 말톨은 만성 철 결핍증을 정기적으로 교정하기 위해 IV 철 투여의 반복 과정이 필요한 환자에서 특히 유익할 수 있다.

제2철 말톨은 경구 제1철에 이전에 불내성이 있는 이들을 포함해, 철 결핍증(ID)/철 결핍성 빈혈(IDA)이 있는 성인을 치료하기 위한 것이며, 철 결핍성 빈혈과 불활성 또는 중등도 활성 염증성 장 질환(IBD)이 있는 환자뿐만 아니라 철 결핍성 빈혈과 만성 신질환(CKD)이 있는 환자에서 연구되었다.

제2철 말톨은 위에서 제2철 말톨의 해리를 쉽게 하며, 십이지장에서 생리학적 흡수 부위로 가용성 형태로 제2철 전달을 가능하게 하기에 적합한 제형인 경구용 캡슐(경질)로 제조되며, 제안된 투여 용량은 30 mg 1일 2회이며, 투여 기간은 철 결핍증(ID)의 중증도에 따라 다르지만, 일반적으로 최소 12주의 투여가 필요하다.

본 제품은 미국(FDA)에서 아크루퍼(Accrufer®), 유럽(EMA)에서 페라크루(Feraccru®)로 철 결핍증 치료를 위해 승인되었다. 유럽에서는 12개 국가(영국(2016년 6월 6일 출시), 독일(2016년 9월 출시), 호주(2016년 12월 출시), 스웨덴(2017년 8월 출시) 덴마크, 핀란드, 아이슬란드, 노르웨이, 폴란드, 불가리아, 루마니아(2017년 11월) 및 헝가리(2018년 3월)에서 시판 중이며, 스위스에서는 2017년 9월 22일에 판매 승인을 받았으나 아직 출시는 되지 않았다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.1. 철 결핍증/철 결핍성 빈혈

철은 적절한 적혈구 생성 기능, 산화 대사 및 세포 면역 반응에 필요한 필수 미량 영양소이다.

“빈혈”이라는 용어는 때때로 “IDA”와 동의어로 사용된다. 그러나, 이러한 용어들은 동일한 질환 범위를 의미하지 않는다. IDA가 있는 사람들보다 철 결핍증이 있는 사람들은 약 2-5배 많다. 철 결핍증은 페리틴 또는 트랜스페린 포화의 혈청 수준이 낮게 측정될 때 진단된다. 철 결핍증의 가장 흔한 원인은 식이에서 철을 불충분하게 흡수하는 것, 체내에서 철을 잘 흡수하지 못하는 것, 및/또는 출혈을 통한 혈액 내 철의 손실이다. 철 결핍증은 빈혈의 가장 흔한 원인이다. 철 결핍성 빈혈은 체내에 철의 수준이 낮아서 생긴다. 철 결핍성 빈혈은 전세계에서 빈혈의 가장 흔한 원인으로, 전세계 인구의 약 30%에 해당하는, 20억명이 넘는 사람들에게 영향을 미친다(Pavord, 2012; NICE CKS, 2013; Zhu, 2010). 2003년부터 2012년까지 5건의 National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)의 자료는 10년 기간 동안 미국 인구의 평균 5.6%가 빈혈을 앓고 있으며, 1.5%가 중등도에서 중증 빈혈을 앓고 있다고 예측하였다. 또한, 빈혈은 빈혈(4.0%에서 7.1%)과 중등도-중증 빈혈(1.0%에서 1.9%)은 2003-2004년부터 2011-2012년까지 거의 두 배로 유병률이 증가하여 문제가 되고 있다. ([redacted]).

IDA의 전형적인 증상에는 에너지 대사 변화의 직접적인 결과로 인한 만성 피로, 쇠약 및 피곤함 등이 있으며, 이는 신체 능력, 작업 수행 및 인지 기능의 미묘한 장애로 이어진다. 임상적 특징 또한 두통, 어지러움, 현기증, 이명 또는 무기력과 같은 중추 저산소증과 관련이 있는 증상으로 구성된다. 철 결핍성 빈혈은 호흡곤란, 이식증, 짧은 주의 지속시간과 같은 인지 장애, 숟가락손발톱, 혀의 유두 위축, 구각염 및 식도망 등의 원인이 될 수 있다. 이러한 증상은 환자의 삶의 질(QoL)과 일상 생활 활동에 유의한 영향을 미칠 수 있다.

남성과 폐경 후 여성에서, 위장(GI)관으로부터 잠복 출혈은 IDA의 주요 원인이다. IDA 환자의 약 50%에서 GI 관 내 출혈 병변이 확인되었다[redacted].

철 결핍증은 IBD의 흔한 합병증으로, IBD 환자의 약 60-80%에서 발생한다. IBD 환자의 약 1/3은 빈혈도 있다. IBD 내 빈혈이 종종 IDA와 만성 질환의 빈혈의 조합을 포함하지만, IDA는 이러한 상태에 여전히 중요하게 기여한다([redacted]). 제2철 말톨의 치료 작용에 있어 중요하게, IBD 환자에서 관찰된 IDA는, 중증 만성 염증성 질환의 사례에서 조차도, 경구 철을 흡수하는 능력이 없는 것에 전적으로 기인하는 것으로 보이지 않는다[redacted].

CKD 환자에서, 빈혈은 임상적으로 상당한 부담이며, 이는 사구체 여과율이 감소하면서 더 흔히 나타난다([redacted]). 에리트로포이에틴(EPO) 결핍증은 신장 EPO 생산의 감소로 인해, CKD 환자에서 빈혈의 주요 원인으로 남아있다. 그러나, 1990년대에 재조합 인간 EPO(r-HuEPO)의 시판 이후, 그리고 수혈 감소 이후, 철 결핍증은 CKD 환자에서 빈혈의 중요한 원인으로 부상되기 시작했다[redacted].

1.2. 염증성 장 질환에서 철 결핍증/철 결핍성 빈혈

빈혈은 심각한 전신 합병증이자 IBD의 주요 증상이며, 세계 보건 기구에서 철 결핍증과 빈혈의 관리에 대한 구체적인 지침이 출간될 정도로 가장 흔한 임상 증상이다[redacted].

IBD 환자에서 흔하게 빈혈로 이어지는 철 결핍증은, 염증이 있는 점막으로부터 만성 혈액 손실 및/또는 질병의 활성기 및 휴지기 모두에서 철 흡수 장애로 인해 주로 발생한다([redacted]). 또한, 만성 복통과 오심은 종종 불량한 식이 섭취를 초래한다([redacted]).

건강한 사람에서, 일일 철 손실은 약 1-2 mg으로, 이는 식품 공급원에서 동일한 양의 흡수로 대체된다. 철 결핍증과 관련이 있는 질환에서, 일일 철 손실은 상당히 증가한다(최대 10 mg/일 초과). IBD와 관련된 철 결핍증이 있는 환자에서, 철 손실은 보충되지 않은 철 흡수에 대한 환자의 능력을 초과할 수 밖에 없을 것이다([redacted]).

현재 IBD에 대한 완치법이 없기에, 치료 옵션은 증상을 조절하고, 관해를 유지하며 재발을 예방하는 것으로 제한된다. 따라서, IDA 치료는 IBD의 의학적 관리에 있어 필수적이다. ID와 IDA를 치료할 때 일차 목표는 페리틴과 혈청 헤모글로빈(Hb) 농도를 정상으로 각각 돌리는 것이다.

철 결핍증을 치료하려는 시도는 정상적으로는 단순한 식이 대체(즉, 강화된 시리얼과 빵, 붉은 고기)로 시작된다. 그러나, 일반적으로 권장되기는 하지만, 이러한 음식은 생체이용가능한 철이 매우 낮다.

식이요법만으로 철 저장분과 Hb를 정상 수준으로 돌릴 수 없을 때, 또는 빈혈이 중등도 또는 중증일 때, 외인성 철 보충제로 치료를 반드시 시행해야 한다([redacted]).
흔하게 사용되는 경구 보충제에는 황산 제1철 또는 글루콘산 제1철이 포함된다. 황산 제1철은 다양한 제형과 용량으로 이용가능하지만, 보통 매일 3-4회 300 mg 정제(60 mg 원소 철)를 복용한다. 유사하게, 글루콘산 제1철은 황산 제1철과 유사한 용량 용법으로 320 mg 정제(36 mg 원소 철)로 이용가능하다. 그러나, 십이지장은 매일 최대 10-20 mg의 철만을 흡수할 수 있다고 생각된다([redacted]). 따라서, 매일 200-320 mg 철의 표준 용량을 고려할 때, 현재 경구 제품으로 섭취한 철의 거의 90%가 흡수되지 않아, 나머지는 미란, 장 철침착증과 염증 악화를 유발할 수 있는 GI 관을 통과해, 기저 질환의 악화를 유발한다([redacted]). 장 운동성(변비 또는 설사)은 질병의 임상적 특징을 고려할 때, IBD와 빈혈이 있는 환자에서 특히 문제가 될 수 있다.
흡수되지 않고 남아있는 철의 양으로 인해, 현재 경구 제1철 제제(OFP)는 제 자리에서 활성 산소기(ROS)의 생산을 과다하게 촉매하여 장 조직 손상을 강화할 수 있다([redacted]). 활성 산소기는 염증이 있는 장 점막에서 호중구로 인해 과다 생성되며, IBD에서 조직 손상에 유의하게 기여하는 것으로 생각된다. 이온성 제1철이 ROS 생성에 강력한 촉매이기에, OFP-기반 요법의 과다한 철은 IBD 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으며, 질병 과정에 기여할 수 있다. 철이 염증이 있는 장 점막을 만나면, 이는 ROS 생산을 증가시킬 수 있으며, 따라서 IBD의 동물 모델에서 입증된 것처럼 조직 손상을 악화시킬 수 있다.
이러한 과정은 전통적으로 경구 철 보충에 사용되는 화합물, 즉 제1철 염에서 관찰되는 흔한 GI 부작용에 기여할 가능성이 있다. 연구들에서 경구 황산 제1철은 실제로 GI 관에서 유리기를 유도할 수 있어, 흡수되지 않은 제1철이 점막 세포 손상을 유발하고 발암 물질 생성을 증가시킬 수 있음을 시사한다([redacted]). 또한, 황산 제1철 치료를 사용한 비임상 안전성 시험은 십이지장의 원주 상피 세포에 대한 광범위한 손상을 입증하였다([redacted]).
기존의 경구 제2철 화합물은 제1철 염보다 더 좋은 내약성이 있는 것으로 보이지만. 불용성 제2철 산화물과 수산화물을 형성하는 경향이 있기에 잘 흡수되지 않는다. 따라서, 이들은 IDA 치료에서 널리 사용되지 않는다([redacted]).
IBD 환자는 부작용으로 인한 비순응도와 IBD 염증으로 인한 흡수 장애로 인해, 경구 철 요법에 항상 적절하게 반응하는 것은 아니다. 경구 제1철 제품은 부작용을 줄이기 위해 음식과 함께 투여되지만, 이는 생체이용률 또한 감소시켜 체내로 흡수되는 철의 양도 감소시킨다(BNFa). 따라서, OFP는 흡수를 개선하기 위해 더 높은 용량으로 투여되지만, 이는 더 많은 이상반응(AE)을 초래하고, 환자들이 치료에 대한 순응도가 낮아지게 된다.
정맥 내로 투여된 철은 경구 제형을 견딜 수 없거나 효과적이지 않을 때 철 결핍증과 IDA를 교정하기 위해 사용된다([redacted]). 그러나, Injectafer와 같은 IV 철 요법은 침습적이며, 상대적으로 드물지만 유의한 아나필락시스양 AE와 연관이 있어, 이러한 제품이 그러한 응급 상황을 다룰 수 있도록 훈련된 의료진이 있으며 소생 장비가 있는, 병원과 같은 곳에서만 투여되어야 한다는 것을 의미한다(Injectafer PI).

1.3. 만성 신질환에서 철결핍성 빈혈

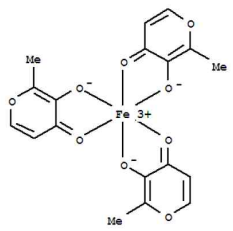
철 결핍성 빈혈(IDA)은 CKD와 흔히 관련이 있으며, 이환율과 사망률의 주요 원인 중 하나이다([redacted]). 일부 환자에서, 그들의 CKD에 염증성 성분이 있을 수 있으며, 만성 염증은 정상 상태에 비해 철의 흡수와 활용을 덜 효율적으로 할 수 있다([redacted]). 빈혈은 투석을 받는 CKD 환자에서 발견될 수 있으며, 비투석 의존적 CKD (ND-CKD) 환자에서도 발견될 수 있다([redacted]).
빈혈의 발병률은 CKD의 중증도나 단계에 따라 다르다; Hb <12 g/dL인 환자의 비율은 사구체 여과율(GFR)이 ≥60 mL/분/1.73m^{2}에서 <15 mL/분/1.73m^{2}로 감소하면, 26.7%에서 75.5%로 증가한다. Hb<10 g/dL의 유병률은 GFR이 ≥60 mL/분/1.73 m^{2}에서 <15 mL/분/1.73m^{2}으로 감소하면, 5.2%에서 27.2%로 상당히 증가한다([redacted]). 적혈구 생성 촉진제(ESA)의 사용은 CKD에서의 빈혈 관리에 상당한 개선을 이루었다. 그러나, 과다한 ESA 사용은 심혈관 사건과 사망률 증가

와 연관이 있어, 미국 식품의약국(FDA)이 그 사용에 대한 개정된 지침을 발행하였다(FDA Drug Safety Communication, 2011). IDA 교정과 병용하는 ESA 사용의 중요성은 잘 알려져 있으며, ESA의 낮은 용량으로 빈혈을 교정할 수 있게 한다([redacted]).
철분 저장을 경구 제1철로 대체하는 것은 CKD 환자에서 GI 부작용의 발생과 중증도로 인해 약물의 처방된 과정에 대한 비준수의 영향을 받을 수 있다([redacted]). 또한, CKD에서, 염증과 관련이 있는 제1철 흡수 감소가 있을 수 있다([redacted]). 정맥 내로 투여되는 철 또는 경구 철이 비CKD 환자에서 권장되지만, IV 철 투여는 경구 제1철 제품(OFP)이 효과적이지 않거나 이를 견딜 수 없는 경우 권장된다([redacted]). 그러나, IV 철 투여는 철 흡수와 고갈의 정상적인 장 생리학적 조절 기전의 대상이 아니기에, 철 과부하는 잠재적인 위험이다 ([redacted]). 주입된 또는 IV 일시투여 철 제품은 적지만 상당한 주입 반응 위험과 연관이 있으며, 투여를 위해서 적절한 소생 장비와 대기 중인 의료진이 필요하다([redacted]). 혈액 투석 의원에서 이는 문제가 되지 않을 수 있지만, 가정 투석, 복막 또는 혈액 투석을 받는 환자에서 IV 철은 병원 또는 의원 방문이 필요해, 환자/보호자에게 불편을 초래할 수 있고 비용이 많이 든다 ([redacted]).
상기 사항을 고려할 때, 효과적이고 내약성이 있는 경구 철 대체 요법은, IV 철 또는 내약성이 나쁜 경구 제1철 제제(OFP)에 대한 대안으로, ND-CKD와 가정 투석 환자의 치료에 상당한 개선을 가져올 수 있다.
KDOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 미국신장재단) 지침과 같은 만성 신질환 관리 지침은 철 대체 요법이 Hb 수준이 ≥11.0 g/dL, 혈청 페리틴이 >100 ng/mL, 그리고 TSAT는 >20%를 목표로 하고, 경로는 IV 또는 경구 투여가 될 수 있다([redacted]). 신질환 개선 글로벌 결과 지침은, ND-CKD 환자의 경우, 최초 1-3개월의 경구 철 요법 시도, 또는 대안적으로, 철 결핍증의 중증도, 정맥 접근 가능성, 이전 경구 철 요법에 대한 반응, 이전 경구 또는 IV 철 요법의 부작용, 환자 순응도와 비용을 토대로 IV 철을 권장한다([redacted]).

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	~~구조식~~, 분자식	구조식
제이철말톨	Ferric Maltol	$(C_6H_5O_3)_3Fe$ ~~431.2 g/mol~~	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 제이철말톨 (DMF 등록번호: -)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃ 60% RH	PE 백	기준 내 적합
가속시험	40℃ 75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃ 60% RH	HDPE 병 PP 마개	기준 내 적합
가속시험	40℃ 75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온 (1 ~ 30 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요(2.6참고)

Type of Study/ Test Compound	GLP Y/N	Test System	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses	Relevant Findings
Repeated Dose Toxicity							
Ferric Maltol	N	NA	Rat, Wistar, male	Oral, gavage	14 days	Equivalent to 7mg iron twice per day	No gross differences in intestinal morphology of treated animals vs. controls. Iron distribution confined to reticulo-endothelial system.
Ferric Maltol	Y	NA	Dog, Beagle	Oral, gavage, then capsule	28 days	Ferric Maltol 0, (125), 250, 500, (1,000) mg/kg/day	NOAEL at 125mg/kg Ferric Maltol; reduced body weight and anaemic changes at higher doses; mortality at 1,000mg/kg: MTD = 500mg/kg (capsule)
Genotoxicity							
Ferric Maltol	Y	Reverse mutation	S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA1538	*In vitro*	NA	Ferric Maltol 50 – 5000µg/ plate	Weak genotoxic effect in TA 100 and TA 1535 both ± S9 at 5000 µg/ plate. Additional tests in TA1535 suggested that the weak positive result with ferric maltol may have been due to the effects of iron as a bacterial growth factor.
Ferric Maltol	N	Reverse mutation	S. typhimurium TA 1535	*In vitro*	NA	Ferric Maltol 856-4278µg/ plate	Weak genotoxic effect (> 3422µg/plate)
Carcinogenicity							
No Ferric Maltol studies							
Local Tolerance							
Ferric Maltol	N	Intestinal irritation	Rat, Wistar	Oral by gavage	14 days	14 mg iron	No signs of irritation by light microscopy or electron microscopy
Reproduction Toxicity							
No Ferric Maltol studies							

Type of Study/ Test Compound	GLP Y/N	Test System	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses	Relevant Findings
Acute Toxicity							
Maltol	UnK	NA	Mouse, Charles River, male	Oral	Single	UnK	LD50 = 848mg/kg
Maltol	UnK	NA	Mouse, strain not reported, female	Oral	Single	UnK	LD50 = 550mg/kg
Maltol	UnK	NA	Rat, Charles River, male	Oral	Single	UnK	LD50 = 1,440mg/kg
Maltol	UnK	NA	Guinea pig, male, strain not reported	Oral	Single	UnK	LD50 = 1,410mg/kg
Repeated Dose Toxicity							
Maltol	Y	NA	Mouse, CD-1	Oral in diet	6 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	NOAEL at 400mg/kg;
Maltol	Y	NA	Mouse, CD-1	Oral in diet	18 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	NOAEL at 200mg/kg; trend to reduced bw, plasma K+ kidney and testes weight and increased blood urea/Cl observed in all treated animals not considered toxicologically significant; 400mg/kg: testes atrophy
Maltol	UnK	NA	Rat, Charles River	Oral in diet	90 days	<1,000 mg/kg/day	Reduced bw gain, kidney lesions with albuminuria, 2 deaths from kidney failure
Maltol	Y	NA	Rat, strain not reported	Oral in diet	6 months	1% of diet	No adverse effects. NOEL 500 mg/kg/day
Maltol	Y	NA	Rat, Charles River	Oral in diet	6 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	NOAEL at 400mg/kg; slight increase of liver weight, blood cholesterol and creatinine, slight reduction of bodyweight at 400mg/kg not considered toxicologically significant
Maltol	Y	NA	Rat, Charles River	Oral in diet	24 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	NOAEL at 400mg/kg; no significant adverse effects at highest dose; slight increase in plasma K+, urea (both sexes), Cl- and bilirubin (M only) not considered toxicologically significant
Maltol	N	NA	Rabbit, New Zealand White	IV	17, 20 or 29 weeks, 3 times per week	0.675mmol / rabbit/ week	Blood chemistry normal, no changes in organ pathology
Maltol	Y	NA	Dog, Beagle	Oral in capsules	3 months	0, 100, 200, 300 mg/kg/day	NOAEL at 300mg/kg.
Maltol	N	NA	Dog, Beagle	Oral in capsules	90 days	0, 125, 250, 500 mg/kg/day	NOAEL at 125mg/kg; Moderate number of Kupffer cells containing hemosiderin and small amounts of intracellular bilirubin at 250 mg/kg. 100% mortality at 500 mg/kg/day
Genotoxicity							

Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium TA 98, TA 100	*In vitro*	NA	1,000 - 3,000 µg/plate +/- S9-mix	Increased mutant frequency in TA 100 but not TA 98 with and without S9-mix
Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium TA 100	*In vitro*	NA	560µg/plate	No increase of mutant frequency
Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium TA 92, TA 98, TA 100, TA 104	*In vitro*	NA	189-1387 µg/plate	No increase of mutant frequency
Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	*In vitro*	NA	33-10,000 µg/plate	No increase of mutant frequency
Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	*In vitro*	NA	33-3333 µg/plate	No increase of mutant frequency
Maltol	UnK	Reverse mutation	S. typhimurium, TA 97, TA 102	*In vitro*	NA	100-10,000 µg/plate	Weakly positive
Maltol	Y	Reverse mutation	S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	*In vitro*	NA	50 - 10,000 µg/plate – S9-mix	No increase of mutant frequency
Maltol	Y	Reverse mutation	S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 E. coli WP2 pKM101 and WP2 uvrA-pKM101	*In vitro*	NA	8-5,000 µg/plate – S9-mix	Non-reproducible increased mutant frequency in TA 100 (and possibly TA 1535) + S9-mix at high doses only
Maltol	N	Reverse mutation	S. typhimurium TA 1535	*In vitro*	NA	1.6-5,000 µg/ plate	Weak genotoxic effect at 5,000µg/plate
Maltol	UnK	DNA damage (SOS Chromotest)	E. coli PQ37	*In vitro*	NA	631µg/ml	Negative
Maltol	UnK	Sister-chromatid exchange	CHO cells	*In vitro*	NA	12.6-189µg/ml	Positive
Maltol	UnK	Sister-chromatid exchange	Human lymphocytes	*In vitro*	NA	Up to 126 µg/ml	Small increase in sister-chromatid exchange frequency
Maltol	UnK	Micronucleus test *in vivo*	Mouse, ddY	Intra-peritoneal	Single	0, 125, 250, 500 mg/kg	Increased frequency of micronuclei at 2 highest doses
Maltol	Y	Micronucleus test *in vivo*	Mouse, CD-1	Intra-peritoneal	Single	0, 193, 387, 774 mg/kg	Increased frequency of micronuclei at 774mg/kg/day after 24 hours exposure only. No effects seen after 48 or 72 hours exposure.
Maltol	UnK	Sex-linked recessive lethal mutation	Drospohila melanogaster	Oral	Single	6,000 µg/ml	Equivocal

Type of Study/ Test Compound	GLP Y/N	Test System	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses	Relevant Findings
Maltol	UnK	Sex-linked recessive lethal mutation	Drosophila melanogaster	Intra-peritoneal	Single	10,000 µg/ml	Negative
Maltol	UnK	Sex-linked recessive lethal mutation	Drosophila melanogaster	Oral	Single	10,000 µg/ml	Negative
Carcinogenicity							
Maltol	Y	NA	Mouse, CD-1	Oral in diet	18 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	No carcinogenic effect, increased incidence of testicular atrophy at 400mg/kg
Maltol	Y	NA	Rat, Charles River	Oral in diet	24 months	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	No carcinogenic effect, no toxic effect
Reproduction Toxicity							
Maltol	Y	Three generation study	Rat, Charles River	Oral in diet	About 150 days	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	No effects on fertility and development of foetuses and offspring, not teratogenic

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

(철 말톨)

• 급성 독성시험은 수행되지 않았다.

(말톨)

• **에틸말톨에 관한 독성 연구** [redacted] (업체 비공개 요청)

TABLE 1

ACUTE TOXICITY OF MALTOL AND ETHYL MALTOL IN THREE SPECIES

Species	LD50 (mg/kg) plus 19/20 confidence limits	
	Maltol	Ethyl Maltol
Mouse, Male	848 (800–899)	780 (712–854)
Rat, Male	1440 (1274–1627)	1150 (1034–1279)
Rat, Female	—	1200 (1017–1416)
Chick	3720 (3535–3925)	1270 (1198–1346)

• WHO 안전성 평가보고서(2006)

Table 1. Summary of results of safety evaluations of maltol and related substances used or proposed for use as flavouring agents

Flavouring agent	No.	CAS no. and structure	Step A3[a] Does intake exceed the threshold for human intake?[b]	Step A4 Is the flavouring agent or are its metabolites endogenous?	Step A5 Adequate NOEL for substance or related substance?	Comments
Structural class II						
Maltol	1480	118-71-8 	Yes Europe: 3585 USA: 2898	No	Yes. The NOEL of 100 mg/kg bw per day (Annex 1, reference 56) is > 1600 times the estimated daily intake of maltol when used as a flavouring agent.	Note 1
Ethyl maltol	1481	4940-11-8 	Yes Europe: 1851 USA: 6692	No	Yes. The NOEL of 200 mg/kg bw per day for ethyl maltol in rats (Annex 1, reference 35) is > 1800 times the estimated daily intake of ethyl maltol when used as a flavouring agent.	Note 1

Table 3. Results of studies for acute toxicity of maltol and related substances administered orally

No.	Flavouring agent	Species; sex	LD_{50} (mg/kg bw)	Reference
1480	Maltol	Mouse; F	550	
1480	Maltol	Mouse; M	848	
1480	Maltol	Rat; F	1410	
1480	Maltol	Rat; M	1440	
1480	Maltol	Rat; NR	2330	
1480	Maltol	Guinea-pig; M	1410	
1481	Ethyl maltol	Mouse; M	780	
1481	Ethyl maltol	Rat; M, F	M: 1150 F: 1200	
1481	Ethyl maltol	Rat; NR	1220	
1482	Maltyl isobutyrate	Mouse; NR	2100	
1482	Maltyl isobutyrate	Rat; NR	2800	

M, male; F, female; NR, not reported

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

(철말톨) 보고서 1편, 문헌 2편

- 랫드에서 2주 non-GLP 시험 : 문헌 제출 ([redacted])
  ⇒ 본 실험을 '국소내성시험' 자료로 제출함 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 랫드 4주, 14주 non-GLP 시험 : 문헌 제출 ([redacted])
  ⇒ 4개월(14주) 시험자료는 '산화적 스트레스 지표' 만 수행 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 개에서 28일(4주) 반복투여 독성시험 (GLP): 보고서 제출 (상세 내용 업체 비공개 요청)

(말톨) 보고서 3편 ([redacted])

- 마우스 6개월 반복투여 ([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 랫드 6개월 반복투여 ([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 비글 3개월 반복투여 ([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 에틸말톨에 관한 독성 연구 ([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

(철말톨)

- ETP 2A/921557

  제2철 말톨로 GLP-준수 Ames 검사를 수행하였다(Huntingdon Research Centre, Report no. ETP 2A/921557, Module 2.6.7, Table 2.6.7.8A). 플레이트 통합으로 수행한 첫 분석에서, S typhimurium 균주 TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 TA1538을 S9가 없을 때와 있을 때 50에서 5000 μg/플레이트의 범위에서 용량 수준으로 평가하였다. 실험은 분석 2로 반복되었다. 두 변이시험 모두에서 S9가 없을 때와 있을 때 모두, 5000 μg/플레이트에서 TA1535 및 TA100 모두에서 복귀 콜로니 수의 증가가 관찰되었다.

  제2철 말톨은 DMSO에서 시험하였을 때, 고용량 수준에서 약한 변이원성의 증거를 보였다는 결론을 내렸다. 철은 세균 성장 인자이기에, 관찰된 결과에 대한 다른 설명, 즉, 세균 성장에 대한 철의 직접 영향이 가능하다. (상세 내용 업체 비공개 요청)

- 황산철: 음성

☞ 황산철에서는 음성이므로, 제이철말톨의 양성결과는 철이 아니라 말톨에 의한 영향으로 고찰 (상세 내용 업체 비공개 요청)

(말톨)

- VPL 1/SX- 말톨, 철말톨 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- King 1980 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- RLG 1/S, 1990 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- RLG 1/MNT, 1990 (상세 내용 업체 비공개 요청)

CTD 2.4.4.3.5.1에서 보고된 774 mg/kg에서의 I.P. 소핵 시험의 양성 결과(대조군 대비 5.52배 소핵유도 증가)는 250 및 500 mg/kg의 I.P. 용량 수준으로 1988년에 Hayashi가 보고한 결과와 일치한다는 것 또한 주목해야 한다.

- ([redacted]) 대조군 대비 5.52배 소핵유도 증가
- ([redacted]) 대조군 대비 10배 소핵유도 증가

([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)

[redacted]

생체 내 코멧 분석 외에 경구 투여 후 소핵 분석을 제시한 새로운 자료를 평가한 보다 최근의 EFSA 검토([redacted])는 결과는 음성이지만, 결정적이지 않고 불일치하는 자료로 인해 I.P 소핵 시험으로 뒷받침된 것처럼 유전독성의 우려를 완전히 배제할 수는 없다고 결론 내렸다.

([redacted]) (상세 내용 업체 비공개 요청)

그러나, 핵심 임상 PK자료에서 말톨이 빠르게 글루쿠로나이데이션되어 소변으로 배출되는 것이 확인되었고, 의미있는 수준의 전신흡수 및 조직으로 분포도 기대되지 않으며, 새로이 JECFA의 초기 결론과 일치하는 음성결과([redacted])가 보고되었으므로, 랫트와 마우스에서 식이 발암성 시험의 음성 결과에 근거하여 고농도/고용량(*in vitro/in vivo*)의 말톨에서의 경미한 양성 결과는 인간 경구 섭취와는 관련이 없다는 JECFA의 결론은 여전히 신뢰할 만한 평가로 생각된다.

(기타 철_문헌 참고)

- 젖산 제1철, 피로인산염 제2철, 오르토인산염 제2철, 그리고 피로인산 제2철나트륨을 S. cerevisiae 균주 D4로의 현탁 시험과, S. typhimurium 균주 TA1535, TA1537 및 TA1538로의 플레이트 및 현탁 시험에서, 활성화가 있거나 없이 평가하였고, 모두 사용된 시스템에서 돌연변이를 유발하지 않았다. 황산 제1철은 활성이 있는 현탁액 시험에서 돌연변이를 유발하였다. 결과는 활성 제제가 TA1537에서 프레임 이동 돌연변이라는 것을 시사하였다. 글루콘산 제1철은 영장류의 간 균질물을 사용한 활성 시험에서 TA1538에서 돌연변이를 유발하였다. 이는 다른 시험에서는 비활성이었다. 사용된 용량 수준 또는 시험 절차에 대한 자세한 정보는 없었다([redacted]).

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

(철말톨) 미제출 (업체 비공개 요청)

[redacted]

(말톨)

- 보고서 제출 ([redacted]) - [redacted] (상세 내용 업체 비공개 요청)

(기타 철_문헌 참고) ⇒ 임부항에 반영된 '철'에 대한 배태자독성시험 자료임. 근거문헌 제출 (업체 비공개 요청)

- [redacted]

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4); 보고서 2편

(철말톨)

- 제2철 말톨에서 발암성 시험은 수행되지 않음

(말톨)

4.2.5.1. 마우스 18개월 발암성시험

- 보고서 제출 ([redacted]) - [redacted] (상세 내용 업체 비공개 요청)

4.2.5.2. 랫드 24개월 발암성시험

- 보고서 제출 ([redacted] - [redacted] (상세 내용 업체 비공개 요청)

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- **(제2철 말톨의 국소내성) ([redacted])**

  non-GLP 시험으로 제2철 말톨(7 mg 원소 철 b.i.d에 해당)을 Wistar 랫트에 위관 영양으로 14일 동안 투여하였다.

- 광학 또는 전자 현미경에서 장 상피 손상의 징후는 없었다. 미토콘드리아 또는 상피의 브러시 경계에 있는 미세융모에 손상의 명백한 징후는 없었고, 세포간 접촉의 손실을 시사하는 세포 간 틈 또한 없었다.
- 소장에서의 효소활성, glucose uptake 능력에 영향 없음 (철말톨 vs 대조군)
  - MAO 활성 68.2±4.14 vs 72.8±4.5nmol/mg/h, n=6
  - sucrase 활성 36.2±0.8 vs 34.0±3.2 ug/mg/h, n=6
  - 초기 $^{[3H]}$-deoxyglucose uptake 8.4±1.1 vs 6.8±1.1 pmol/min/mg, n=12

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 철 말톨의 장점막 자극시험(랫드 2주), 독성시험자료로서 반복(랫드 4주/14주, 개 4주) 및 유전독성자료(in vitro AMES test) 제출함.
- 말톨의 경우 전신흡수되므로 반복, 유전(in vitro AMES, in vitro 소핵시험, in vivo 소핵시험, 코멧시험), 발암성(마우스 18개월, 랫드 24개월), 생식발생시험(다세대 생식독성시험) 자료 제출함.
- Nonclinical overview '1.3 비임상시험의 GLP 상태' : 추가적인 GLP 시험 불필요로 기술되어 있으며 인정가능함

  : 말톨과 제2철 말톨 모두로 수행한 주요 중추적 비임상시험이 GLP에 따라 수행되었다는 것을 고려할 때, 현재 GLP 기준에 따라 비임상시험을 반복하는 것은 불필요하다고 판단됨
- 제이철말톨 투여시 장점막자극은 없었고, 개 28일 경구 반복투여독성시험에서 용량의존적으로 구토, 간조직 병리소견을 보임(NOEL 125 mg/kg/day). 유전독성 양성을 보였으나 이는 말톨에 의한 반응으로 판단됨
- 말톨의 유전독성시험에서 음성(in vitro 복귀돌연변이시험, in vivo 소핵시험) 및 양성(in vitro 소핵시험 고용량, 대사활성조건) 결과가 나타났으나, 랫드와 마우스의 발암성시험에서 모두 음성 결과가 관찰되었음. 핵심 임상 PK에서 말톨이 빠르게 Glucuronidation되어 뇨로 배출되고 의미 있는 수준의 전신흡수 및 조직분포가 기대되지 않아 고농도/고용량의 말톨에서 관찰된 일관되지 않은 약한 유전독성 양성 결과는 인간 경구 섭취와는 관련이 없다는 식품 첨가물에 대한 합동 FAO/WHO 전문가 위원회(JECFA)의 결론 인정 가능함. 반복투여 독성시험에서 관찰된 고환변성은 말톨에 의한 철분 킬레이션을 배제할 수 없으나, 구토 및 간소견과 함께 말톨의 노출정도를 고려하면 치료용량에서는 관련없음. 다세대 생식독성시험에서 교미율과 교미행동, 교미지수, 수태지수, 임신지수, 임신기간, 분만은 영향이 없었고, 한배 자손수는 1세대에서 3세대로 갈수록 줄어들었으나 정상 범위내에 해당하였으며, 유산, 자손 생존율, 성비, 자손의 성장에도 영향을 미치지 않았고, 출생후기형 및 부검시 병변 없었음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

(요약표)

Type of Study/ Test Compound	GLP Y/N	Test System	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses	Relevant Findings
Pharmacokinetics							
Ferric Maltol	NA	Isolated rat duodenum and jejunum	Rat, SD and Wistar	*In vitro*	15 minutes	0.02 and 0.2mM iron	Uptake of iron without maltol, saturable at low concentration and non-saturable at high concentration
Ferric Maltol	NA	Intra-duodenum or intra-gastric	Rat Wistar, male	*In vivo*	N/A	7 µg iron	Uptake of iron higher by intestine from iron deficient rats than from iron replete rats
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Oral	Single	7mg iron	Complete donation of iron to the transport and storage proteins and separate absorption of maltol
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Oral	2 weeks	7mg iron twice daily	Uptake of iron higher by iron deficient rats than from iron replete rats
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Intraduodenal	Single	7mg iron	Absorption from Ferric Maltol much higher than from ferrous sulphate

Type of Study/ Test Compound	GLP Y/N	Test System	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses	Relevant Findings
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Intraduodenal	Single	0.7 – 700µg iron	Total absorption 43%, decreasing to 10% at increasing dose to 700µg, Tmax at 1 hour
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Intraduodenal	Single	100µg, 7mg iron	Separate absorption of iron and maltol
Ferric Maltol	NA	Absorption *in vivo*	Rat, Wistar, male	Intraduodenal	Single	7mg iron	Absorption by a saturable process from intact and damaged intestine
Ferric Maltol	NA	Distribution *in vivo*	Rat, Wistar, male	IV	Single	100µg, 1mg iron	Highest concentration in liver and bone marrow, iron bound to proteins, maltol conjugated
Ferric Maltol	NA	Excretion *in vivo*	Rat, Wistar, male	IV	Single	0.7 – 700µg iron	Maltol is rapidly excreted in urine, but only 3% of iron was found in urine

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 미제출 (상세 내용 업체 비공개 요청)

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 미제출 (상세 내용 업체 비공개 요청)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

제2철 말톨로부터 철의 흡수는 SD와 Wistar 랫트로부터 분리된 조직을 사용하여 시험관 내에서, Wistar 랫트에서 경구 단회 및 반복 투여를 통한 십이지장 내 및 위 내 투여로 생체 내에서 입증되었다. 랫트에서 IV 투여를 통한 단회 투여 방사성표지 시험에서 철 농도는 철이 단백질에 결합하는 간과 골수에서 최대라는 것을 나타내었다. 이와는 대조적으로, 말톨 성분은 확산으로 순환에 들어가며, 빠르게 글루쿠

로니드화되고 이후 소변에서 글루쿠로니드로 배설된다.
하이드록시페론, 말톨과 같은 흡수가능한 형태로 제2철을 보유할 수 있는 화합물은 특히 과다 투여되었을 때 장 점막에 자극과 손상을 유발할 수 있는 제1형 제형에 비해 상당한 이점을 제공한다. 말톨은 장 내강의 pH, 즉 최대 pH 8.0에서 수용가능한 형태로 금속을 보유할 수 있지만, 복합체는 철을 트랜스페린에 제공할 수 있도록 동역학적으로 충분히 불안정하다.

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 제2철 말톨의 흡수

분리된 랫트 십이지장과 공장에 방사성표지된 철(^{59}Fe)의 흡수를 두 하이드록시페론인 말톨과 에틸 말톨, 그리고 철(III)의 다른 킬레이터인 니트릴로트리아세트산(NTA)에 대해 비교하였다. 0.02 또는 0.2 mM의 농도를 최대 15분까지 장 조각과 함께 배양했을 때, 철이 장 조직으로 철의 흡수는 더 낮은 농도에서 말톨, 그리고 더 높은 농도에서 에틸말톨로부터 가장 컸다. NTA로부터의 철 흡수는 말톨 또는 에틸 말톨 복합체로부터의 흡수보다 단지 약 1/10에 불과하였다. 각각의 철-리간드 제형에 대한 흡수는 두 농도 모두에서 시간이 지남에 따라 증가하였다. 10분의 고정된 배양 시간에서 농도가 증가했을 때, 철 흡수는 10^{-6}에서 10^{-4}M 범위에서 포화가능한 것으로 보였던 반면, 10^{-4}M 이상의 더 높은 농도에서는 포화불가능한 흡수가 명백하였다. 낮은 농도일 때 장 조직 내에서, 철의 35-40%가 점막 세포 내 페리틴과 트랜스페린에 결합되어 있었던 반면 장막은 상당한 양을 함유하지 않았다. 자료는 리간드가 그들의 철을 페리틴과 트랜스페린에 제공하며, 높은 리간드 농도(과다한 말톨/비율, 철 : 말톨 = 1:10)는 이들 단백질에 결합하는 것과 경쟁할 것이라는 것을 시사한다.

십이지장 내 투여 후 제2철 말톨(7 μg 방사성표지된 철(^{59}Fe)과 다른 철염(황산, 푸마르산, 글루쿠론산 및 EDTA 복합체)의 흡수를 수컷 Wistar 랫트에서 조사하였다([redacted]). 흡수된 ^{59}Fe의 총 양을 다양한 조직에서 투여 후 1, 2, 4, 6시간에 측정하였다. 최고 흡수는 제2철 말톨 이후 기록되었으며 전신에서 약 3 μg, 골수에서 1.8 μg, 간에서 0.6 μg 그리고 전체 혈액에서 1.8 μg로 흡수의 약 43%를 나타내었다. 최대 혈액 농도는 투여 후 1시간에 관찰되었고, 이후 혈액에서 골수로 재분비되어 골수에서 최대 농도는 6시간 이후 관찰되었다. 소변에 ^{59}Fe는 발견되지 않았다. 다른 리간드로부터 철의 흡수는 전신에서 1.2 μg - 2.4 μg의 범위를 보였다. 0.7 - 700 μg 동물의 범위로 철의 용량 수준을 증가시켰을 때 흡수 비율의 감소가 나타났으며, 0.7 μg에서 약 30%에서 700 μg에서 약 10%로 포화가능한 흡수를 시사하였다. 위 내 및 십이지장 내 투여는 0.7 μg 또는 70 μg 용량에서 유사한 전체 흡수를 보였다. 정상 및 철 결핍증 랫트에서 ^{59}Fe-표지된 제2철 말톨로부터 철의 흡수를 추가 실험에서 비교하였다; 투여 후 4시간에서 철의 전신 흡수는 철 결핍증 동물(64.2%, n=8)에서 정상 랫트(21.8%, n=9)에 비해 상당히 증가하였다.
정상 철 충분한 랫트에서 제2철 말톨로부터 장 조각으로 흡수된 ^{59}Fe는 십이지장 장세포에서 페리틴으로 크게 격리된 반면, 철 결핍증 랫트에서 분리된 장 조각에서는 ^{59}Fe가 점막 트랜스페린으로 전달되었다는 것이 입증되었다([redacted]).

추가 시험은 100 μg의 용량 수준 또는 7 mg 철로 수컷 Wistar 랫트의 군(n=4)에 십이지장 내 투여한 제2철 말톨(^{59}Fe 및 삼중수소 말톨)의 흡수를 조사하였다. 5-10분 간격으로 혈액 샘플을 얻었다. 낮은 용량에서 말톨 혈장 농도는 10분 이내에 최고점에 도달한 반면 철 수준은 천천히 상승하여 약 60분 이후에 최고점에 도달하였다. 높은 용량 수준에서, 말톨 혈장 농도는 60분 동안 서서히 증가한 반면, 철의 혈중 수준은 투여 후 1-2분에 최대였다가 이후 60분에 걸쳐 감소하였다. 혈액 내에 나타난 말톨은 대부분 글루쿠로니드 결합체였다. 혈장 샘플에서 농축된 삼중수소 물질의 얇은 크로마토그래피 분리에서 제2철 말톨은 검출되지 않았고 1 cm 스트립 필름에서 발달되고 섬광계수된 얇은 층 플레이트에 스포티드된 제2철 말톨은 없었다. 이는 결합체가 장 흡수에서 철과 말톨로 완전히 해리되었다는 것을 나타낸다. 제2철 말톨로부터 철이 있을 때 말톨의 흡수 동역학은 포화가능하여, 말톨이 철과 독립적으로 흡수되지 않았다는 것을 나타낸다. 흡수된 철과 말톨은 다른 속도로 순환에 들어가며, 이 속도는 제2철 말톨 용량의 정도에 의존한다. 세포 내 분획 시험에서 장 조직 내에 있으면, 철과 말톨은 다른 구획으로 국한된다는 것이 나타났었기에, 철과 말톨의 해리는 혈액에 도달하기 전에 일어나며, 아마도 십이지장에서 흡수되기 전에 일어난다는 것을 시사한다([redacted]). ☞ 장 내강에서 철말톨복합체로 존재하고, 장세포로 흡수된 후 장세포 내에서 철과 말톨로 해리되어 이후 각각 다른 속도로 혈액에 들어감

[redacted]

제2철 말톨 복합체가 사전 해리 없이 십이지장 점막을 통과하는 능력을 Wistar 랫트에서 조사하였다([redacted]). ≥ 1 mg의 원소 철을 포함하는 용량으로 제2철 말톨의 P.O. 투여 후, 흡수되지 않은 제2철 말톨은 복합체의 짙은 붉은 색으로 입증된 것처럼 소장 전체에서 해리되지 않은 채로 유지되었다. GI 관에서 이러한 수준의 안정성은 소장과 대장에서 발견되는 pH 값에서 철로부터 말톨을 대체할 수 있는 리간드는 거의 없기에 예상되지 않은 것은 아니다. 황산 제1철 또는 제2철 말톨을 랫트 당 0.7, 7, 70 또는 700 μg 철의 용량 수준으로 십이지장 내 투여 후 ^{59}Fe 흡수를 조사하였다.
반면 제2철 말톨로부터 ^{59}Fe의 흡수는 랫트 당 0.7, 7 및 70 μg 철(70 kg 사람 당 0.2 - 20 mg 해당) 용량에서 황산 제1철에 비해 유의하게 높았던 반면(각각 $p<0.001$, $p<0.02$ 및 $p<0.001$), 연구된 최고 용량(랫트 당 700 μg 철: 70 kg 사람 당 200 mg)에서 명백한 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 저자들은 제2철 말톨 복합체 내 말톨의 존재가 높은 용량에서 흡수를 증가시키지 않고 낮은 용량에서 나타나는 고 친화력, 낮은 수용력 전달을 향상시킬 수 있는 것으로 보인다고 추측한다. 이는 제2철 말톨이 높은 용량에서 다른 상업적으로 이용가능한 철 제형보다 더 큰 정도로 철 과부하를 유발하지 않지만 낮은 용량에서 더 효과적일 수 있다는 것을 시사한다.

[redacted]

소장에서 분리된 ^{59}Fe와 ^{3H}Maltol의 흡수에 대한 시험관 내 시험에서 제2철 말톨로부터 철 흡수가 포화가능한 동역학으로 조절된다는 것을 입증하였다 ([redacted])

[redacted]

식염수 또는 ^{59}Fe-제2철 말톨로 2주 동안 투여받은 랫트의 회장과 십이지장으로부터 분리된 조각에서 ^{59}Fe-흡수를 조사하였다([redacted]). 중량이 30 - 50 mg인 장 조각을 완충액 pH 7.4에 담그고 ^{3H}inulin (0.01 μCi/ml)도 세포외액 표지자로 포함하고 있는 적절한 ^{59}Fe 용액으로 37° C에서 10분 동안 배양되었다. 철 용액은 pH 7.4로 16mM HEPES 완충액 내에 $FeCl_3$과 말톨을 1:4의 비율로 혼합하거나, 1:5의 비율로 $FeSO_4$를 아스코르브산과 혼합하고, 0.1 - 0.25 μCi/ml의 배양 배지에서 ^{59}Fe의 최종 농도를 얻기 위해 $^{59}FeCl_3$를 추가하여 제조하였다, 간격을 두고 제거한 장 조각을 Soluene-350에서 소화시키고 그 ^{59}Fe와 삼중수소 함량에 대해 분석하였다. 세포외액 부피와 각 조직 조각의 습윤 중량을 보정한 후 축적된 ^{59}Fe 양을 분포 비율(조직: 배지)로 계산하고, 이후 조직의 pmol/min/mg 습윤 중량으로 변환하였다. ^{59}Fe 흡수는 10분 간에 걸쳐 선형으로 나타나기에([redacted]) 철 흡수의 최초 속도를 추정할 수 있었다.

회장과 십이지장 내 식염수 대조군에서 ^{59}Fe 흡수 속도는 각각 조직의 약 75 pmol/min/mg 습윤 중량과 조직의 8 pmol/min/mg 습윤 중량에서 유사한 정도였다. 철을 투여받은 동물에서 ^{59}Fe 흡수 속도는 각각 조직의 약 6.5 pmol/min/mg 습윤 중량과 조직의 10 pmol/min/mg 습윤 중량에서 십이지장이 회장에 비해 유의하게 낮았다(0.05nM 초과하는 ^{59}Fe-말톨 농도에서 $p<0.01$). 저자들은 철 결핍증 동물을 사용한 이전의 시험 ([redacted])에서 반대가 관찰되었다고, 즉, 철 흡수 속도는 조직 약 7 pmol/min/mg 습윤 중량에서의 십이지장 조각에서 조직의 약 2.5 pmol/min/mg 습윤 중량에서의 회장 조각보다 유의하게 높았다고 기술하였다(0.05 nM 초과하는 ^{59}Fe-말톨 농도에서 $p<0.01$).

인간과 동물 시험 모두의 증거는 제2철 말톨은 온전한 복합체로 전신 순환으로 흡수되지 않지만, 제2철 말톨은 십이지장 근위부에서 내인성 철 흡수 기전으로 철을 전달한다는 것을 보여준다. 증거는 또한 제2철 말톨로부터 ^{59}Fe 흡수(투여량의 30%)는 제2철 EDTA의 황산 제1철로부터 흡수된 철(투여량의 약 18%)보다 유의하게 높다는 것을 시사한다.

[redacted]

- 말톨의 흡수

[3H] 말톨은 장 조각으로 빠르게 확산되지만, 제2철 말톨 복합체의 일부로 조직에 제시되었을 때, 세포로의 확산은 훨씬 더 느리며 확산의 동역학은 포화가능하며 철 흡수와 관련된 것과 유사하다 ([redacted]).

[redacted]

제2철 말톨 투여 후, 말톨은 혈액 내에서 글루쿠로니드로 검출된다. 장 조직으로 흡수되고 나면, 말톨은 전신 순환으로 빠르게 움직인다. 삼중수소와 ^{59}Fe(제2철 말톨로부터)는 매우 다른 동역학으로 혈액에 들어가며, 동일한 하위 세포 분획에서 발견되지 않아, 이는 제2철 말톨이 전신 순환으로 들어가지 않는다는 가설을 뒷받침한다(CTD 2.6.4.3.1 도 참조).

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 철의 분포

제2철 말톨 복합체는 고 친화력 결합 단백질인 아포트랜스페린과 아포페리틴이 있을 때 시험관 내에서 혈장과 혼합했을 때 빠르게 해리된다([redacted]. 시험관 내에서 이 교환의 t½는 30-60초이다; FeEDTA에 해당하는 수치는 24h였다. 랫트와 개에서 유사한 교환 속도가 관찰되었다.

마취된 랫트에 십이지장 내 투여 후, 제2철 말톨로부터 철의 분포는 다른 철 제제(황산, 푸마르산, 글루쿠론산 및 EDTA)에서 나타난 것과 유사하였고, 흡수된 철의 대다수는 골수, 비장, 그리고 간에서 검출되었다([redacted]).

[redacted]

장벽을 통해 흡수된 후, 철은 주로 트랜스페린에 결합한다. 철의 혈장 수준은 약 1시간 이후 정점에 도달했다가, 그 이후 제2철 말톨의 IV 투여 후 나타난 것(모든 제제에서 t½ 133분)과 유사한 속도로 매우 빠르게 떨어져, 혈중 철의 형태는 각 복합체에서 동일하다는 것을 시사한다. 그러나, t½ 가 약 44분으로 나타난 철 결핍증 동물에서 트랜스페린의 결합능력이 초과되는 경우 명백한 차이가 있다. 이는 철의 활용 속도가 빈혈 상태에서 향상되기에 예상된 것이다. 유사한 변형이 개에서 관찰되었다([redacted]).

^{59}Fe로 표지된 제2철 말톨을 복합체의 해리를 조사하기 위해 철 1 μg 및 110 μg의 용량으로 랫트에 IV로 투여하였다. ^{59}Fe의 결합은 철 양이 트랜스페린의 철 결합능을 크게 초과하는 용량 수준에서 조차도 거의 즉시 발생하였다. 혈장에서 트랜스페린에 결합하지 않은 ^{59}Fe는 아미노산과 같은 저분자량 화합물이나 시트르산에 결합하지만, 더 적은 정도로 알부민에 부착될 수 있다. 저분자량 분획에서 ^{59}Fe는 발견되지 않았다([redacted]).

IV 주사 이후 극소량만이 소변에서 발견되지만, 상당한 양의 방사능이 간, 골수 및 골격근에서 발견되었다. ^{59}Fe와 $^{[3H]}$말톨은 제2철 말톨 투여량이 원소 철 1 mg 만큼 높을 때를 포함한 모든 시점에서 혈장에서 함께 검출되지 않았다.

- 말톨의 분포
말톨은 시험관 내에서 브러시 경계막을 빠르게 통과하여 최대 5 mM의 농도에서 농도 의존적인 방식으로 장세포에 들어가며([redacted]), 이는 랫트에서 제2철 말톨의 십이지장 내 투여 후, 말톨 대사체가 2분 이내 혈액에서 발견되어, 생체 내에서 반영된다([redacted]). 개에서 광범위하고 빠른 흡수가 발견되었고([redacted] 대사체는 주로 6시간 이내에 제거되며, 이 시간 이내에 전체 배설의 88%가 발생한다.

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)
- 말톨의 대사
흡수 이후, 말톨은 글루쿠론산과 황산과 결합하여 장 세포와 간에서 대사된다. 대사체는 소변으로 빠르게 배출된다. 말톨의 대사는 UDP 글루쿠로닐 전이효소에 의해 촉매된다. 활성 킬레이트 부위에서 결합이 발생하기에 대사체 그 자체는 철을 킬레이트화하지 않는다.

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)
- 제2철 말톨의 배설
개 독성학 시험에서, 배변 검사는 배변의 색깔이 어두운 적색으로, 이는 제2철 말톨의 투여된 용량 중 흡수되지 않은 부분을 반영하는 것일 수 있다. 대변 내 제2철 말톨은 흡수되지 않은 철이 킬레이트된 형태를 유지하는 것을 시사하며, 이는 위장관 내의 철로 인한 자극의 감소로 인한 것일 수 있다. 이들 시험에서 제2철 말톨은 소변에서 발견되지 않았다.

- 말톨의 배설
말톨은 랫트에 IV 또는 GI 투여 후 주로 결합된 대사체 형태로 소변으로 빠르게 배설된다([redacted]). 랫트에 원소 철 1 mg에 해당하는 ^{59}Fe-제2철 $^{[3H]}$말톨을 IV 주사 후, ^{59}Fe의 30-40%와 $^{[3H]}$말톨의 5-10%가 주사 60분 후에 소변에서 검출되었고, 100ug 투여시에는 30~40%의 $^{[3H]}$말톨이 소변에서 검출되었다. ^{59}Fe은 100ug 투여 60분 후 소변에서 2.6±1%로 소량 검출되었다.([redacted]). 개 4마리가 10 mg/kg 말톨을 정맥 내로 투여받았다; 정맥 내로 투여된 용량의 57%가 24시간 이내 소변에서 회수되었다; 전체 용량의 88%가 주사 후 첫 6시간 이내에 배설되었다.

- 약동학적 약물 상호작용
제2철 말톨은 PO로 투여되었을 때 위장(GI)관으로 철을 전달하도록 설계되었다. 철은 새로운 화학 물질이 아니고, 약동학 약물 상호작용을 유도할 가능성에 대한 평가는 필요하지 않다. 약동학 자료는 향미 성분으로 많이 사용되는 제2철 말톨의 말톨 성분은 빠르게 흡수되고 글루쿠로니드화되고 소변으로 빠르게 배설된다는 것을 나타낸다. 따라서 말톨과의 약동학적 약물 상호작용 가능성은 매우 제한적인 것으로 보인다. 그러나, 말톨은 글루쿠로니드화 경로를 통해 대사된다. 일부 약물과 생체이물질의 대사 처분에는

우리딘 이인산 글루쿠로노실전이효소(UGTs)로 촉매되는 글루쿠로니드화 반응이 포함된다. 원형적 유도제는 글루쿠로니드화를 단 3배만 유도하는 것으로 나타났다. 관찰된 유도의 임상적 유의성은 여전히 분명하지 않다([redacted]).

- 4.2.2.3 약동학적 약물상호작용
  - 생물약제학시험보고서로 제출됨

5.5. 약리시험에 대한 심사자 의견

- 효력시험 미제출: 제이철말톨에서 방출된 철은 기존의 철 함유 제제로 투여된 철과 약리학적 활성이 다르지 않으므로 효력시험자료 면제 가능함
- 안전성약리 시험 미제출: 제이철말톨은 복합체로는 전신 흡수되지 않으므로 안전성약리시험이 불필요하나 말톨은 빠르게 대사되어 소변으로 배설되나 전신흡수되므로 안전성약리시험 자료가 요구됨. 다만, 반복투여독성 및 발암성시험에서 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 관련 영향이 나타나지 않아 면제 가능할 것으로 판단됨
- 흡수/분포/배설/대사 관련 자료(문헌) 제출: 제이철말톨이 장내강에서 철과 말톨로 해리되지 않고 장세포로 흡수된 후 장세포 내에서 철과 말톨로 해리되어 이후 서로 다른 속도로 혈액에 들어감을 확인함. 흡수된 철은 대부분 골수, 비장, 간에서 검출되었고 철과 말톨이 혈장에서 함께 검출되지 않았음. 말톨은 대사체(글루코론산과 결합)가 2분 이내 혈장에서 발견되어 빠르게 흡수되는 것이 발견되었고, 6시간 이내 전체 배설의 88%가 소변으로 배출됨
- 약동학적 상호작용: 제이철 말톨과 병용가능한 11개 약물과 실험한 결과, 미코페놀레이트와 에티닐에스트라디올의 회수율을 감소시켰음 ☞ 전문가를 위한 정보에 반영. 전문가를 위한 정보에서 In vivo '시프로플로사신, 독시사이클린을 포함한 테트라사이클린 흡수' 내용에 대한 자료는 임상연구결과로 제출함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: **중추적 임상시험 총 6건(1상 3건, 3상 pivotal 시험 2건, 가교시험 1건), 기타 다수 문헌**
  - **(임상시험)** 1상 PK 3건(철 결핍증 있는 성인 1건, IBD 및 빈혈 환자 성인 1건, 소아 1건)
  - **(문헌_임상시험결과)** 1상(건강한 성인 5건, 환자 4건), 3상 1건
  - **(PK_3상연구의 후향적 연구보고서)** 환자PK 1건, 내인성인자PK 1건, 외인성인자PK 1건
  - **(가교시험)** 한국인 대상 가교임상시험(환자 PK 1건)

Type of Study	Study ID / Location	Objectives of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects / Patients	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment
PK	ST10-01-101 5.3.3.2	To evaluate the PK and iron uptake of ST10 (ferric maltol) in blood and urine after single and repeated doses	Open-label, randomized, parallel group	Oral ferric maltol 30mg, 60mg & 90mg bd	24	Iron deficient patients (with or without anemia)	7.5 days
PK	ST10-01-102 5.3.3.2	To describe the PK of ST10 (ferric maltol) after a 30mg single dose administered at steady state	Open label (within the open-label phase of studies ST10-01-301 and ST10-01-302	Oral ferric maltol 30mg bd	15	Iron deficient patients	Steady state
PK	ST10-01-103 5.3.3.2	To evaluate the PK and iron uptake of ST10 (ferric maltol) in blood after single and repeated doses	Open-label, randomized, parallel group	Oral ferric maltol 30mg, 16.6mg and 7.8mg bd	38	Iron deficient adolescent (10 – 17 years) patients (with or without anemia)	9.5 days
PK	ST10-01-104 5.3.3.2	To evaluate the PK of and iron uptake of ST10 (ferric maltol) in blood after a single 30 mg dose of ferric maltol administered as a capsule or oral suspension (fasted and fed conditions)	Open-label, randomized, 4-way cross-over	Oral ferric maltol 30mg as capsule or suspension	32	Healthy volunteers (adult)	Single dose
PK	ASKC109-PK-01 5.3.3.2	To evaluate the PK and iron uptake of ferric maltol in blood and urine after single and repeated doses	Open-label, randomized, parallel group	Oral ferric maltol 30mg & 60mg bd	24	Iron deficient patients (with or without anemia)	7.5 days
PK	KP-01-101 5.3.3.2	To evaluate the PK and iron uptake of ferric maltol in blood and urine after single and repeated doses	Open-label, randomized, parallel group	Oral ferric maltol 30mg & 60mg bd	24	Iron deficient patients (with or without anemia)	7.5 days
PK	Thompson & Hider; (Study 1) 5.3.3.1	Absorption of iron [^{59}FE(1μCi)]	Open, controlled	Oral ferric maltol (10mg Fe) capsules Oral $FeSO_4$	9	Healthy Subjects	Single dose
PK	Maxton *et al*, 1994 5.3.3.2	Comparison of the absorption of iron from iron sulphate and ferric hydroxypyranone complexes in iron deficient patients	Open, controlled	Oral ferric maltol (10mg Fe) Oral $FeSO_4$ 180mg in capsule or liquid	19	Healthy subjects (7) Iron deficient patients (12)	Single dose
PK	Thompson & Hider; (Study 2) 5.3.3.1	To determine the systemic uptake of iron and maltol	Open	Ferric maltol (10mg Fe,10μCi) ^{3}H maltol (10μCi) Oral	2	Healthy Subjects	Single dose
PK	Thompson & Hider, (Study 3) 5.3.3.1	PK of iron and maltol	Open	5.65g ferric maltol [706mg Fe, (9mg/kg), 4.9g maltol (63mg/kg)] Oral	1	Healthy Subject	Single dose

PK	Thompson & Hider, (Study 4) 5.3.3.1	PK of maltol component of ST10 (ferric maltol). Plasma levels of maltol and its glucuronide conjugate measured	Open	800mg ferric maltol (11mg/kg) 100mg Fe; 700mg maltol Oral	3	Healthy Subjects	Single dose
PK	Reffitt *et al*, 2000 5.3.3.1	To compare the kinetics of iron absorption from 4 different formulations of ST10 (ferric maltol) using colorimetric analysis	Double blind, crossover, randomized, controlled	30mg Fe (as ferric maltol capsules) Oral	12	Healthy Subjects	Single dose
PK	MacPhail 5.3.3.2	Absorption of iron after administration of either ferric trimaltol (ferric maltol) or ferrous sulphate in the presence of an inhibitory meal compared with an empty stomach	Open, randomized, crossover	FeM_3 & $FeS0_4$ 30mg capsules (^{59}Fe: FeM_3or ^{55}Fe: $FeS0_4$) Oral	23	Iron deficient patients	Single dose
PK	Ferric Maltol Population Pharmacokinetic Report – Medpace, August 2018 Population PK analysis of serum iron after treatment with ferric maltol (ST10) in patients with iron deficiency (with or without anemia) 5.3.3.5	The primary objectives were: • To characterize the population PK of serum iron in patients with iron deficiency (with or without anemia) after treatment with ferric maltol; • To identify possible influential covariates with effect on the PK estimates of serum iron after treatment with ferric maltol.	Post-hoc analysis of: ST10-01-301 ST10-01-302 ST10-01-303 ST10-01-101 ST10-01-102	Ferric maltol or placebo 30 to 90mg BID Oral	243	Iron deficiency anemia (IDA) patients with quiescent ulcerative colitis (UC) IDA patients with quiescent Crohn's Disease (CD) IDA patients with chronic kidney disease (CKD) Iron deficiency patients (with or without anemia) Patients who participated in a PK sub-study of ferric maltol within the open-label phase of ST10-01-301 and ST10-01-302 after a 30 mg single dose administered at steady-state, following at least 7 days treatment	Up to 64 weeks
PK/PD	Quraishi 2017 5.3.3.3	To assess whether baseline hepcidin or CRP would predict response to oral iron supplementation.	Retrospective analysis of retained serum samples from: ST10-01-301 ST10-01-302	Ferric maltol 30mg BID	64	Over 18 years with current IBD and IDA: - Either quiescent UC (SCCAI score of <4) - Or quiescent CD (CDAI score of <220)	12 weeks plus up to one year open label (Long term safety)
BA / PK	Murray *et al* 1991 5.3.3.2	Bioavailability and PK – the effect of maltol on iron absorption	Open	Aqueous ferric maltol 10mg Aqueous $FeSO_4$ 10mg following day (n=1) Oral	6	Healthy subjects (3) Iron deficient patients (3)	Single dose
BA	Kelsey *et al*, 1991 5.3.3.2	Bioavailability	Open, 3-stage sequential, randomized	Aqueous $FeM_3/FeSO_4$ (10mg Fe) Tablet $FeM_3/FeS0_4$ (10mg Fe) Tablet FeM_3 (60mg FE) Oral	21	Iron deficient patients	
Efficacy/Safety	ST10-01-301/302 5.3.5.1	Safety & Efficacy	Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs. placebo	128 (64 ferric maltol; 64 Placebo)	Over 18 years with current IBD or IDA: - Either quiescent UC (SCCAI score of <4) - Or quiescent CD (CDAI score of <220) - Anaemia (Hb ≤9.5g/dL & ≥12.0g/dL for females and ≤9.5g/dL & ≥13.0g/dL for males - Iron deficiency (ferritin <30µg/L) - Past OFP failure or reasons OFP cannot be used	12 weeks plus up to one year open label (Long term safety)

Efficacy/Safety	ST10-01-303 5.3.5.1	Safety & efficacy	Double-blind, randomized, controlled	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs. placebo	167 (111 ST10; 56 Placebo)	Over18 years old with CKD: - eGFR of ≥15 mL/min/1.73m2 and <60 mL/min/1.73m2 IDA with Hb ≥8.0 g/dL and <11.0 g/dL and - ferritin <250 ng/mL with a TSAT <25%, or - ferritin <500 ng/mL with a TSAT of <15%	16 weeks plus up to 52 weeks open label (Long term safety)
Efficacy/Safety	ST10-01-304 5.3.5.1 and 5.4	Safety & efficacy and pharmaco-economics	Open, randomized, controlled	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs. IV iron (ferric carboxymaltose) given according	250 (125 ferric maltol; 125 IV iron)	Over 18 years with current IBD and IDA: - Either quiescent UC (SCCAI score of <5) - Or quiescent CD (CDAI score of <300) - Anaemia (Hb ≤8.0g/dL & ≥11.0g/dL for females and ≤8.0g/dL & ≥12.0g/dL for males - Iron deficiency (ferritin <30µg/L or ferritin <100 ng/mL with a TSAT <20%,	12 weeks plus up to 52 weeks open label (Long term safety)
Efficacy	Blake & Kelsey 5.3.5.1	Efficacy	Open, randomized, controlled	Ferric maltol 10 solution (10 mg) $FeSO_4$ tablets (180mg) Oral	31	Iron deficiency anemia	12 weeks
Efficacy	Green & Thompson 1995 5.3.5.4	Efficacy	Controlled, randomized	Oral ferric maltol solution, 30mg Fe/day Oral $FeSO_4$ tablets, 180mg/day	13	Adults with iron deficiency anemia Hb <13g/dl (M)/<12g/dl (F) with low serum iron (<13µmol/l) and raised TIBC (>70µmol/l) Normal B12 and folate levels	12 weeks
Efficacy / safety	Harvey *et al*, 1998 5.3.5.2	Safety and efficacy	Open, uncontrolled	Oral ferric maltol capsules 30 mg bd (60 mg Fe/day)	24	Documented intolerance to 200mg ferrous sulphate Blood Hb level <130g/dL (<120g/dL in females), serum ferritin levels < 15ug/L and normal serum C reactive protein levels.	12 weeks
Safety	SWIN-189-IM 5.3.5.4	Safety	Double-blind, placebo controlled, crossover	Ferric maltol tablets, 60mg Fe tid $FeSO_4$ tablets, 60mg Fe tid Oral	120	Not known	4 days
Safety and efficacy	Pereira, 2015 5.3.5.3	Comparison of safety and efficacy	Meta-analysis of ferric maltol ST10-01-301/302 with published data on oral ferrous products	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid compared with standard oral iron products	ST10-01-301/302: 128 Tolkien *et al* 2015: 6831	ST10-01-301/302: Patients with IBD	N/A

Define abbreviations eg. OFP, IBD, IDA eGFR, tid, bd

6.3. 생물약제학시험

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

(요약표)

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험 (in vitro) non-GLP -잠재적인 약물 간 상호작용을 조사하기 위해 2건의 시험관 내 시험 또한 수행하였다: 한 시험(Cyprotex 시험 번호 CYP0747 R3)은 장 흡수를 시뮬레이션하기 위해 Caco-2 세포 모델을 사용하여 제1철 제품과 상호작용하는 것으로 알려진 약물의 투과성에 대한 제2철 말톨의 영향을 조사하였고, 두 번째 시험(XenoGesis 시험 번호 2015_06_23, 2015)은 제2철 말톨의 말톨 성분의 글루쿠로니드화를 담당하는 UGT 동종 효소를 측정하기 위해 수행되었다.							
in vitro	[Cyprotex Study No. CYP0747 R3] (2016, UK) –시험목적: ciprofloxacin, ofloxacin,, ferrous sulphate 또는 ferric maltol 이 있는 상태에서 Caco-2 모델의 투과도 평가 –시험계: Caco-2 세포 –시험물질: ciprofloxacin, ofloxacin, ferrous sulphate, ferric maltol						**[시험방법]** Caco2 세포 배양: 20일동안 DMEM 세포배양 및 분석 배양 조건: 37℃, 5% CO2습도95%, pH6.5(정점구획) 및 pH7.4(기저측 구획) 시험화합물은 duplicate으로 평가된다. 0.1 mM ciprofloxacin 단독 0.1 mM ciprofloxacin: 0.1 mM ferrous sulphate 0.1 mM ciprofloxacin: 0.05 mM ST10 0.1 mM ofloxacin 단독 0.1 mM ofloxacin: 0.1 mM ferrous sulphate 0.1 mM ofloxacin: 0.05 mM ST10 화합물의 적격성 : LC-MS/MS 분석 **[평가결과]** –황산 제1철 또는 제2철 말톨이 있을 때 시프로플록사신이나 오플록사신의 투과성에 유의한 영향이 없다 (상세 내용 업체 비공개 요청)	
in vitro	[XenoGesis Study No. 2015_06_23, ABS Study Number: ABS/40/15] –시험목적: 말톨의 글루쿠로니드화를 담당하는 동종효소의 결정 –시험계: 분리된 동종효소 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT 1A9, UGT2B7 –시험물질: 말톨, 참조물질						시험제목: 단일 시험물질(말톨)로 7가지 주요 인간 UGT에 대한 Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 표현형(XenoGesis) **[시험방법]** 말톨(5 μM) 또는 기준 물질을 0.25 mg/mL UGT1A1, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 또는 UGT1A4로 배양하였다. 샘플은 t = 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 취하였다. 말톨과 말톨 글루쿠로니드는 LC-MS/MS로 분석하였다. 말톨 글루쿠로니드 제형은 UGT1A6의 정량 하한(LLOQ) 초과로만 검출되었다. UGT1A9 샘플에서, 제형이 검출될 수 있었지만, 이는 분석 LLOQ 미만이었다. 효소가 없는 대조군 샘플의 경우, 말톨/말톨 글루쿠로니드에 대해서 t=0 및 t=60 시점만 분석하였다. 분석 : LC-MS/MS **[평가결과]** –말톨 글루쿠로니드는 LLOQ를 초과해서는 검출되지 않았다. 결과는 말톨이 UGT1A6로만 독점적으로 글루쿠로니드화된다는 것을 나타내었다. (상세 내용 업체 비공개 요청)	
in vitro	**[PMR 3667-6 Report]** 약물상호작용 (11개 약물) 시험제목 : 흔하게 병용 투여되는 경구 약물과 페릭말톨의 결합 가능성을 평가하기 위한 시험관 내 결합 연구 (report v1.0, 2020.6.19.)						**[시험방법]** 페릭 말톨과 병용 투여가 가능한 약물 계열을 대표하는 11가지 약물(임상적으로 관련된 용량)을 사용하여 체외 약물 상호작용 시간 경과 연구를 수행하였다. 정량은 액체 크로마토그래피 방법을 이용하여 실시하였다. - 알렌드로네이트(alendronate) 시험방법 : pH 1.2, 4.5, 6.8로 완충된 1.2mg/ml(철 0.15mg에 해당) 페릭말톨 용액에 알렌드로네이트나트륨을 충분한 양으로 첨가하여 0.04mg/ml 농도의 알렌드로네이트나트륨 용액을 제조하였다. 용해도 향상을 위한 추가 용매는 첨가하지 않았다. 이 농도는 250ml 용액에 10mg의 알렌드로네이트 나트륨을 용해시킨 임상적으로 관련된 용량에 해당한다. 페릭말톨을 첨가하지 않은 동일한 용액에서 대조군을 제조하였다. 대조군과 약물 상호작용 용액은 각각 2회씩 제조하였다. 모든 용액은	

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							37±2°C에서 6시간 동안 배양하였다. 0.5, 1, 2, 4, 6시간 간격으로 용액에서 시료를 채취하여 시험 약물을 첨가한 후 pH를 측정하였다. 시료는 적절히 희석하여 LC-MS 분석법으로 약물 농도를 측정하였다. 각 대조군 및 DDI 용액 시료는 2회씩 반복 측정하였다. -> 결과판정 : 회수율은 "대조군 기준 회수율(%)"로 계산하였다. 데이터를 표로 정리하고 시스템 적합성, 선형성, 정확도, 정밀도 및 특이성에 대한 결과를 제시하였다. 시험 약물 첨가 후의 pH 값을 보고하였다 **[평가결과]** -pH 1.2, 4.5, 및 6.8에서 시험관 내 제2철 말톨과의 상호작용에 대해 스크리닝된 약물 중 미코페놀레이트와 에티닐 에스트라디올만이 상호작용의 가능성을 보여주었다. 미코페놀레이트 회수율은 pH 1.2에서 최대 16%까지 감소했지만, pH 4.5에서는 상호작용이 없었다.; 용해도 문제로 인해 pH 6.8에 대한 데이터를 사용할 수 없었다. 에티닐 에스트라디올 회수율은 pH 4.5에서 최대 35%까지 감소했다.; 용해도 문제로 인해 pH 1.2 및 pH 6.8에 대한 데이터를 사용할 수 없었다. 이러한 잠재적인 경구 상호작용은 해당 약물과 이 약의 투여 간격을 둠으로써 피할 수 있다. 리시노프릴, 메토프로롤 및 와파린은 3가지 pH 조건에서 상호작용을 나타내지 않았으며, 이 약과 함께 복용할 수 있다. 제2철 말톨과의 상호작용은 아토르바스타틴(pH 6.8) 및 노르게스티메이트(pH 1.2)에 대해 관찰되지 않았다. (용해도 문제로 인해 다른 pH 조건에서 데이터를 얻을 수 없었다.) (상세 내용 업체 비공개 요청)	

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

제2철 말톨이 복합체로는 흡수되지 않고, 철이 장 상피막을 통해 전달된다는 것이 나타났기에, 생물학적 막 및 수송 과정을 통한 투과성을 포함해, 온전한 제2철 말톨 복합체 또는 철의 PK 특성을 평가하는 것은 요구되지 않는다. 철과 말톨의 대사 경로는 잘 알려져 있다. 따라서, 대사 경로를 연구하기 위한 간세포 및/또는 간 마이크로솜 인간 생체 재료로의 시험은 필요하지 않다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

3.1. 약동학

철의 편재성, 구획화된 작용 부위 및 복잡한 대사는, 혈청 농도와 같은 일반적인 PK 측정이 철분제제의 생체이용률을 평가할 때 크게 관련이 없다는 것을 의미한다([redacted]). 따라서, 철분제제의 PK와 약력학(PD) 평가는 비내인성 약물에 적용되는 표준 원칙을 토대로 할 수 없다([redacted]). 그럼에도 불구하고, PPK 모델이 구축되었다(아래 참조).

철 생체이용률에 대해 여러 정의가 제안되었지만([redacted]), 흡수되고 대사된 총 철, 즉, Hb에 통합되는 철의 비율을 정량할 수 있는 척도여야 한다는 것에 의견이 일치된다. 제2철 말톨에서의 몇몇 초기 임상 약리학 시험이 방사성 표지 물질을 사용한 반면, 중추적 PK 시험은 철 업데이트 표지자인 TSAT, TIBC, 트랜스페린과 페리틴 수준뿐만 아니라 혈청 철을 평가하였다. 또한, 말톨과 말톨 글루쿠로니드 대사체 농도를 혈장과 소변에서 측정하였다.

소변과 혈장에서 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 검출 방법은 밸리데이션되었으며 모듈 5.3.1.4에 제시되었다.

제2철 말톨의 PK 특성은 철 결핍증이 있거나 IDA와 IBD가 있는 성인 환자에서의 두 건의 전향적, GCP 준수 PK 시험에서 평가되었다. 전향적 시험 ST10-01-102에서는, 제2철 말톨의 PK 특성을 제3상 시험(ST10-01-301/302)에 이미 참여하고 있고, 최소 7일 동안 라벨 공개 치료 단계(제2철 말톨 30 mg bid)에 있었던 시험대상자 15명에서 항정상태를 조사하였다. 이 시험은 모듈 2.7.2.2에 요약되었고, 임상시험결과보고서는 모듈 5.3.3.2에 제시되었다.

전향적 시험 ST10-01-101에서, 제2철 말톨의 PK 특성은 제2철 말톨 30 mg, 60 mg, 또는 90 mg bid를 받도록 무작위배정된, 철 결핍증이 있는 시험대상자 24명에서, 단회 투여 후 및 항정상태(1주 후)에서 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 혈장과 소변 농도뿐만 아니라, 혈청 철 매개변수의 측정을 통해 평가되었다. 이 시험은 모듈 2.7.2.2에 요약되었고, 임상시험결과보고서는 모듈 5.3.3.2에 제시되었다.

ST10-01-303 시험은 CKD 환자에서의 IDA 치료에서, 제16주에서 위약 대비 경구 제2철 말톨 30 mg bid의 유효성을 평가하기 위해 수행되었다. 이 시험은 모듈 2.7.2.2에 요약되었고, 임상시험결과보고서는 모듈 5.3.3.1에 제시되었다.

제2철 말톨의 PK 특성은 철 결핍증(빈혈이 있거나 없는)이 있는 청소년 시험대상자에서 전향적, GCP 준수 PK 시험에서 평가되었다. ST10-01-103 시험은, 제2철 말톨 7.8 mg, 16.6 mg, 또는 30 mg bid를 받도록 무작위배정된, 철 결핍증이 있는 10세에서 17세 사이 소아 시험대상자 37명에서, 단회 투여 후 및 항정상태에서(9일 후), 말톨과 말톨 글루쿠로니드 혈장 농도뿐만 아니라 혈청 철 매개변수의 측정을 통해 제2철 말톨의 PK를 평가하기 위한, 라벨 공개, 무작위배정, 반복투여 시험이었다. 이 시험은 모듈 2.7.2.2에 요약되었고, 임상시험결과보고서는 모듈 5.3.3.2에 제시되었다.

대상 집단에서 혈청 철 농도를 기술하고 개인 간 PK 추정치의 차이에 기여할 수 있는 가능한 공변량의 유의성을 조사하기 위해, PPK 모델링 접근법을 사용하였다. 검사된 공변량에는 체중, 베이스라인 철, 베이스라인 TSAT, 그리고 베이스라인 Hb, 전체 순응도, 질병 상태(UC, CD, 및 CKD) 그리고 병용 약물(면역 억제제 및 양성자 펌프 억제제)이 포함되었다. 일차 흡수와 제거가 포함된 최종 단일 구획 PPK 모델은 혈청 철 농도 자료를 적절하게 설명하였다. 만성 신질환, 베이스라인 TSAT, 그리고 베이스라인 Hb가 V/F에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이 분석에서 시험된 공변량은 CL/F와 KA에 영향을

미치지 않았다. PPK 분석은 ISE 섹션 3.2.4.2에 요약하였고, PPK 보고서는 모듈 5.3.3.5에 제시되었다. 추가 지원 정보는 건강한 시험대상자와 철 결핍증 시험대상자에서 발표된 시험과 발표되지 않은 시험으로 제공되었고, 이는 모듈 2.7.2.2에 요약되었고, 모듈 2.7.2.5에 표로 제시되었다. 참고 문헌은 모듈 5.4에 제시하였다.

3.1.1. 제2철말톨 해리

제2철 말톨은 매우 강력한 결합이 있는 철의 킬레이트 형태이다. 말톨은 장 내강의 pH, 즉 최대 pH 8.0까지에서 가용성 형태로 제2철 이온을 유지할 수 있다. 그러나, 제2철 말톨의 제2철 이온은, 생체 분자들이 제2철 이온에 대해 유사한 결합력이 있는 경우 생체 분자들과의 리간드 교환에 쉽게 사용될 수 있어, 다른 제2철 제품에서 관찰된 낮은 생체이용률을 피할 수 있다. 장세포벽에 있는 트랜스페린의 옥소 결합 부위와 직접 리간드 교환의 이러한 특이적 과정은 제2철 말톨의 유효성과 안전성을 뒷받침하는 주요 특징이다.

랫트에서의 전임상 자료는 십이지장으로 직접적으로 주사된 제2철 말톨의 59Fe에 비해, 위로 관을 통해 주어진 제2철 말톨의 59Fe 흡수에는 차이가 없다는 것을 입증하여([redacted]), 위에서의 안전성을 시사하였다. 이는 ST10-01-301/2에서 양성자 펌프 억제제(PPI)를 복용하는 환자에서 PPI를 복용하지 않는 환자에 비해 Hb 증가에 차이가 없다는 것을 나타낸 임상적 하위군 분석으로 뒷받침되었다(모듈 2.7.3 참조).

제2철 말톨에 포함된 제2철-말톨 복합체의 정확한 용해 위치는 명확하게 밝혀지지 않았다. 그러나, 연구들은 온전한 제2철 말톨이 전신 순환에 들어가지 않기에, 상피 세포막 또는 상피 세포 내에서 해리된다는 것을 시사한다.

3건의 중추적 PK 시험에서(ST10-01-101, ST10-01-102 및 ST10-01-103), 전체 혈청 철 농도와 TSAT의 특성은 말톨이나 말톨 글루쿠로니드의 특성과 일치하지 않았다. 결과적으로, 전체 혈청 철 농도 또는 TSAT와 말톨 또는 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출 간 명확한 관계는 파악할 수 없었다. 이러한 관찰은 제2철 말톨 복합체가 장세포의 표피 또는 장세포 내에서 해리되는 것으로 나타난 비임상시험과 일치한다([redacted]).

철과 말톨의 완전한 해리는 PK 시험으로 확인되었고, 혈액 내 제2철 말톨이 없는 것과 일치한다; 제2철 말톨은 소변에 나타나지 않는다. ST10-01-102 시험에서, 단일 NTBI 수치 ≥ 0.2 eLPI 단위(양성 결과 임계값)가 측정되었다. 그러나, 품질 관리를 위한 정기적 재검사에서, 이 수치는 0.0 eLPI 단위로, “유리” 혈청 철이 없다는 것이 나타났다.

ST10-01-101 시험에서, 이전 PK 하위 시험과 일치하게, NTBI 수치 ≥ 0.2 eLPI 단위는 30 mg 용량 용법에서 드물었다. ≥ 0.2 eLPI 단위가 측정된 샘플 네 개 중, 하나는 시험의 제1일 투여 전에 채취되었다. 시험 시작 당시 모든 시험대상자가 철 결핍증이 있었고, 시험 이전 철분 제제가 금지되었기에 (경구 철분 제제의 경우 7일 그리고 비경구 철분 제제의 경우 28일), 단일 투여 전 NTBI 수치 ≥ 0.2 eLPI 단위는 “양성” NTBI 수치가 과다 철의 명백한 출처가 없는 경우에도 측정될 수 있다는 것을 시사한다. 평균 NTBI 수치는 60 및 90 mg 용량 용법에서 더 높았다. 제2철 말톨은 말톨 글루쿠로니드 수준을 용량 비례적으로 증가시켰다. 이러한 소견과, 말톨 또는 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출과 전체 철 또는 TSAT과의 명백한 관성이 없는 것은, 온전한 제2철 말톨이라기 보다는 낮은 수준의 유리 불안정 철의 일시적인 출현을 나타내는 NTBI 수치와 일치한다. 여러 시험에서 경구 제1철 제제가 음식과 함께 주어졌을 때, NTBI의 상당한 증가가 나타났다는 것에 주목한다([redacted]).

ST10-01-103 시험에서, 모든 시험대상자는 제1일 모든 시점에서 NTBI가 음성이었다. 제10일에 모든 시점에서, 2명을 제외한 모든 시험대상자가 NTBI 음성이었다: 30 mg 용량군 시험대상자 1명은 제10일에 투여 전 NTBI 양성이었고, 16.6 mg 용량군의 다른 시험대상자는 제10일에 투여 3-4시간 후 NTBI 양성이었다.

런던 St Thomas' Hospital의 Dr Thompson과 Prof Hider는 ID/IDA 환자에서 여러 예비 임상 조사를 수행하였다. 이는 표 형식으로 모듈 2.7.2.5에 요약되었다. 환자 수가 적고 시험은 GCP를 준수하여 수행되지 않았지만, 이들은 제2철 말톨에 대해 일부 유용한 예비 PK 자료를 제공하였고, 결과는 중추적 GCP 준수 PK 시험(ST10-01-101 및 ST10-01-102)과 대략적으로 일치하였다.

첫 번째 시험에서, 59Fe와 3H로 방사성표지한 제2철 말톨 10 mg 투여 후, 철과 말톨의 전신 흡수와 배설을, 2명의 건강한 남성 시험대상자에서 조사하였다. 모든 59Fe-관련 방사능은 혈액 내 고분자량 단백질 분획과 연관이 있었다. 거의 모든 3H 방사능은 저분자량 혈장 단백질과 연관이 있었다. 남성 두 명에서, 말톨 투여량의 각각 82% 및 71%가 소변에서, 주로(95%) 글루쿠로니드 결합체로 제거되었다. 두 시험대상자 모두에서 소변에서 제2철 말톨, 말톨 또는 철은 검출되지 않았다([redacted]).

두 번째 시험에서, 고용량 제2철 3H-tri-말톨의 PK를 건강한 남성 자원자 1명에서 평가하였다. 이 시험대상자는 철 706 mg과 말톨 4.94 g에 해당하는 철 3H-tri-말톨 (약 72 mg/kg) 5.65 g을 투여받았다. 철 투여량의 단 0.6%만이(철 5 mg에 해당) 흡수되었다; 이와는 대조적으로, 말톨 투여량의 55%가 흡수되었다.

흡수된 철과 말톨의 양을 토대로, 제2철 말톨이 온전한 분자로 흡수된다는 증거는 없었다([redacted]).

추가 시험은 제2철 말톨 800 mg(철 100 mg과 말톨 700 mg에 해당)을 3명의 건강한 남성 자원자에 투여한 후 말톨의 PK를 조사하였다. 투여 전 및 투여 후 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 및 480분에 혈액 샘플을 채취하였다. 이 시험에서, 말톨 그 자체는 전신 순환에서 검출되지 않아, 흡수 이후, 말톨은 빠르고 완전한 일차 대사를 거치며, 말톨-글루쿠로니드로 생체 전환된다는 것을 시사한다. 이 시험에서 제2철 말톨, 말톨, 또는 철은 소변에서 발견되지 않았다([redacted]).

3.1.2. 흡수

인체는 장으로부터 철의 흡수를 조심스럽게 조절한다. 철이 혈류로 들어가고 나면 능동적인 배설 과정이 없기 때문에, 신체가 철 수준을 조절하는 것은 장세포 수준에서 수행된다([redacted]). 경구 철의 치료적 용량은 능동적 흡수로 흡수된다. 그러나, 장으로부터 제2철 흡수의 정확한 기전은 여전히 과학적인 논쟁의 주제이다. 여러 잠재적인 경로가 있다: 하나는 상피 표면에서 제2철이 제1철의 형태로 환원된 후 2가 금속 수송체(DMT-1)에 의해 흡수되는 것이다; 다른 기전은 β3 인테그린 경로가 매개하는 리간드 교환에 의한 킬레이트화된 제2철의 직접 흡수이다([redacted]). 제2철 말톨은 아연 흡수를 억제하지 않아(Barker, Data on File), 제2철 말톨로부터 철이, Fe2+로의 환원이 필요한 비특이적인 DMT-1 경로를 통해 세포로 들어가지 않는다는 것을 나타낸다. 말톨은 철을 제2철 형태로 단단히 유지하고 항산화제 역할을 하기에 제2철로부터 철을 흡수하는 기전은 비환원적 리간드 교환을 통해 이루어질 가능성이 높다(Ahmet, 1998). 십이지장 장 세포에서 제2철 트리말톨로부터 높은 친화성 결합 단백질로 철이 흡수되는 것이 랫트의 소장에서의 비임상시험에서 나타났으며([redacted]) 흡수는 포화가능하다. 이러한 결과는 인간 미세융모막 소포를 사용하여, 막 결합 고친화성 결합 단백질을 관여하는 촉진되지만 포화가능한 기전으로 소포 경로에 의해 제2철 이온이 흡수될 수 있다는 것을 관찰한 Teichmann & Stremmel의 관찰과 일치한다([redacted]).

경구 철은 신체가 철 결핍 상태일 때 흡수를 향상시키고 정상 상태에서 흡수를 최소화하도록 조절된다. 철 흡수에 관여하는 과정은 매우 복잡하며 GI 관으로부터의 흡수 조절; 전신 순환으로 철 전달 및 철의 수용체 매개 전구세포가 포함된다. 빈혈이 있는 시험대상자는 건강한 시험대상자보다 철을 더 많이 흡수할 것이고, 흡수는 결핍 수준에 따라, 결핍이 교정될 때까지 최대 매일 약 15에서 20 mg까지 증가할 것이다.

정상 상황에서, 혈액 내 트랜스페린은 약 1/3이 포화된 상태이다. 그러나, 철이 과다하게 있는 경우, 트랜스페린은 포화되고 NTBI가 혈장 내에서 순환하고 내분비 및 심장 세포에 의해 조절되지 않는 기전을 통해 흡수되어, 이들 조직에 산화 스트레스 반응을 초래한다.

제2철 말톨의 철 흡수는 건강한 시험대상자와 ID 환자에서의 여러 임상 약리학 시험에서 평가되었다. 제2철 말톨로부터의 철 흡수를 3단계 순차 시험에서 21명의 철 결핍증이 있는 환자에서 조사하였다(Kelsey, 1991). 이 시험에서, 제2철 말톨로부터의 흡수를 동등한 양의 황산 제1철에 비교하였다; 두 가지 다른 제형(수성 용액 및 정제)과 두 용량 수준(10 mg 및 60 mg) 또한 조사하였다. 이 시험에서, 철 결핍증 환자에게 제2철 말톨 또는 황산 제1철을 투여하였을 때 두 형태로부터의 철 흡수는 유사하였다.

또다른 시험은 철 결핍증 환자, 적혈구증가증 환자 및 철 충분한 대조군 총 41명에서 제2철 말톨과 황산 제1철의 장용 캡슐 제형과 액상 제형으로부터 철의 흡수를 비교하였다. 각각의 환자는 내산성 캡슐로 59Fe (2 μCi)로 표지된 철 10 mg에 해당하는 제2철 말톨과 황산 제1철을, 치킨 수프 또는 우유에 그리고 pH 7로 조정된 물 내의 수용액으로 복용하였다.

철 결핍성 환자에서 평균 흡수는 제2철 말톨과 황산 제1철 모두에서 정상 환자에서 보다 더 컸다. 전달 방법과 무관하게 환자들에서 제2철 말톨 또는 황산 제1철로부터의 철 흡수 비율은 유사하였다. 저자들은 제2철 말톨이 황산 제1철에 비해 부작용을 유발할 가능성이 훨씬 낮다고 기술하였다; 실제로, 한 자원자는 부작용 없이 제2철 말톨으로 철 360 mg과 720 mg 용량을 복용하였다(Maxton, 1994). 따라서, 제2철 말톨로부터의 철은 최소 황산 제1철의 철만큼은 흡수된다고 결론을 내릴 수 있었다.

59Fe 방사성표지된 제2철 말톨을 포함하는 장용 캡슐의 단일 경구 투여 후 건강한 시험대상자 9명에서 철의 전신 흡수와 배설을 조사하였다(Thompson & Hider, Study 1, Data on File). 투여된 경구 용량의 약 15%의, 양호한 일관된 흡수가 관찰되었다.

[redacted] (업체 비공개 요청)

IBD 환자와 이유와 무관하게 ID 환자 모두에서 수행된 중추적 GCP PK 시험의 약동학 자료는 제2철 말톨 투여 후 혈장으로 말톨과 철의 흡수는 완전히 독립적인 흡수 특성을 나타낸다는 것을 입증하였다(ST10-01-101 및 ST10-01-102). ST10-01-101 시험에서, 철 결핍증(빈혈이 있거나 없는) 환자에서 8일 동안 30 mg, 60 mg, 및 90 mg의 단회 및 반복 bid 경구 투여(항정상태) 후, 총 혈청 철, 트랜스페린 포화도(TSAT) 뿐만 아니라 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 혈장과 소변 농도의 측정을 통해 제2철 말톨의 PK와 철 흡수를 혈액과 소변에서 조사하였다. 이러한 정보는 처방 정보(PI)에 포함되었다. ST10-01-102 시험에서, 항정 상태에서 30 mg 단일 용량 투여 후 제2철 말톨의 PK를 ST10-01-301 또는 ST10-01-302의 라벨 공개 단계에서 이미 투여받고 있는 환자에서, 혈청 철 매개변수(트랜스페린, TSAT, 총 철 결합 능력[TIBC], 페리틴, 수용성 트랜스페린 수용체, 총 혈청 철) + 말톨 및 말톨 글루쿠로니드의 혈장 및 소변 농도 측정을 통해 조사하였다.

총 혈청 철 농도와 TSAT는 투여 후 증가하여, 최대 수치는 투여 후 1.5시간에서 3시간 사이에 나타났다. 철 흡수는 60 mg bid에서 안정상태를 유지하는 것으로 나타났다. 총 혈청 철 또는 TSAT와 말톨 또는 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출 간 명확한 관계는 없었다. 총 혈청 철 농도와 TSAT 수치는 일반적으로 제2철 말톨 용량이 증가함에 따라 더 높았고, 단회 투여 후 및 항정상태에서 유사하였다. 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 혈장 농도는 투여 후 빠르게 증가하여, 투여 후 1-1.5시간 정도에 Cmax에 도달하였고, 3-6시간 사이에 베이스라인 수준으로 감소하였다. 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출은 모든

제2철 말톨 용량 용법에서 말톨에 대한 노출보다 상당히 높았다. 혈청 철과는 다르게, 말톨 흡수는 용량에 비례하는 것으로 나타났다. 소아 PK 시험 ST10-01-103의 결과는 성인 시험에서 보고된 철과 말톨 흡수 특성과 일치하였다. 이러한 자료는 초기 발표되지 않은/발표된 임상 자료와 발표된 비임상 정보와도 일치한다.
인간과 동물 시험 모두의 증거는 제2철 말톨 복합체가 전신 순환에 그 자체로 흡수되지는 않지만, 십이지장 근위부에서 내인성 철 흡수 시스템을 통해 철을 전달한다는 것을 입증한다. 따라서, 제2철 말톨은 혈액 내 정상 철 수송 및 분포 단백질인 트랜스페린에 철을 전달하는 새로운 방법이다. 이후 트랜스페린 철 복합체는 조혈을 위해 철을 전달한다.

3.1.3. 분포

ST10-01-101 시험에서, 말톨과 말톨 글루쿠로니드 모두의 PK 특성은 제1일과 제8일에 유사하였다. 말톨 글루쿠로니드의 일부 C0h 값이 모든 투여군에서 제8일의 정량가능한 한계를 초과하였지만, Cmax와 AUC_{0-t}의 제8일/제1일 비율은 조사한 모든 제2철 말톨 용량 용법에서 말톨 또는 그 대사체인 말톨 글루쿠로니드의 유의한 축적이 없었다는 것이 나타났다. 또한, 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출은 이 시험에서 제1일과 제8일에 대략적으로 용량에 비례하였다. 이러한 결과는 말톨의 PK가 선형적이고, 30, 60 또는 90 mg bid 요법으로 제2철 말톨 투여 후 예측가능하다는 것을 시사한다. 소아 시험 ST10-01-103에서 유사한 결과가 보고되었다.
말톨, 말톨 글루쿠로니드 및 혈청 철을 측정하는 ST10-01-303 시험 집단 PK 샘플을 이중눈가림 16주 치료 기간 동안 무작위배정에서 그리고 제16주에서 수집하였다. 혈청 말톨 또는 혈청 말톨 글루쿠로니드에서 임상적으로 유의한 축적은 관찰되지 않았다.
사람에서, 제2철 말톨의 철은, 철이 체내의 수송 및 저장 단백질로 빠르게 교환되기에, 생리학적인 방식으로 활용되고 분포된다. 철은 잘 정의된 생리학적 철분 흡수와 보관 기전을 사용하여 흡수되기에, 조직 분포 시험은 필요하지 않았다.

3.1.4. 대사 및 배설

ST10-01-102 시험에서, 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출은 말톨에 대한 노출 보다 상당히 높았으며, 투여된 말톨 용량의 단 0.266%가 소변에서 불변 형태로 배설된 것에 비해, 말톨 글루쿠로니드의 41.6%에 해당하는 양이 불변 형태로 배설되었다. 이러한 결과는 초기 임상 및 비임상 시험에서 관찰된 것처럼, 말톨이 빠르게 글루쿠로니드화되고 신장으로 배설되는 광범위한 1차 대사를 거친다는 것과 일치한다.
간이 UDP-글루쿠로니실전이효소 발현의 주요 부위이지만([redacted]), 방사성 표지된 제2철 말톨 복합체를 사용한 비임상 시험에서 말톨은 장 점막 내 흡수 부위에서도 광범위하게 글루쿠로니드화된다는 것을 시사한다([redacted]).
이전의 PK 하위 시험(ST10-01-102)에서와 마찬가지로 ST10-01-101 시험에서, 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 특성은 유사하였지만, 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출은 말톨에 비해 상대적으로 높았고, 대부분의 섭취된 말톨 용량은 소변에서 말톨 글루쿠로니드로 배설되었다. 이러한 자료는 제2철 말톨 투여 후 말톨은 신장으로 배설되기 전에 빠르게 글루쿠로니드화된다는 것을 뒷받침한다.
상기 결론과 동일한 [redacted]이 수행한 건강한 자원자와 ID 환자에서 발표된 및 발표되지 않은 시험에서 도출되었다.

3.1.5. 특수집단

노인

노인에서의 제2철 말톨에 대한 PK 자료는 제한적이다; 전향적 GCP-준수 시험들 중 최연장자는 57세

였다. 단회 투여 파일럿 시험에서, 제2철 말톨(수성 용액 내 10 mg 철 용량으로 투여됨)로부터 철 흡수를 빈혈이 있는 노인 환자 3명과 건강한 노인 시험대상자 3명에서 조사하였다(Murray, Data on File). 빈혈 환자의 평균 나이는 74±7세였고, 건강한 시험대상자의 평균 나이는 84±7세였다. 혈청 철은 베이스라인과 투여 후 1시간과 2시간에 분석되었다.
철 결핍 환자에서, 평균 혈청 철은 7.9±5.1 μmol/l에서 투여 후 2시간에 23.8±7.0 μmol/l로 상승하였다. 건강한 대조군에서, 평균 혈청 철은 12.3±4.4 μmol/l에서 동일한 시점에 14.9±7.0 μmol/l로 상승하였다. 따라서 제2철 말톨의 철은 철 결핍성 노인 시험대상자에서 더 많은 정도로 흡수되어, 확립된 철 제품과 일치하였다. 전반적으로, 이 시험의 결과는 더 젊은 건강 자원자 또는 더 젊은 IDA 환자에서 제2철 말톨로부터 철 흡수를 조사한 다른 연구들과 크게 다르지 않았다.
따라서, 더 젊은 건강한 시험대상자 또는 더 젊은 IDA 환자에서 관찰된 것에 비해 나이가 더 많은 건강한 시험대상자 또는 나이가 더 많은 IDA 환자에서 제2철 말톨로부터의 철 흡수에 유의한 차이가 없다는 결론을 내릴 수 있었다. 이는 CKD 집단이 IDB 집단에 비해 더 고령이라는 점에서 중요한 소견이다. 또한, ISE 통합 중추적 제3상 시험 나이별 하위군 분석에서, 두 하위군 모두에서 제2철 말톨은 투여받은 시험대상자에서 Hb의 평균 변화는 베이스라인부터 이중눈가림 기간 종료 시점까지 개선되었다 (<60세 시험대상자와 ≥60세 시험대상자에서 각각 1.78 g/dL 및 0.78 g/dL).

임신 또는 수유 중인 여성

경구 철분 제제는 임신 중에 확립된 역할을 수행한다; 이들은 종종 철 결핍증을 막기 위해 예방적으로 투여된다. 임신한 여성에는 일반적인 성인 용량이 권장되어, 경구 철분 제제의 PK가 특별하지 않다는 것을 시사한다. 임신한 여성 또는 수유 중인 여성에서 제2철 말톨의 사용에 대한 PK 자료는 없다.
대사되지 않은 제2철 말톨은 전신적으로 이용가능하지 않기에, 태아 노출을 초래할 것으로 예상되지 않으며, 모유로 전달될 가능성도 없다.
임신한 여성에서 제2철 말톨의 사용 보고에 대한 검토를 수행하였다. 확인된 발표된 문헌은 없다. 임신 중 제2철 말톨의 사용 사례 3건이 의뢰자의 약물 안전성 데이터베이스에서 확인되었다. 임신 중 제2철 말톨의 사용 사례는 우려를 제기하지 않으며, 제2철 말톨의 모체 사용이 약물에 대한 태아 노출을 초래할 것으로 예상되지 않는다는 권고를 뒷받침한다(Pregnancy and Lactation Report).
랫트 시험자료에서 철이 DMT-1와 페로포틴-1에 의해 유즙으로 이동한다는 것이 관찰되었다(Leong, 2005). 따라서, 제2철 말톨이 수유 중인 여성에 투여되었을 때, 영아 노출 가능성이 있다. 빠른 대사 소변 배출로 인해, 말톨은 모유에 나타날 것으로 예상되지 않는다. 이 정보는 PI에 포함되었다.
임신 또는 수유 중인 여성에서 제2철 말톨의 사용에 대한 PK 자료가 없기에, 예방 조치로서, 제2철 말톨의 임상적인 필요성은 임신과 수유 중 배아/태아 또는 소아에 대한 위해성과 균형을 이루어야 한다. 이러한 지침은 PI에 포함되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

3.1.6. 내인적 요인

제2철 말톨의 경구 투여 후, 철과 말톨의 GI 관으로부터의 흡수, 수송, 배설에 대한 비임상 및 임상 자료의 모든 이용가능한 증거는, 제2철 말톨 복합체가 전신 순환에 나타나지 않지만, 제2철과 말톨로 완전히 해리된다는 것을 강력하게 시사한다. 십이지장 근위부에서 제2철로부터 방출되어 장세포로 전달되는 철 활성 부분은 잘 확립된 생리학적 물질이므로, 약물의 PK에 대한, 인구를 포함한 내인적 요인의 영향을 평가하기 위한 특정 시험은 수행되지 않았다. 일부 해당 정보는 모듈 5.3.3에 제시된 PK 시험에 제시되었다.

성별

제2철 말톨에 대한 성별 특이적 PK 자료는 이용가능하지 않다.
ST10-01-101, ST10-01- 102 및 ST10-01-103 시험에서 참여한 여성은 남성 보다 두 배 더 많았다. 그러나, 시험대상자들은 성별 등의 인구통계학적 특성에 대해 치료 순서에 걸쳐 일반적으로 잘 일치되었다.
철은 사춘기 이전 소녀에서 소년보다 더 쉽게 흡수되며, 철 흡수에 있어 이러한 차이는 호르몬 차이와 관련이 있다고 가정되었다([redacted]). 발표된 문헌에서 남성과 여성에서 철의 PK 차이에 대한 추가 증거는 없었다.
ST10-01-301/302 이중눈가림 단계 및 ST10-01-303의 경우, 이 시험에 참여한 여성 수는 남성보다 약 2배였다(ISE 표 3-16). ST10-01-301/302 시험의 일차 유효성 결과의 사후 분석을 수행하였다. 여성과 남성 환자에서 제12주에서의 Hb 농도 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

인종과 민족성
ST10-01-101 및 ST10-01-102 시험뿐만 아니라 중추적 제3상 시험(ST10-01-301/302)의 모든 참가자는 백인이었고 대부분 코카서스 인종이었다. 제2철 말톨의 특정 시험관 내 또는 임상 시험을 정당화할 수 있는 빈도로 장세포 내 철 수송 단백질의 다형성은 알려져 있지 않다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

3.1.7. 외인적 요인

제2철 말톨의 경구 투여 후, 철과 말톨의 GI 관으로부터의 흡수, 수송, 배설에 대한 비임상 및 임상 자료의 모든 이용가능한 증거는, 제2철 말톨 복합체가 전신 순환에 나타나지 않지만, 제2철과 말톨로 완전히 해리된다는 것을 강력하게 시사한다. 십이지장 근위부에서 제2철로부터 방출되어 장세포로 전달되는 철 활성 부분은 잘 확립된 생리학적 물질이므로, 음식 외의 다른 외인적 요인의 영향을 평가하는 특정 시험은 수행되지 않았다. 일부 해당 정보는 모듈 5.3.3에 제시된 PK 시험과 PPK 모델에 제시되었다(모듈 5.3.3.5).

음식과 상호작용
음식 섭취와 식이는 철 흡수에 영향을 준다고 알려져 있다. 실제로, 음식은 OFP로부터 철이 흡수되는 것을 감소시킨다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나, GI 부작용을 최소화하기 위해 OFP는 음식과 함께 복용하는 것이 권장된다. 따라서, 철 흡수와 제2철 말톨의 내약성에 대한 음식의 영향을 무작위배정, 상호 교차 시험에서 조사하였다([redacted]). 이 시험에서 사용된 식사 및 음식(즉, 차)에는 철 흡수에 대해 알려진 억제제가 포함되었다. 시험 방법과 결과는 모듈 2.7.2.3에 제시되었다. 발표되지 않은 보고서는 모듈 5.3.3.2에 제시되었다.
이 시험의 대부분의 환자의 경우, 제2철 말톨과 황산 제1철로부터 철의 흡수는 공복 상태로 투여했을 때에 비해 식사와 함께 투여했을 때 감소하였다.
억제성 식사는 황산 제1철에 비해 제2철 말톨로부터 철 흡수에 대해 약간 더 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나, 철의 흡수는 각각의 상태에서(공복 또는 식후) 제2철 말톨 또는 황산 제1철에서 유사하였다. 제2철 말톨(공복)과 황산 제1철(식사와 함께 또는 식사 이후, 임상적으로 반드시 주어져야 하는 방식으로)의 흡수 비율을 비교하였을 때, 제2철 말톨 투여에서 거의 2배의 철이 흡수되었다(평균적으로).
이 시험의 결과는, 임상적으로 투여되었을 때, 제2철 말톨은 철 흡수를 최대화하기 위해 공복에 투여할 수 있으며, 반드시 공복에 투여해야한다는 것을 확인하였다. 결과적으로, 모든 중추적 PK 및 제3상 시험에서, 제2철 말톨은 시험대상자에서 공복에 투여되었다.
PI는 음식이 제2철 말톨의 흡수를 억제하는 것으로 나타났기에, 제2철 말톨은 반드시 공복에 복용해야 한다고 권고한다.

6.4.3.1. 약동학 상호작용 시험
미제출

6.4.3.2. 약력학 상호작용 시험
미제출

6.4.4. 집단 약동학시험

3.1.8. 집단 약동학

빈혈이 있거나 없는 철 결핍증 시험대상자에서 제2철 말톨 투여 후 혈청 철의 PK 특성을 특성화하고 혈청 철의 PK 추정치에 영향을 미칠 수 있는 공변량을 확인하기 위한 집단 PK (PPK) 분석을 수행하였다. 분석의 요약을 ISE 섹션 3.2.4.2에 제시하였고, 전체 PPK 보고서는 모듈 5.3.3.5에 제시되었다. 일차 흡수와 제거가 포함된 최종 단일 구획 PPK 모델은 혈청 철 농도 자료를 적절하게 기술하였다. 만성 신질환, 베이스라인 TSAT 및 베이스라인 Hb는 V/F에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 공변량(체중, 베이스라인 철, 베이스라인 TSAT, 베이스라인 HB, 전체 순응도, 질병 유형 및 병용 요법(면역억제제 및 양성자 펌프 억제제))은 CL/F와 KA에 영향을 미치지 않았다.

ST10-01-103 시험의 집단 PK/PD 자료를 사용하여 조사된 세 가지 용량에 대해 철과 TSAT 수치를 모델 예측하는데 사용되었다. 이 분석에서 유의한 영향에 대해 시험된 공변량에는 연속형 공변량(체중, BMI, 신장, 나이, 베이스라인 Hb, 그리고 베이스라인 TSAT)과 범주형 공변량(성별, 인종, 및 완화제와 양성자 펌프 억제제의 병용 투여)가 포함되었다. 각 시험대상자에서 제1일과 제10일의 철 농도는 최종 PPK 모델을 사용하여 시뮬레이션하였다. 소아 PPK 분석 요약은 ISE 섹션 5.2에 제시하였다.

6.4.5. 약력학시험(PD)
- 새로운 시험은 실시되지 않음 (상세 내용 업체 비공개 요청)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)
6.5.1. 유효성·안전성 시험 개요 (상세 내용 업체 비공개 요청)
<의뢰자가 수행한 임상시험 개요> (상세 내용 업체 비공개 요청)

Study	Study Design	Study Population	Treatment Dose (Regimen)	Treatment Duration	[redacted]
ST10-01-303	Prospective, multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled	Subjects with non-dialysis CKD and IDA	Oral ferric maltol, 30 mg bid	16-week double-blind treatment period with an open-label follow-up period for 36 weeks	
ST10-01-301	Prospective, multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled	Subjects with UC and IDA where OFPs have failed or cannot be used	Oral ferric maltol, 30 mg bid	12-week double-blind treatment period with an open-label follow-up period for 52 weeks	
ST10-01-302	Prospective, multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled	Subjects with CD and IDA where OFPs have failed or cannot be used	Oral ferric maltol, 30 mg bid	12-week double-blind treatment period with an open-label follow-up period for 52 weeks	
ST10-01-101	Open-label, randomized, multiple dose PK study	Subjects with iron deficiency (with or without anemia)	Oral ferric maltol, 30 mg, 60 mg or 90 mg	Single and repeated bid for 7 days, followed by a final dose on the morning of Day 8	
ST10-01-102	Prospective PK sub-study of the open-label phase of Studies ST10-01-301 or ST10-01-302	Subjects enrolled in the open-label phase ST10-01-301/302	Oral ferric maltol, 30 mg bid	Single dose (PK) The total duration of treatment was 7 days with a final dose on the morning of Day 8.	
ST10-01-103	Open-label, randomized, multiple dose pediatric PK study	Pediatric subjects, 10 to 17 years, with iron deficiency (with or without anemia)	Oral ferric maltol, 7.8mg, 16.6 mg, or 30 mg bd	Single and repeated bid for 9 days, followed by a final dose on the morning of Day 10	
SWIN-189-IM	Double-blind, placebo controlled, crossover	Healthy volunteers	Ferric maltol tablets, 60 mg tid $FeSO_4$ tablets, 60 mg tid	4 days	
Green & Thompson	Randomized, controlled	Subjects with IDA	Ferric maltol solution, 30 mg bid $FeSO_4$ tablets, 180 mg/day	12 weeks	
Harvey, 1998	Open-label, uncontrolled	Subjects with IDA intolerant of ferrous sulfate	Ferric maltol capsules, 30 mg bid (fasting state)	12 weeks	

bid=twice daily; CD=Crohn's Disease; CKD=Chronic Kidney Disease; FeSO4=ferrous sulfate; IDA=iron deficiency anemia; No.=number; PK=pharmacokinetic; tid=three times daily; UC=Ulcerative Colitis.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. 개요

Table 37 Description of Clinical Efficacy Studies

Study Ref. No.	No. of Study Centre Location(s)	Study Start Enrollment status and date Total enrollment/ Enrollment goal	Design Control type	Study and Control Drugs Dose, route and regime	Study Objective	No. of Subjects by Arm Entered/ completed	Duration	Gender M/F Mean age (range)	Diagnosis Inclusion criteria
ST10-01-301/302	33	128/120	Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs placebo	Safety and efficacy	128	12 weeks plus up to a further year open label	24M/40F 40.1±13.52y (ferric maltol) 21M/43F 38.5±12.30y (placebo)	18 years and over with current IBD or IDA: - Either quiescent UC (SCCAI score of <4) - Or quiescent CD (CDAI score of <220) - Anemia (Hb ≤9.5g/dL & ≥12.0g/dL for females and ≤9.5g/dL & ≥13.0g/dL for males - Iron deficiency (ferritin <30µg/L) - Past OFP failure or reasons OFP cannot be used
ST10-01-303	35	167/129	Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled	Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs placebo	Safety, efficacy and PK	129	16 weeks plus up to a further 36 weeks (ongoing)	33M/78F 68.5±12.43y (ferric maltol) 17M/39F 65.2±12.79y (placebo)	18 years and over non-dialysis CKD with an eGFR of ≥15 mL/min/1.73m² and <60 mL/min/1.73m² IDA: - Hb ≥8.0 g/dL and <11.0 g/dL, and - Ferritin <250ng/mL with a TSAT <25% OR ferritin <500ng/mL with a TSAT of <15%
Blake & Kelsey, DoF	1	Not known 32/-	Open, randomized, controlled	Ferric maltol solution (10mg) (n=21) $FeSO_4$ tablets (180mg (n=10) FeM_3/$FeSO_4$ fasted/fed Oral	Efficacy	21 FeM_3/10 $FeSO_4$	12 weeks	7M/24F 63±14 yrs (ST10) 61±13 yrs ($FeSO_4$)	Iron deficiency anemia
Green & Thompson, DoF	1	13	Controlled, randomized	Ferric maltol solution, 30mg Fe/day $FeSO_4$ tablets, 180mg/day	To compare ferrous sulphate with ferric sulphate in the treatment of iron deficient anemia	7 FeM_3/6 $FeSO_4$	12 weeks	2M/11F 34 (20-70) years	Adults with iron deficiency anemia Hb <13g/dl (M)/<12g/dl (F) with low serum iron (<13µmol/l) and raised TIBC (>70µmol/l) Normal B12 and folate levels
Harvey, 1998	1	Not known 24/-	Open, uncontrolled	Ferric maltol capsules 30mg bd (60mg Fe/day), given in fasting state Oral	Safety and efficacy of ferric maltol in iron deficiency anemia in patients intolerant of ferrous sulphate	24/19	12 weeks	Not known	Documented intolerance to 200mg ferrous sulphate Blood Hb level <130g/dL (<120g/dL in females), serum ferritin levels < 15ug/L and normal serum C reactive protein levels.

(유효성 결과 요약)

Table 38 Results of Clinical Efficacy Studies

Study	Treatment Arm	No. Enrolled/ completed	Results (efficacy)	Results (safety)
ST10-01-301/302	Oral ferric maltol 30 mg capsule bd vs placebo	128/120	Hb levels following ferric maltol – mean overall improvement of 2.26 g/dL at week 12. P<0.0001 versus placebo. Ferric maltol met all key secondary efficacy endpoints that were statistically significantly greater compared to Placebo, including: • Achieving at least an increase of 1 g/dL from baseline Hb concentration at Week 12 • Achieving at least an increase of 2 g/dL from baseline Hb concentration at Week 12 • Achieving normalised Hb concentration at Week 12 • Achieving improved Hb concentration at Weeks 4 and 8. During the open-label phase Hb and ferritin levels continued to rise gradually over the 52-week phase. All iron indices improved in subjects switched from placebo to ferric maltol.	Double-blind phase: AEs – 39 in ferric maltol group vs 46 in placebo group TEAEs – 16 in ferric maltol group vs 6 in placebo group. Related SAES – none in either group 3 discontinuations due to TEAEs in the ferric maltol group vs. 2 in the placebo group The profile of adverse events in the open-label phase was comparable to that of ferric maltol-treated subjects in the double-blind phase. There were no significant changes in disease scores over the open-label treatment period.
ST10-01-303	Oral ferric maltol 30 mg capsule bd vs placebo	167/129	Hb levels following ferric maltol - mean change from Baseline: 0.57 g/dL at week 16 P=0.0149 verses placebo Ferric maltol met all key secondary efficacy endpoints that were statistically significantly greater compared to Placebo, including: • Proportion of subjects that achieved an increase in Hb concentration of ≥1 g/dL at Week 16 • Proportion of subjects that achieved an Hb concentration of ≥11.0 g/dL at Week 16 • Change in Hb concentration from baseline to Week 8 • Proportion of subjects that achieved an increase in Hb concentration of ≥2 g/dL at Week 16; • Changes in iron parameters (ferritin, TSAT, and serum iron) at Weeks 4, 8, and 16. Change in Hb concentration from baseline to Week 4 improved for ferric maltol vs placebo but was not statistically significant. Post-hoc analysis of ferritin, TSAT and serum iron concentrations by baseline eGFR indicated that subjects with eGFR >30mL/min/1.73m² may experience a greater treatment effect on ferritin concentration.	TEAEs: 75 (67.6%) subjects in ferric maltol group and 42 (75.0%) subjects in placebo group. SAEs: 23 (20.7%) subjects in ferric maltol group and 12 (21.4%) subjects in placebo group. Two subjects died: 1 in ferric maltol group, considered unrelated to ferric maltol and 1 in placebo group.
Blake & Kelsey, DoF	Ferric maltol solution (10mg) (n=21) $FeSO_4$ tablets (180mg (n=10)	32/31	Positive hematological response with both groups. FeM_3: 1/15 achieved normal range Hb. $FeSO_4$: 8/9 achieved normal range Hb.	Ferric maltol fewer side effects than $FeSO_4$. NB. Much higher dosage of $FeSO_4$ was given.
Green & Thompson, DoF	ST10 solution, 30mg Fe/day $FeSO_4$ tablets, 180mg/day	13/13	As only 1 patient from $FeSO_4$ group completed, no statistical analysis possible. FeM_3: significant ↑ in: Hb (1.4g/dl)($p<0.01$); serum iron (5.1≥mol/l)($p<0.01$,) serum ferritin (3.7≥g/l)($p<0.05$) .	Ferric maltol: 1 patient withdrew, 3 failed to attend follow up; 10/12 well-tolerated. $FeSO_4$: 5/6 withdrew

Study	Treatment Arm	No. Enrolled/ completed	Results (efficacy)	Results (safety)
Harvey, 1998	ST10 capsules 30mg bd (60mg Fe/day)	24/19	At 3 months: Hb levels increased from 106±15 to 126±16 g/L (mean±SD; P<0.001) Ferritin levels increased from 8.1±3.5 to 17.4±11.4 ug/L; P<0.001)	No SAEs. One patient had partial gastrectomy, fullness in the stomach, constipation and diarrhea (subsequently found to have a recurrence of gastric carcinoma. Another, with bleeding from angiodysplasia, had bloating and fullness in the stomach.

(안전성 결과 요약)

Table 38 Description of Clinical Safety Studies

Study Ref. No. Report Location (Principal investigator) Study status Type of report	No. of Study Centers (Location) Study Start Enrollment status and date Total enrollment/ Enrollment goal	Design Control type Duration Study and Control Drugs Dose, route and regime	Study Objective	No. of Subjects by Arm Entered/ completed Gender M/F Mean age (range)	Diagnosis Inclusion criteria
Phase III Studies					
ST10-01-303 5.3.5.1 (N Kopyt) Completed Interim CSR	30 (United States) Initiation: 01 Dec 2016 Last visit DB: 18 Jan 2018 Last visit OL: 10 Oct 2018 Planned 168 Randomized 167 (DB) Completed DB: 129 Entered OL: 125 Completed OL: 92	Phase III, randomized, placebo controlled, prospective, multicenter Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs placebo 16 weeks DB plus up to an additional 36 weeks OL (oral ferric maltol 30 mg bid)	Primary: to evaluate the efficacy of oral ferric maltol compared with placebo in the treatment of IDA in non-dialysis CKD at 16 weeks. Secondary: to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and PK of ferric maltol in IDA and CKD over up to 52 weeks.	111/90 Ferric maltol 56/39 Placebo 33M/78F 68.5±12.43y (ferric maltol) 17M/39F 65.2±12.79y (placebo)	Aged ≥18 years with pre-dialysis CKD (eGFR ≥15 and <60 mL/min/1.73 m^2) and IDA (Hb ≥8.0 and <11.0 g/dL and either ferritin <250 ng/mL and TSAT <25%, or ferritin <500 ng/mL and TSAT <15%).
ST10-01-301/302 5.3.5.1 (C Gasche) Completed Full CSR	33 (32 enrolled; Austria, Germany, Hungary, United Kingdom) DB: FSFV: 03 Oct 2011 LSLV: 11 Oct 2013 OL: First subject dosed: 02 May 2012 LSLV: 01 Oct 2014 Last telephone follow-up: 17 Oct 2014 128/128	Phase III, multicenter, randomized, DB, placebo controlled 12 weeks plus up to a further year OL Oral ferric maltol 30 mg capsule bid vs placebo	Safety and efficacy	128 24M/40F 40.1±13.52y (ST10) 21M/43F 38.5±12.30y (placebo)	Aged ≥18 years with current IBD and IDA: Either quiescent UC (SCCAI score <4) or quiescent CD (CDAI score <220) Anemia (F, Hb ≤9.5 to ≥12.0 g/dL; M, ≤9.5 to ≥13.0 g/dL) Iron deficiency (ferritin <30 µg/L) Past OFP failure or reasons OFP cannot be used
PK Studies					
ST10-01-101 5.3.3.2 (A Krummenerl); Completed Full CSR	5 (Germany) First Enrolment: 06 May 2014 LSLV: 11 Jul 2014 24 Planned: 24 (with no fewer than 25% of one gender)	Phase I, OL, randomized, single and repeat dose parallel group 8 days Oral ferric maltol 30, 60 or 90 mg bid	Primary: to evaluate the PK and iron uptake of ferric maltol in blood and urine. Secondary: to evaluate: The effect on NTBI, TIBC, ferritin, soluble transferrin receptor, routine hematology parameters and reticulocyte Hb concentration Safety and tolerability	9 (30 mg bid), 8 (60 mg bid) 7 (90 mg bid) 2M/7F 40.0±10.86y (30mg bid) 2M/6F 39.0±12.93y (60 mg bid) 4M/3F 38.0±4.58 (90 mg bid)	Aged ≥ 18 years with iron deficiency, defined by ferritin <30 µg/L, or ferritin <50 µg/L and TSAT <20%. Subjects with anemia were permitted providing their blood Hb concentration was ≥8.5 g/dL.
ST10-01-102 5.3.3.2 (A Krummenerl, S Howaldt, B Bokemeyer) Completed Full CSR	3 (Germany) First Enrolment: 06 Nov 2014 Last Enrolment: 25 Nov 2014 Planned: 12 (at least 4M and 4F) Analyzed: 15	Phase III, PK sub-study of ferric maltol in subjects within the OL phase of Studies ST10-01-301 and ST10-01-302. Screening period (optional), PK assessment day, safety follow-up call 24 hours later Oral ferric maltol 30 mg bid	Primary: To describe PK of ferric maltol 30 mg single dose administered at steady-state, plus plasma and urine concentrations of maltol and maltol glucuronide after ≥7 days treatment in ST10-01-301/302 OL. Secondary: to measure NTBI (ferric maltol marker in serum) after 30 mg single dose administered at steady state after ≥7 days treatment in ST10-01-301/302 OL.	15/15 1M/3F 44.3±13.94y (ST10-ST10) 4M/7F 38.7±10.03y (Placebo-ST10)	Enrolled in ST10-01-301/302 and received ferric maltol 30 mg bid in OL phase for ≥7 days (excluded if serum creatinine >2.0 mg/dL).

Study Ref. No. Report Location (Principal investigator) Study status Type of report	No. of Study Centers (Location) Study Start Enrollment status and date Total enrollment/ Enrollment goal	Design Control type Duration Study and Control Drugs Dose, route and regime	Study Objective	No. of Subjects by Arm Entered/ completed Gender M/F Mean age (range)	Diagnosis Inclusion criteria
ST10-01-103 5.3.3.2 (S. J. Allen); Completed Full CSR	7 (United Kingdom) First Enrolment: 05 April 2017 LSLV: 28 Mar 2018 38 Planned: 36 (with no fewer than 25% of one gender)	Phase I, OL, randomized, single and repeat dose parallel group 10 days Oral ferric maltol 7.8, 16.6 or 30 mg bid	Primary: to evaluate the PK and iron uptake of ferric maltol in blood. Secondary: to evaluate: The effect on NTBI, TIBC, ferritin, transferrin, routine hematology parameters and reticulocyte Hb concentration Safety and tolerability	12/12 (7.8 mg bid), 13/11 (16.6 mg bid) 12/12 (30 mg bid) 4M/8F 14.1±1.56y (7.8 mg bid) 5M/8F 13.7 ±1.80y (16.6 mg bid) 4M/8F 14.2±2.12y (30 mg bid)	Aged ≥ 10 years to ≤ 17 years with iron deficiency, defined by ferritin <30 µg/L, or ferritin <50 µg/L and TSAT <20%. Subjects with anemia were permitted providing their blood Hb concentration was ≥8.5 g/dL.
Published literature and unpublished data on file					
SWIN-189-IM 5.3.5.4	Not known Not known 120 human volunteers	DB, placebo controlled, crossover 4 days Ferric maltol tablets, 60mg Fe tid $FeSO_4$ tablets, 60 mg Fe tid Total daily dose of Fe 180 mg Oral	To obtain evidence on the tolerance of ferric maltol and compare it to ferrous sulfate	120 Not known	Not known
Green & Thompson 5.3.5.4	1 (United Kingdom) 13	Controlled, randomized 12 weeks Ferric maltol solution, 30 mg Fe/day FeSO4 tablets, 180 mg/day	To compare ferrous sulfate with ferric maltol in the treatment of IDA	7 Ferric maltol/ 6 $FeS0_4$ 2M/11F 34 (20-70)y	Adults with iron deficiency anemia Hb <13 g/dL (M)/<12 g/dL (F) with low serum iron (<13 µmol/L) and raised TIBC (>70 µmol/L) Normal B12 and folate levels
Harvey, 1998 5.3.5.4	1 Not known 24/-	OL, uncontrolled 12 weeks Ferric maltol capsules 30 mg bid (60 mg Fe/day), given in fasting state Oral	Safety and efficacy of ferric maltol in IDA in subjects intolerant of ferrous sulfate	24/19 Not known	Iron deficiency anemia. Documented intolerance to 200 mg ferrous sulfate Blood Hb <130g/dL (F, <120 g/dL), serum ferritin <15 ug/L and normal serum C reactive protein levels.
Pereira, 2015 5.3.5.3	N/A	Post-hoc meta-analysis	Safety and efficacy of ferric maltol versus data for ferrous sulphate	43 RCTs (comprising 6831 adult participants)	Anaemia

AE=adverse event; bid=twice daily; CD=Crohn's Disease; CDAI=Crohn's Disease Activity Index Score; CKD=chronic kidney disease; CRF=case report form; CSR=clinical study report; DB=double blind; ECG=electrocardiogram; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=female; $FeSO_4$=ferrous sulfate; FSFV=first subject first visit; Hb=hemoglobin; IBD=inflammatory bowel disease; IDA=iron deficiency anemia; LSLV=last subject last visit; M=male; MCV=mean corpuscular volume; NTBI=non-transferrin bound iron; OFP=oral ferrous preparations; OL=open label; PK=pharmacokinetic(s); SCCAI=Simple Clinical Colitis Activity Index Score; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event; TIBC=total iron binding capacity; tid=three times daily; TSAT=transferrin saturation; UC=ulcerative colitis; y=years

6.5.2.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 중추적 임상시험성적자료: 총 6건 (1상 3건, 확증 3상 2건, 가교 1상 임상시험 1건)

(요약표)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	Pivotal 임상시험 *(in vivo)*							
PK	[ST10-01-**101**] (2014.05.06.- 2014.07.11., 독일) 의뢰자/회사명: Iron Therapeutics (Switzerland) AG -시험목적: 철 결핍증(빈혈이 있거나 없는) 환자에서 세 가지 용량 수준의 ST10의 약동학을 평가하기 위한, 라벨 공개, 1:1:1 무작위배정, 단회 및 반복 투여 평행군 제1상 시험 -투여량: ST10 캡슐; 30,60,90mg bid, 경구 -대상자 수: 총 24명 9(30mg), 8(60mg), 7(90mg) -치료기간: 7일 -시험대상자: 페리틴 <30 μg/L, 또는 페리틴 <50 μg/L 및 트랜스페린 포화도(TSAT) <20%, 빈혈이 있는 시험대상자는, 혈액 헤모글로빈(Hb) 농도가 ≥8.5 g/dL인 경우 허용, 혈청 크레아티닌이 정상 상한치 >1.5배이거나 간기능 장애 환자 제외						**[유효성 평가대상]** ST10 단회 투여 후(제1일 아침) 및 1주일 bid 투여 후(제8일 아침)에 수집된, 철 혈청 철, 트랜스페린 포화도(TSAT), 및 말톨과 말톨 글루쿠로니드 혈장 및 소변 농도의 측정을 통해, 혈액과 소변 내 ST10의 약동학(PK) 및 철 흡수(이하 ST10으로 지칭)를 평가 - 일차평가변수: 1일 및 8일차 혈장 및 소변 내 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 Cmax, tmax, AUC, 반감기, 소변배설 양, 신장제거율(CLR) 등 - PK 매개변수(혈청 내 철 흡수 표지자): 1일 및 8일차 혈청 철, 트랜스페린포화도(TSAT), 기타(철결합능(TIBC), 트랜스페린, 페리틴, 수용성 트랜스페린 수용체, 망상적혈구 헤모글로빈 농도, 트랜스페린 비결합철(NTBI)) **[안전성 평가대상]** AE, 임상 실험실 자료 등 **[평가결과]** **-말톨/말톨 글루쿠로니드의 혈장 농도-시간 곡선** 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 혈장 농도는 투여 후 빠르게 증가하여, 투여 후 1-1.5시간에 Cmax에 달성한 후, 3-6시간 사이 베이스라인 수치로 감소 **-말톨/말톨 글루쿠로니드의 소변 배설양** 소변 PK 매개변수는 말톨이 소변으로 빠르게 배설되며, 대부분 말톨과 말톨 글루쿠로니드는 3시간 이내에 배설된다는 것을 나타낸다. 섭취된 총 말톨 중, 평균 39.8% - 60.0%가 말톨 글루쿠로니드로 배설된 것에 비해, 0.0377% - 0.0800%가 불변한 말톨로 배설되었다. **-말톨/말톨 글루쿠로니드의 용량비례성** 말톨 노출에서 용량 비례성으로부터 명백한 일탈은 관찰되지 않았다. 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출은 ST10의 30-90 mg bid 용량 범위에서 용량에 비례하여 증가하였다. ST10로 7일 bid 투여 후 말톨이나 말톨 글루쿠로니드의 유의한 축적이 없었다. **-베이스라인 대비 혈청 철 표지자(NTBI 제외)** 혈청 철 농도와 TSAT는 투여 후 증가하였고, 최대 수치는 투여 후 1.5-3시간에 나타났다. 총 혈청 철 농도는 용량 비례보다 적게 증가하였고, 1일째와 8일째 최고 혈청 농도는 유사하였다. -[redacted] (업체 비공개 요청) [redacted] **-용량군별 안전성 평가** : AE 발생(30mg:60mg:90mg = 22.2%, 50%, 57%) 가장 흔하게 보고된 치료 후 발생한 AE는 위장관 장애로 7명(29.2%)이 경험하였다. 위장관 장애는 90 mg 군에서 더 흔해, 90mg 그룹 내 시험대상자의 57.1%가 위장관 AE를 경험한 것에 비해, 30 mg과 60 mg 용법에서는 각각 11.1% 및 25.0%가 경험하였다. [redacted]

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
PK	[ST10-01-**102**] (2014, 독일) 의뢰자/회사명: Iron Therapeutics (Switzerland) AG -염증성 장질환과 빈혈이 있는 환자[T10-01-301 (AEGIS1) 및 ST10-01-302 (AEGIS2) 시험) 라벨 공개 단계 내의 시험대상자]의 약동학과 철 흡수를 하위분석 -시험목적: 라벨 공개 단계, 항정 상태에서 30 mg bid 단일 투여한 후, 혈청 철 매개변수(트랜스페린, 트랜스페린 포화도[TSAT], 총 철결합능[TIBC], 페리틴, 수용성 트랜스페린 수용체, 총 혈청 철) + 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 혈장과 소변 농도의 측정을 통해 ST10의 약동학(PK)을 평가 -시험대상자: 15명 분석, 크레아티닌 >2.0 mg/dL (176 µmol/L)이었던 시험대상자는 제외						**[유효성 평가대상]** - 일차평가변수: 혈장 및 소변 내 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 Cmax, tmax, AUC, 반감기, 소변배설 양, 신장제거율(CLR) 등 - 이차평가변수: 혈청 내 트랜스페린 비결합철(NTBI) **[안전성 평가대상]** AE, 임상 실험실 자료 등 **[ ]** (업체 비공개 요청) [redacted] **-트랜스페린 비결합철(NTBI)** 활성 산소기의 철 매개 생산 가능성이 있는 수준(0.2 등가 불안정 철[eLPI] 단위)보다 지속적으로 낮았다. **-안전성 평가** : AE 발생하지 않음	
PK	[ST10-01-**103**] (2018, UK) 의뢰자/회사명: Shield TX (UK) Limited 철분 결핍(빈혈 유무와 관계없이)이 있는 10~17세 소아 환자를 대상으로 세 가지 용량에서 페릭말톨의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하						**선정기준:** 본 연구의 대상은 선별검사 시 중앙 실험실에서 측정한 페리틴 수치가 30µg/L 미만이거나 페리틴 수치가 50µg/L 미만이면서 트랜스페린 포화도(TSAT)가 20% 미만인 10세 이상 17세 미만의 철 결핍(빈혈 유무와 관계없이) 환자였다(선별검사 시 헤모글로빈 수치[Hb]가 8.5g/dL 이상인 경우 빈혈 유무와 관계없이 대상에 포함될 수 있었다). **[1차 평가변수]** - 혈장 내 말톨과 말톨 글루쿠로니드의 Cmax, Ctrough, tmax, AUC, 반감기, 소변배설 양, 신장제거율(CLR) 등(1일, 10일) - 혈청 중 iron, TSAT의 Cmax, Ctrough, tmax, AUC, 반감기, 소변배설 양, 신장제거율	

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	기 위한 1상, 공개 라벨, 무작위 배정, 반복 투여, 병행군 연구 -pop PK 모델링 분석함 -시험기간: 34일 -시험목적: 소아(10-17세)에서의 철 흡수 및 PK 평가 -투여량: 1~9일까지 7.8 mg, 16.6 mg, 30 mg을 1일 2회 경구 투여하고 10일째에는 아침에 단회 투여 -투여방법: 총 37명을 3군(1:1:1)으로 무작위배정하여 각 용량 반복투여, 평행시험 -최종 35명 완료						(CLR) 등(1일, 10일) **[2차 평가변수]** - Transferrin, TIBC, UIBC, ferritin, NTBI, 일상적인 혈액학적 지표와 전혈 내 CHr 농도에 대한 영향을 평가 **[안전성 평가]** AE, 임상 실험실 자료, ECG => 기존 임상/비임상 시험에서 QT/QTc 확인하지 않아 심장 이상반응 분석을 위해 평가 [ ] (업체 비공개 요청) [redacted] ⇒ **(결론)** 1. 전체 혈청 철 농도와 TSAT의 특성은 말톨이나 말톨 글루쿠로니드의 특성과 일치하지 않았다. 결과적으로, 전체 혈청 철 농도 또는 TSAT와 말톨 또는 말톨 글루쿠로니드에 대한 노출 간 명확한 관계는 파악할 수 없었다. 2. 소아에서의 PK는 성인 시험에서 보고된 철과 말톨 흡수 특성과 일치하였다.	

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							3. 철 흡수가 용량 비례적이지는 않았지만, PK/PD 모델로부터의 선형 및 반대수 척도 플롯은 30 mg 용량이 투여된 낮은 용량에 비해 제1일과 제10일에서 철 흡수를 증가시킬 것으로 예측하였다 **- 안전성 평가** : 16.6 mg 투여군 내 시험대상자 1명(7.7%)은 시험약의 철회와 시험 중단으로 이어진 편도선염의 관련없는 TEAE를 경험하였다. (상세 내용 업체 비공개 요청) 	
	Pivotal 임상시험 *(in vivo)*							
3상	[ST10-01-**301/302**] (2011~2014, 오스트리아/독일/헝가리) 의뢰자/회사 명: Iron Therapeutics (Switzerland) AG -경구 제1철 제제가 실패하였거나 사용될 수 없는, 염증성 장 질환 환자에서 철 결핍증 빈혈을 치료하기 위한 경구 ST10의 전향적, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험. (시험계획서 번호 ST10-01-301 (AEGIS 1)에 포함된 휴지기 궤양성 대장염 시험대상자와 시험계획서 번호 ST10-01-302 (AEGIS 2)에 포함된 휴지기 크론병 환자의 통합 분석) -시험기간: 12주(이중눈가림, 2011년), 52주(라벨공개,						**[시험대상자 선정기준]** -IBD 및 IDA의 현재 진단이 있는 18세 이상 시험대상자: · 휴지기 UC (SCCAI 점수 <4) 또는 휴지기 CD (CDAI 점수 <220) · 빈혈 (여성의 경우 Hb ≥9.5 g/dL 및 <12.0 g/dL [5.9 - 7.5 mmol/L] 및 남성의 경우 ≥9.5 g/dL 및 <13.0 g/dL [5.9 - 8.1 mmol/L]) · 철 결핍증(페리틴 <30 μg/L) · OFP의 과거 실패(OFP의 중단으로 이어진 약물 부작용[다음 중 최소 하나 이상: 오심, 설사, 변비, 복통, 고창] 또는 OFP 유효성 부족 등) (* Hb 농도가 ≤8.5 g/dL (5.3 mmol/L) 및/또는 IBD 급성악화(단순 임상 대장염 활성 지수 점수(SCCAI) ≥5로 정의된 UC, 또는 크론병 활동성 지수(CDAI) ≥320로 정의된 CD)가 발생한 시험대상자는 최적의 표준 치료를 받기 위해 시험을 중단) **[일차 평가변수]** -경구 제1철 제형(OFP)이 실패하였거나 이를 사용할 수 없는 염증성 장질환(IBD) 환자를 대상으로, **베이스라인 대비 제12주까지의 헤모글로빈(Hb) 농도의 변화** **[이차 평가변수]** · 제12주에서 Hb 농도 증가 ≥1 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율 · 제12주에서 Hb 농도 증가 ≥2 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율 · 제12주에서 Hb 농도가 정상 범위에 달성한 시험대상자의 비율 · 제8주까지의 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화 · 제4주까지의 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화(조기 반응). -OFP가 실패하였거나 OFP를 사용할 수 없는 IDA 및 IBD가 있는 환자를 대상으로 최대 64주 동안 ST10의 장기 안전성과 내약성, 장기 유효성 평가	

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	2012년) –투여량: ST10 캡슐; 30mg bid, 경구 –시험대상자: IBD 및 IDA 환자 128명, 라벨공개연장(109명) –시험목적: 유효성 및 안전성						**[안전성 평가대상]** AE, 임상실험실 자료, 체중변화, SCCAI 및 CDAI의 제12주까지의 베이스라인 대비 변화 등 **[유효성 평가결과]** 1차 유효성 평가변수는 시험약과 위약 간의 베이스라인으로부터 12주까지의 Hb 농도의 평균 차이였다. 최소 제곱 평균 차이는 2.18 g/dL ($p < 0.0001$)로 통계적으로 유의한 차이를 보여 위약 대비 우월성을 입증하였다.	

Table 12: Primary Efficacy Endpoint: Change in Haemoglobin Concentration from Baseline to Week 12 (Full Analysis Set)

Haemoglobin Concentration (g/dL)	Full Analysis Set		Full Analysis Set for CSR1	
	ST10 (N=64)	Placebo (N=64)	ST10 (N=60)	Placebo (N=60)
Baseline				
n	64	64	60	60
Mean (SD)	11.00 (1.027)	11.10 (0.851)	10.98 (1.047)	11.10 (0.793)
Week 12				
n	58	53	55	49
Mean (SD)	13.20 (1.044)	11.15 (1.039)	13.19 (1.061)	11.13 (0.970)
Mean (SD) change from baseline	2.26 (1.184)	0.01 (0.764)	2.25 (1.213)	-0.02 (0.770)

SD, standard deviation.
Source: Section 14, Table 14.2.2.1.1 and CSR 1, Section 14 Table 14.2.2.1.1

Table 13: Summary of Statistical Analysis of Primary Efficacy Endpoint: Change in Haemoglobin Concentration from Baseline to Week 12: Multiple Imputation (Full Analysis Set)

Adjusted Treatment Mean (SE)		Difference Between Adjusted Means (SE)	1-sided lower 97.5% CI	p-value
ST10	Placebo			
Full Analysis Set				
2.25 (0.12)	0.06 (0.13)	2.18 (0.19)	1.81,	<0.0001
Full Analysis Set (CSR1)				
2.25 (0.12)	0.01 (0.14)	2.25 (0.19)	1.88,	<0.0001

SE, standard error; CI, confidence interval.
Analysed using ANCOVA with treatment and gender and disease as factors and baseline haemoglobin as a covariate.
Source: Section 14, Table 14.2.2.1.2 and CSR 1, Section 14 Table 14.2.2.1.2

베이스라인 대비 증가는 라벨 공개 단계에서 제2철 말톨로 전환한 위약을 투여받은 시험대상자에서도 관찰되었다; [redacted]. (업체 비공개 요청)

[redacted]

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	[S T 1 0 - 0 1 - 3 0 3] (2016-2018) 의뢰자/회사명: Shield TX (UK) Limited -이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 -투여량: ST10 캡슐; 30mg bid, 경구 -시험대상자: 비투석 CKD 및 IDA 환자 -대상자 수: 111 -치료기간: 16주(이중눈가림) 36주(라벨공개) -시험목적: 유효성 및 안전성 (PK)						**[시험대상자 선정기준]** -비투석 CKD(추정 사구체 여과율[eGFR] ≥15 및 <60 mL/분/1.73m2)와 IDA(Hb ≥8.0 및 <11.0 g/dL 그리고 페리틴 <250 ng/mL과 트랜스페린 포화도[TSAT] <25%, 또는 페리틴 <500 ng/mL 및 TSAT <15%)가 있는 성인(나이 ≥18세)이었다. 이 집단은 신질환과 동반 질환이 덜 유의하며 시험의 위약 단계를 더 잘 견딜 수 있을 것이라고 예측되었다. 시험 대상자들은 Hb, ferritin, 및 TSAT 수준으로 정의된 IDA 또한 있었다. Hb가 ≥8.0 g/dL 및 <11.0 g/dL로, 시험대상자는 경도에서 중등도 빈혈이 있었다. 시험대상자의 Hb가 11.0 g/dL와 정상 하한선 사이에 있는 경우, 제2철 말톨의 효과는 미미할 수 있기에 상한선이 선택되었다. 페리틴 <250 ng/ml와 <25% TSAT, 또는 페리틴 <500 ng/ml와 <15% TSAT의 포함 기준은, 철 결핍증의 지표였으며, 제2철 말톨을 받을 가능성이 있는 집단이 나타났다. 최근 IV 철, 수혈 또는 신장 이식을 받은 시험대상자들은 시험에 등록할 수 없었다. **[일차 평가변수]** -CKD 환자에서, **베이스라인 대비 제16주까지의 헤모글로빈(Hb) 농도의 변화** **[이차 평가변수]** - 제16주에서 Hb 농도의 ≥1 g/dL 증가를 달성한 시험대상자 비율 - 제16주에서 Hb의 ≥11.0 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율 - 제8주에서 베이스라인 대비 Hb 농도 변화 - 제16주에서 Hb 농도의 ≥2 g/dL 증가를 달성한 시험대상자의 비율 - 제4주에서 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화 - 제4, 8, 16주에서 철 매개변수(페리틴, TSAT, 및 혈청 철)의 변화 탐색적 평가변수는 베이스라인 Hb가<10 g/dL였던 시험대상자에서 제4, 8, 16주에서 Hb >10 g/dL을 달성한 시험대상자의 비율을 평가하는 것이었다. 약동학: 말톨, 말톨 글루쿠로니드와 혈청 철의 집단 PK 분석을 수행하였다. **[안전성 평가대상]** AE, 임상 실험실 자료, 체중변화, SCCAI 및 CDAI의 제12주까지의 베이스라인 대비 변화 등 **[유효성 평가결과]** 1차 유효성 평가변수는 시험약과 위약 간의 베이스라인으로부터 16주까지의 Hb 농도의 평균 차이였다. 최소 제곱 평균 차이는 0.52 g/dL(p=0.0149)로 통계적으로 유의한 차이를 보여 위약 대비 우월성을 입증하였다. 이중눈가림 치료 단계 종료시점에서 베이스라인에 비해 제16주 평균 Hb 수준은 제2철 말톨군 시험대상자에서 개선되었던 반면(베이스라인 대비 평균 변화: 0.57 g/dL), 위약군 시험대상자에서는 개선이 없었다(-0.07 g/dL)

Table 11. Summary of Hemoglobin Concentration (g/dL) and Change From Baseline to Week 16 - Analysis Using Multiple Imputation – Intent-to-Treat Population

Visit (Week) Statistic	Ferric Maltol (N = 111)	Placebo (N = 56)	Total (N = 167)	
Baseline				
n	111	56	167	
Mean (SD)	10.06 (0.769)	10.03 (0.817)	10.05 (0.783)	
Week 16/ET				
n	88	40	128	
Mean (SD)	10.69 (1.177)	10.19 (1.066)	10.53 (1.163)	
Change from baseline to Week 16/ET				
n	88	40	128	
Mean (SD)	0.57 (1.260)	-0.07 (0.956)	0.37 (1.207)	
LSM (SE)	0.50 (0.122)	-0.02 (0.165)	--	
	Difference in Change From Baseline			
Treatment Comparison	LSM Difference (SE) Ferric Maltol – Placebo	95% CI	p-value	p-value of Permutation Test
Ferric maltol versus placebo	0.52 (0.210)	(0.102, 0.930)	0.0149	0.0140

Note: Baseline was defined as the last measurement collected prior to administration of the first dose of a study drug. Multiple imputation was performed with 10 imputations in 2 steps: non-monotone followed by monotone missing pattern. Multiple imputation was based on treatment, gender, eGFR at baseline, and hemoglobin values at baseline and Weeks 4, 8, and 16. For each imputation dataset, the change from baseline to Week 16 was analyzed using ANCOVA with treatment as a factor and continuous covariates of baseline Hb and eGFR.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ET = early termination; Hb = hemoglobin; LSM = least squares mean; SD = standard deviation; SE = standard error.
Sources: Post-text Tables 14.2.1.1 and 14.2.2.1

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	[ST10-01-301/302] 및 [ST10-01-303] 비교 분석						**[통합분석 평가결과]** **주요 유효성 결과 요약(ITT)** **(2차 유효성 통합분석)** 시험 결과는 철 결핍증이 있는 IBD와 CKD 환자에서 제2철 말톨은 이중눈가림 치료 기간 동안 위약에 비해 Hb의 통계적으로 유의한 증가를 초래하였으며, 이는 철 매개변수(페리틴, TSAT, 및 혈청 철) 매개변수의 증가와 일치하고 동일한 방향이었다는 것을 보여주었다. 이 시험에서 이중눈가림 단계 종료 시점에서 제2철 말톨은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 크게 다음과 같은 주요 이차 유효성 평가변수를 충족하였다: • 페리틴의 임상적으로 및 통계학적으로 유의한 증가 달성. • Hb 농도≥11 g/dL (ST10-01-303) 및 정상 범위 내(ST10-01-301/302) 달성. • 제4주와 제8주에서 개선된 Hb 농도 달성. (상세 내용 업체 비공개 요청) **(안전성 통합분석 결과)** (상세 내용 업체 비공개 요청) **[중대한 TEAE]** 제2철 말톨로 치료받은 시험대상자(안전성 집단 누적)에서 가장 흔하게 보고된 중대한 TEAE는 폐렴(8명[3.1%]; AR=0.38)과 울혈성 심부전(6명[2.3%]; AR=0.06)이었다. 안전성 집단 누적에서 약물 관련 중대한 TEAE(복통)는 시험대상자 단 1명에서만 있었다(ISS 표 4.2.20). (상세 내용 업체 비공개 요청) 통합된 시험의 이중눈가림 단계 동안, 제2철 말톨군에서 가장 흔하게 보고된 SAE는 폐렴(3명[1.7%])과 울혈성 심부전(2명[1.7%])이었다. 통합된 위약군에서, 가장 흔하게 보고된 SAE는 빈혈(3명[2.5%])이었다. 이중눈가림 단계에서 약물 관련 중대한 TEAE은 없었다(ISS 표 4.2.17). (상세 내용 업체 비공개 요청) ***특별관심 대상 TEAE** - 인과 관계와 무관하게, 이중눈가림 및 라벨공개 전체 단계에서 보고된 특별 관심 대상 TEAE (상세 내용 업체 비공개 요청)	

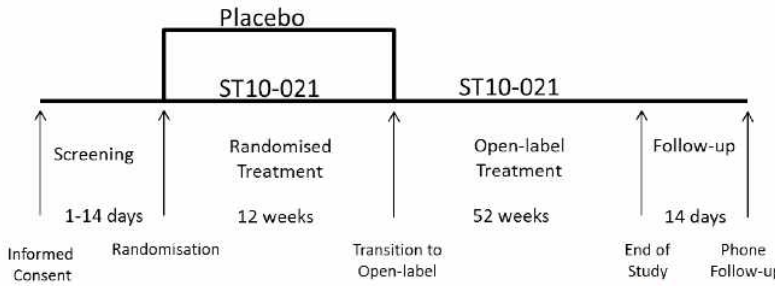
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

□ 제3상 임상시험(ST10-01-301/ST10-01-302)

경구 제1철 제제가 실패하였거나 사용될 수 없는, 염증성 장 질환 환자에서 철 결핍증 빈혈을 치료하기 위한 경구 ST10-021의 전향적, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험

- 연구설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조
  - 스크리닝: 최대 14일(AEGIS 1 [궤양성 대장염(UC)] 시험계획서에서 최대 14일; AEGIS 2 [크론병(CD)] 시험계획서에서 7일)
  - 무작위배정 치료: 12주 이중눈가림 치료
  - 라벨 공개 치료: 라벨 공개 ST10으로 최대 52주
  - 시험 종료: 라벨 공개 기간에서 제64주 방문 또는 조기 중단
  - 치료 후 안전성 추적조사: 시험약 중단 후 14일

Figure 1: Study Design Schematic



Note 1: Screening period for AEGIS 1 (UC protocol) was up to 14 days; screening period for AEGIS 2 (CD protocol) was 7 days.
Note 2: The 52-week open-label treatment phase was not approved by the IEC in Austria, therefore Austrian subjects participated only in the 12-week randomised treatment phase of the study. The study was conducted under a country-specific protocol for Austria.

- 투여군 및 투여용량
  - OFP가 실패하였거나 이를 사용할 수 없는 IDA와 IBD가 있는 시험대상자 128명이 다음의 치료군 중 하나로 1:1로 무작위배정
    · 경구 ST10, 30 mg 캡슐 bid
    · 경구 매칭된 위약 캡슐 bid

- 주요 선정기준 :

  IBD 및 IDA의 현재 진단이 있는 18세 이상 시험대상자
  - 휴지기 UC (SCCAI 점수 <4) 또는
  - 휴지기 CD (CDAI 점수 <220)
  - 빈혈 (여성의 경우 Hb ≥9.5 g/dL 및 <12.0 g/dL [5.9 – 7.5 mmol/L] 및
    남성의 경우 ≥9.5 g/dL 및 <13.0 g/dL [5.9 – 8.1 mmol/L])
  - 철 결핍증(페리틴 <30 μg/L)
  - OFP의 과거 실패(OFP의 중단으로 이어진 약물 부작용[다음 중 최소 하나 이상: 오심, 설사, 변비, 복통, 고창] 및/또는 OFP가 유발한 일차 질환 악화 및/또는 유효성 부족 및/또는 OFP에 대한 실패의 다른 징후 또는 시험자가 문서화한 OFP가 사용될 수 없는 이유.

- 시험대상자 분포 (상세 내용 업체 비공개 요청)

- 인구통계학 및 베이스라인 특성 (상세 내용 업체 비공개 요청)

〈유효성 결과〉

- **1차 평가변수** : 제12주까지의 베이스라인 대비 Hb 농도 변화

ST10 시험대상자에서 평균 Hb 수준은 베이스라인(평균 Hb 11.00 g/dL [SD 1.027])에서 제12주(평균 Hb 13.20 g/dL [SD 1.044])까지 개선되었다. 즉, 평균 전체 개선은 2.26 g/dL이였다. 위약군 시험대상자의 평균 Hb 수준은 베이스라인(11.10 g/dL [SD 0.851])과 제12주(11.15 g/dL [SD 1.039])에서 유사하였다. ST10에 의한 Hb 수준의 평균 개선은 위약에서의 개선과 통계적으로 유의하게 달랐다($p<0.0001$): 보정된 평균 간 차이는 2.18 g/dL였다. 따라서 ST10는 위약 대비 우월성을 입증하였다.

Table 12: Primary Efficacy Endpoint: Change in Haemoglobin Concentration from Baseline to Week 12 (Full Analysis Set)

Haemoglobin Concentration (g/dL)	Full Analysis Set		Full Analysis Set for CSR1	
	ST10 (N=64)	Placebo (N=64)	ST10 (N=60)	Placebo (N=60)
Baseline				
n	64	64	60	60
Mean (SD)	11.00 (1.027)	11.10 (0.851)	10.98 (1.047)	11.10 (0.793)
Week 12				
n	58	53	55	49
Mean (SD)	13.20 (1.044)	11.15 (1.039)	13.19 (1.061)	11.13 (0.970)
Mean (SD) change from baseline	2.26 (1.184)	0.01 (0.764)	2.25 (1.213)	-0.02 (0.770)

SD, standard deviation.
Source: Section 14, Table 14.2.2.1.1 and CSR 1, Section 14 Table 14.2.2.1.1

Table 13: Summary of Statistical Analysis of Primary Efficacy Endpoint: Change in Haemoglobin Concentration from Baseline to Week 12: Multiple Imputation (Full Analysis Set)

Adjusted Treatment Mean (SE)		Difference Between Adjusted Means (SE)	1-sided lower 97.5% CI	p-value
ST10	Placebo			
Full Analysis Set				
2.25 (0.12)	0.06 (0.13)	2.18 (0.19)	1.81,	<0.0001
Full Analysis Set (CSR1)				
2.25 (0.12)	0.01 (0.14)	2.25 (0.19)	1.88,	<0.0001

SE, standard error; CI, confidence interval.
Analysed using ANCOVA with treatment and gender and disease as factors and baseline haemoglobin as a covariate.
Source: Section 14, Table 14.2.2.1.2 and CSR 1, Section 14 Table 14.2.2.1.2

- **하위군 분석** (상세 내용 업체 비공개 요청)



- **2차 평가변수** (상세 내용 업체 비공개 요청)

- (제12주에서 Hb 농도 증가 ≥1 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율)

총 50명(78.1%)의 ST10 시험대상자와 7명(10.9%)의 위약 시험대상자가 제12주에서 베이스라인 대비 Hb 농도의 1 g/dL 증가를 달성하였다. [redacted] ST10이 베이스라인 대비 1 g/dL 증가에 달성할 확률이 위약보다 유의하게 높다는 것을 확인하였다([redacted]).

- (제12주에서 Hb 농도 증가 ≥2 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율)

더 적은 수의(36명[56.3%]) ST10 시험대상자가 제12주에서 베이스라인 Hb 농도보다 최소 2 g/dL 증가를 달성했으며, 위약군에서는 아무도 달성하지 않았다.

- (제12주에서 Hb 농도가 정상 범위에 달성한 시험대상자의 비율)

ST10 시험대상자 총 42명(65.6%)과 위약군 시험대상자 8명(12.5%)이 제12주에서 정상화된 Hb 농도에 달성하였다. ST10으로 정상화된 Hb 농도에 달성할 확률은 위약보다 유의하게 높았다([redacted]).

[redacted]

- (제8주까지의 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화)

[redacted]. ST10에 의한 Hb 수준의 평균 개선은 위약에서의 개선과 통계적으로 유의하게 달랐다($p<0.0001$): 보정된 치료 평균의 차이는 1.73 g/dL였다.

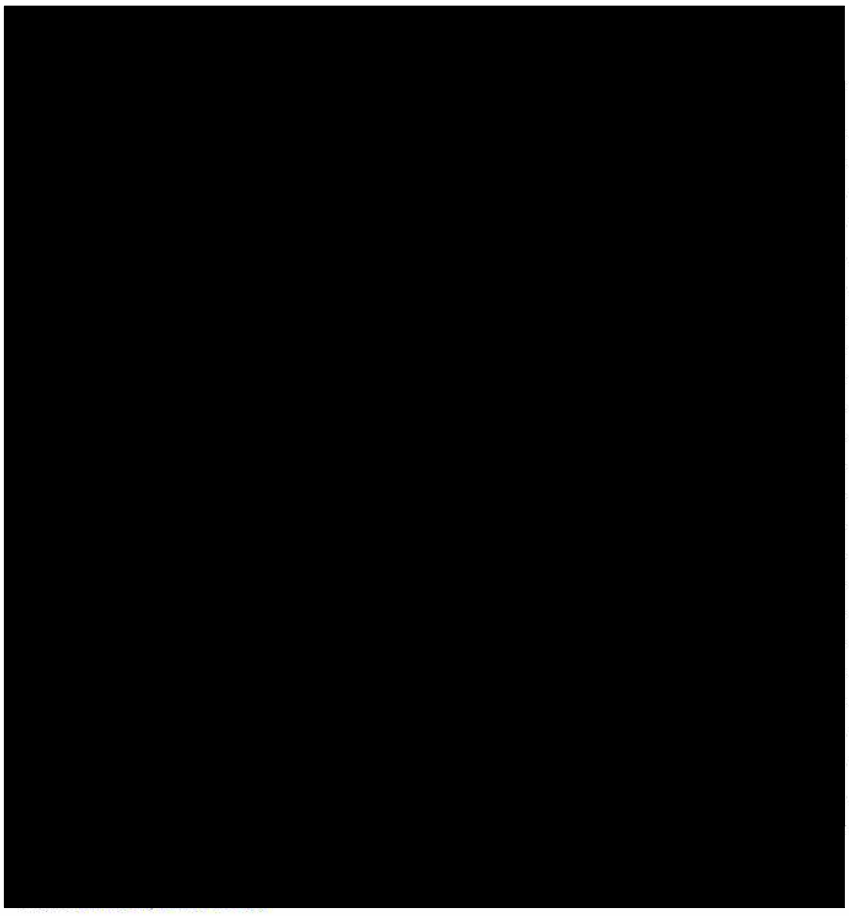
- (제4주까지의 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화(조기 반응)

[redacted] ST10에 의한 Hb 수준의 평균 개선은 위약에서의 개선과 통계적으로 유의하게 달랐다($p<0.0001$): 보정된 치료 평균의 차이는 1.04 g/dL였다.

[redacted]

- 라벨 공개 단계 (상세 내용 업체 비공개 요청)

  라벨 공개 단계 동안, ST10으로 이전에 치료받았던 시험대상자에서 Hb 농도는 계속해서 상승하였다; [redacted] 베이스라인 대비 증가는 위약을 투여받은 시험대상자도 라벨 공개 단계에서 ST10으로 전환한 후 관찰되었다; [redacted]



[redacted]

<안전성 결과>

- 이중눈가림 단계 동안, ST10을 투여받은 시험대상자 39명(60.9%)과 위약을 투여받은 시험대상자 46명(71.9%)에서 최소 하나 이상의 TEAE가 있었다; 치료와 관련이 있는 TEAE가 있는 시험대상자 수는 각각 16명(25.0%)과 6명(9.4%)이었다. SAE는 시험대상자 각각 1명(1.6%)과 2명(3.1%)에서 있었다.

[redacted]

[redacted]

- 이중눈가림 단계 동안, ST10 시험대상자에서 가장 흔한 TEAE는 복통(8명[12.5%])이었고, 그 다음은 설사(6명[9.4%], 변비(5 [7.8%])였다; 고창과 비인두염(4명 [6.3%]) 및 복부 팽만감, 직장 출혈 및 관절통(3명[4.7%])이었다. 위약군 시험대상자에서 가장 흔한 AE는 비인두염 (8명[12.5%]), 복통과 크론병(5명[7.8%]), 그 다음으로 설사, 헤모글로빈 감소와 두통(4명[6.3%]), 및 상부 복통, 피로, 및 구인두 통증(3명[4.7%])이었다. 다른 모든 TEAE는 두 치료군 중 한 치료군의 시험대상자 1명(1.6%) 또는 2명(3.1%)에서 발생하였다. (상세 내용 업체 비공개 요청)



□ 제3상 임상시험(ST10-01-303)

만성 신질환 환자에서 철 결핍증 빈혈의 치료를 위한 제2철 말톨의 제3상, 무작위배정, 위약 대조, 전향적, 다기관 시험

• 연구설계 :

1단계. 무작위배정 이중눈가림 치료 단계:

- 14일을 초과하지 않는 최초 스크리닝 기간
- 경구 제2철 말톨 30 mg 캡슐 bid 또는 경구 매칭된 위약 bid로 16주의 치료 기간.

2단계. 제2철 말톨로 최대 36주 치료가 있는 라벨 공개 치료 단계:

- 제52주 또는 시험약의 조기 중단 시점에서 시험 종료 방문
- 시험약 중단 후 14일의 치료 후 안전성 추적조사 전화

• 투여군 및 투여용량

- 제2철 말톨(ST10) 캡슐 bid 30 mg
- ITT 집단(즉, 모든 무작위배정된 시험대상자) 내 167명 중, 111명이 제2철 말톨군에 배정되었고 56명이 위약군에 배정(2:1)되었다.

  전체적으로, 129명(77.2%)이 이중눈가림 16주 치료 기간을 완료하였다: 제2철 말톨군 90명(81.1%)과 위약군 39 명(69.6%).

  추가로 최대 36주의 기간 동안 제2철 말톨 30 mg 캡슐로 라벨 공개 치료

• 주요 선정기준 : 시험 집단은 신장 질환 공식에서 수정된 식이의 축약된 버전을 사용하여 계산하고 스크리닝 실험실 검사 결과를 통해 평가된 eGFR가 ≥15 mL/분/1.73m^{2}이고 <60 mL/분/1.73m^{2}인, CKD가 있는 ≥18세 시험대상자를 포함하였다. KDOQI 지침에 따르면, 포함 기준은 모든 시험대상자가 스크리닝 실험실검사 결과를 통해 평가했을 때, Hb ≥8.0 g/dL 및 <11.0 g/dL 그리고 페리틴 <250 ng/mL과 TSAT <25%, 또는 페리틴 <500 ng/mL과 TSAT <15%로 IDA가 있어야 한다고 규정하였다.

• 시험대상자 분포 (상세 내용 업체 비공개 요청)

• 인구통계학 및 베이스라인 특성 (상세 내용 업체 비공개 요청)

• 유효성 평가변수 :

일차 평가변수

- 제16주에서 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화

이차 평가변수

- 제16주에서 Hb 농도의 ≥1 g/dL 증가를 달성한 시험대상자 비율
- 제16주에서 Hb의 ≥11.0 g/dL에 달성한 시험대상자의 비율
- 제8주에서 베이스라인 대비 Hb 농도 변화
- 제16주에서 Hb 농도의 ≥2 g/dL 증가를 달성한 시험대상자의 비율
- 제4주에서 베이스라인 대비 Hb 농도의 변화
- 제4, 8, 16주에서 철 매개변수(페리틴, TSAT, 및 혈청 철)의 변화

탐색적 평가변수는 베이스라인 Hb가<10 g/dL였던 시험대상자에서 제4, 8, 16주에서 Hb >10 g/dL을 달성한 시험대상자의 비율을 평가하는 것이었다.

약동학: 말톨, 말톨 글루쿠로니드와 혈청 철의 집단 PK 분석 수행

<유효성 결과>

- **1차 평가변수** : 제16주에서의 베이스라인 대비 Hb 농도 변화

- 제16주에서 Hb 농도의 변화에 대해 제2철 말톨 치료는 최소 제곱 평균 차이 0.52 g/dL(p=0.0149)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 제2철 말톨군에서 위약군에 비해 이중눈가림 16주 치료 기간 동안 Hb 농도가 증가한 것은 임상적으로 의미가 있다. 따라서 ST10는 위약 대비 우월성을 입증하였다.

Table 11. Summary of Hemoglobin Concentration (g/dL) and Change From Baseline to Week 16 - Analysis Using Multiple Imputation – Intent-to-Treat Population

Visit (Week) Statistic	Ferric Maltol (N = 111)	Placebo (N = 56)	Total (N = 167)	
Baseline				
n	111	56	167	
Mean (SD)	10.06 (0.769)	10.03 (0.817)	10.05 (0.783)	
Week 16/ET				
n	88	40	128	
Mean (SD)	10.69 (1.177)	10.19 (1.066)	10.53 (1.163)	
Change from baseline to Week 16/ET				
n	88	40	128	
Mean (SD)	0.57 (1.260)	-0.07 (0.956)	0.37 (1.207)	
LSM (SE)	0.50 (0.122)	-0.02 (0.165)	--	
	Difference in Change From Baseline			
Treatment Comparison	LSM Difference (SE) Ferric Maltol – Placebo	95% CI	p-value	p-value of Permutation Test
Ferric maltol versus placebo	0.52 (0.210)	(0.102, 0.930)	0.0149	0.0140

Note: Baseline was defined as the last measurement collected prior to administration of the first dose of a study drug. Multiple imputation was performed with 10 imputations in 2 steps: non-monotone followed by monotone missing pattern. Multiple imputation was based on treatment, gender, eGFR at baseline, and hemoglobin values at baseline and Weeks 4, 8, and 16. For each imputation dataset, the change from baseline to Week 16 was analyzed using ANCOVA with treatment as a factor and continuous covariates of baseline Hb and eGFR.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ET = early termination; Hb = hemoglobin; LSM = least squares mean; SD = standard deviation; SE = standard error.
Sources: Post-text Tables 14.2.1.1 and 14.2.2.1

- **2차 평가변수** (상세 내용 업체 비공개 요청)

<안전성 결과>

- 제2철 말톨로 치료받은 시험대상자(안전성 집단 누적) 가장 흔하게 보고된 약물 관련 TEAE는 변비(10명[3.8%]; AR=0.33), 설사(10명[3.8%]; AR=0.14), 고창(9명[3.4%]; AR=0.05), 그리고 복통(8명[3.1%]; AR=0.47)이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 노출 기간 및 하위군

- ST10-01-303 시험과 ST10-01-301/302 시험의 이중눈가림 단계 종료 시점에서 시험대상자 노출을 안전성 집단 이중눈가림 단계에 대해 치료 별로 아래에 요약하였고, 라벨 공개 단계 종료 시점에서 제2철 말톨에 대한 노출을 안전성 집단 누적에 대해 아래에 요약하였다. (상세 내용 업체 비공개 요청)



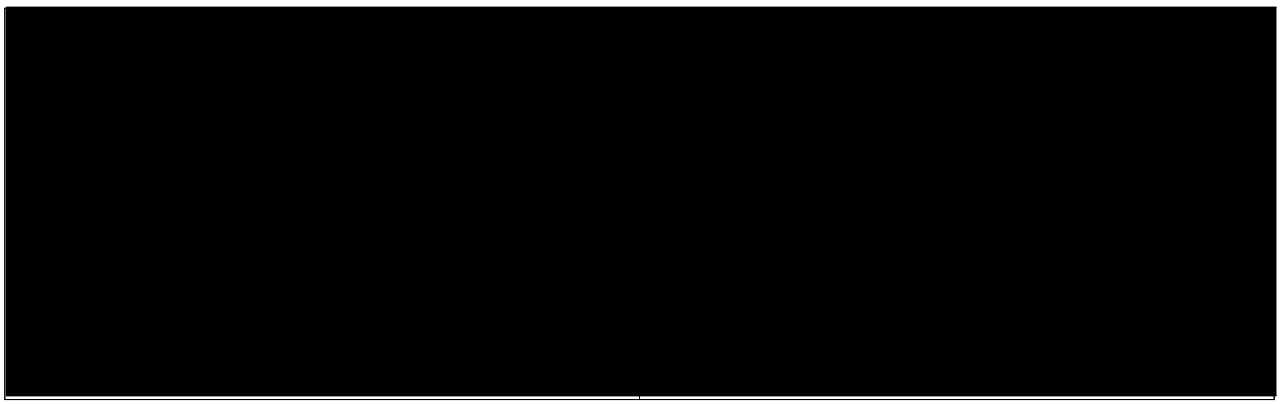
=> 이중눈가림 단계 동안, 치료 기간의 평균(SD)은 제2철 말톨, 301/302 위약, 및 303 위약군에서 각각 13.05(4.074)주, 11.16(2.897)주, 그리고 13.53주(4.797)였다. 제2철 말톨군과 위약군에서 대다수의 시험대상자는 ≥12주의 노출이 있었다. 투여받은 제2철 말톨 용량의 중앙값(범위)는 5580.0 mg (300 - 8400 mg)였다. 라벨 공개 단계 종료 시점에서, 안전성 집단 누적에서의 제2철 말톨 노출 기간의 평균(SD)은 39.28(20.225)주였다.

- 노출 자료는 나이군 (ISS 표 3.2.1), 인종(ISS 표 3.3.1), 성별(ISS 표 3.4.1), 그리고 베이스라인 Hb(ISS 표 3.5.1) 별로 요약되었다. 하위군 간 노출 자료에서 눈에 띄는 차이는 없었다.

2) 독성에 대한 노출 반응 (상세 내용 업체 비공개 요청)

3) 유효성 평가

- 기저치 대비 Hb 평균 변화량(g/dL) (상세 내용 업체 비공개 요청)



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 시판 후 경험에 대한 보고서 제출(미국 허가 시 제출자료 외에 최근까지 자료 추가제출)

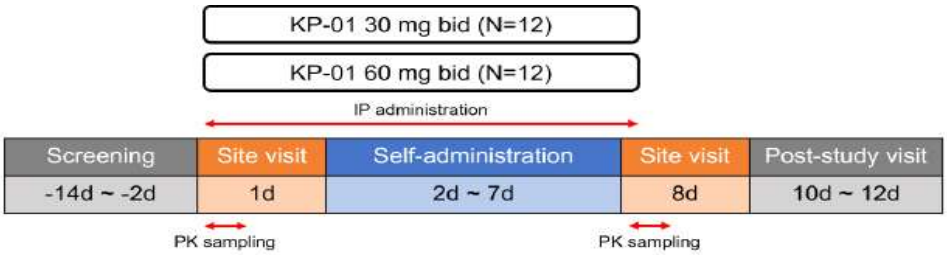
6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 한국인 대상 가교시험(약동학 1상 시험)을 수행하였음(해외 다국가 임상시험 중 한국인은 참여하지 않음)

[가교 임상시험(시험번호: KP-01-101) 개요]

- 시험제목: 철결핍증을 가진 한국인에서 KP-01의 경구 투여 후 체내 철의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 및 반복 투여, 제1상 임상시험
- 목적: (1차 목적) 철결핍증을 가진 성인에서 KP-01을 경구 투여했을 때의 체내 철의 약동학적 특성을 평가한다.
  (2차 목적) 철결핍증을 가진 성인에서 KP-01을 경구 투여했을 때의 안전성/내약성을 평가한다
- 시험설계: 무작위배정, 공개, 단회 및 반복투여 제1상 임상시험



- 시험대상자 수: 24명(30 mg BID 12명, 60 mg BID 12명), 모두 시험완료
- 주요 선정기준
  1) 스크리닝 검사 당시 연령이 만 18세 이상 55세 이하인 성인 자원자
  2) 스크리닝 검사 당시 체질량지수(BMI)가 18.0 kg/m^2 이상 28.0 kg/m^2 이하인 자
     ※ 체질량지수(body mass index, kg/m^2) = 체중(kg)/[신장(m)]^2
  3) 스크리닝 검사 당시 ferritin < 30 μg/L 또는 ferritin < 50 μg/L이면서 transferrin saturation(TSAT) < 20%인 자
  4) 빈혈 증상 유무와 무관하게 스크리닝 검사 당시 측정 결과가 hemoglobin(Hb) ≥ 8.5 g/dL인 자
  5) 본 임상시험에 대해 충분한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
- 투여방법:
  1) 시험기관에서의 투여(2명: 계획서 변경 전, 입원 투여)
  : 시험대상자는 임상시험용 의약품 첫 투여 전 최소 10시간 금식하였다. 시험대상자는 물 150 mL와 함께 임상시험용의약품을 통째로 삼켰으며, 삼키기 전에 약물을 씹지 않았다. [redacted]
  2) 자가 투여(22명: 계획서 변경 후, 1일, 8일 방문)
  : 시험대상자로 하여금 가급적 공복 상태에서 하루 2회 (대략 오전 9시 및 오후 9시경) 충분한 물과 함께 투여할 것을 지시하였다.
- 시험기간 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 평가항목

1) 약동학 평가

- 측정 대상: 혈중 total serum iron 농도 및 TSAT
  혈중 plasma maltol, plasma maltol glucuronide 농도
- 측정 시기: (상세 내용 업체 비공개 요청)

- 평가변수: 1차 약동학 평가변수 (Total serum iron 및 TSAT)
  - 단회 및 반복 투여 시, Cmax, Tmax, C6h
  2차 약동학 평가변수 (Plasma maltol 및 plasma maltol glucuronide)
  - 단회 투여 시, Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, t1/2 등
  - 반복 투여 시, Cmax,ss, Tmax,ss, AUClast, AUCinf, t1/2,ss 등

2) 기타 철의 흡수 관련 평가변수

- 측정 대상: TIBC, transferrin, ferritin, routine hematology indices, reticulocyte hemoglobin
- 측정 시기: (상세 내용 업체 비공개 요청)

3) 안전성 및 내약성 평가: 이상반응, 활력징후, 임상실험실검사(혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨검사), 12-유도 심전도검사, 신체검진

- 통계학적 방법 (Statistical Methods): (상세 내용 업체 비공개 요청)

<제출한 시험결과>

1) 약동학 분석결과 (상세 내용 업체 비공개 요청)

[redacted]

- 종합하면 철분의 경우, 용량 비례적인 혈중 농도의 상승을 보였으나 생리적인 특성으로 인해 반복투여에 따른 상승은 확인하기 어려웠다. 그러나, 다른 보조적인 biomarker의 변화를 통해 반복투여에 따라 유의하게 체내 흡수가 됨을 확인할 수 있었다. 또한, 철분의 chelate로 함께 투여된 maltol의 경우 체내에서 빠르게 대사되고 대사체 또한 빠르게 제거됨을 확인하였다.

2) 안전성 및 내약성 평가 결과 (Safety and tolerability evaluation result):

- 임상시험 기간 중 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 발생한 이상반응은 모두 경증이었다. 활력징후, 임상실험실검사, 12-유도 심전도 등의 평가변수에서도 별도의 임상적으로 유의한 결과는 관찰되지 않았다.
- 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 두통이었고 이들은 모두 관찰기간 중에 회복됨을 확인하였다. 서로 다른 두 용량군 간의 이상반응 발생 빈도에 유의미한 차이는 보이지 않았으며, 전반적으로 양호한 안전성을 보였다. (상세 내용 업체 비공개 요청)

(약물 이상반응)

Table 22. Incidence of Adverse Drug Reactions (ADRs) by SOC and PT

System Organ Class Preferred Term	KP-01 30 mg BID (N=12)	KP-01 60 mg BID (N=12)	All Subjects (N=24)
Subjects with at least one ADRs	**4 (33.3) [4]**	**6 (50.0) [9]**	**10 (41.7) [13]**
Gastrointestinal disorders	**1 (8.3) [1]**	**1 (8.3) [1]**	**2 (8.3) [2]**
Abdominal pain upper	1 (8.3) [1]	.	1 (4.2) [1]
Toothache	.	1 (8.3) [1]	1 (4.2) [1]
Metabolism and nutrition disorders	.	**1 (8.3) [1]**	**1 (4.2) [1]**
Hypophosphataemia	.	1 (8.3) [1]	1 (4.2) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	.	**1 (8.3) [1]**	**1 (4.2) [1]**
Neck pain	.	1 (8.3) [1]	1 (4.2) [1]
Nervous system disorders	**3 (25.0) [3]**	**4 (33.3) [5]**	**7 (29.2) [8]**
Dizziness	.	1 (8.3) [1]	1 (4.2) [1]
Headache	3 (25.0) [3]	4 (33.3) [4]	7 (29.2) [7]
Skin and subcutaneous tissue disorders	.	**1 (8.3) [1]**	**1 (4.2) [1]**
Pruritus	.	1 (8.3) [1]	1 (4.2) [1]

Data are displayed as number of subjects (percentage of subjects) [number of events]
Percentages are based on the subjects within each dose group
Reference: Listing 10. Adverse Events

<가교 임상시험에 대해 제출한 전반적 결론>

- 본 임상시험의 목적은 철결핍증을 가진 성인에서 KP-01의 경구 투여에 따른 약동학적 특성 및 안전성을 평가하는 것이었다.
- 24명의 시험대상자를 두 개의 용량군(30 mg BID, 60 mg BID)에 각각 12명씩 배정하였고, 모든 시험대상자가 중도탈락 없이 임상시험을 완료하였다. 임상시험용 의약품의 첫 투여 이후 단회투여에 대한 평가를 진행하였으며 이후 7일간의 자가투여 이후 반복투여에 대한 평가를 진행하였다.
- 약동학적 평가는 크게 active moiety인 철과 chelate인 maltol의 약동학을 평가하였다. 철의 약동학적 평가는 직접적으로 체내 철의 혈중 농도를 나타내는 지표인 serum iron과 TSAT의 약동학 파라미터를 1차 평가 변수로 설정하였고, 보조적인 지표로써 TIBC, transferrin, ferritin, routine hematology indices, 그리고 reticulocyte hemoglobin을 관찰하였다. Maltol의 경우 혈장에서의 maltol 및 그 대사체인 maltol glucuronide의 약동학 파라미터를 2차 평가변수로 설정하였다.
- Serum iron과 TSAT는 투여 후 2-3시간 내로 빠르게 상승하여 최고 수준에 도달하였고, 60 mg BID 용량군에서 30 mg BID 용량군에서보다 전반적으로 높은 수준을 보였다. 반복투여 후 측정에서는 단회투여에 비해 전반적인 수준이 낮아진 것을 확인할 수 있었는데, 이는 철이 항상성 유지를 통해 조절되는 물질이라는 점 때문인 것으로 생각된다. 따라서, 보조적인 지표들의 변화를 통해 간접적으로 반복투여가 체내 철 흡수에 유의미한 영향을 주는 것을 확인하였다. [redacted] Chelate인 maltol의 경우 대부분이 빠르게 대사체로 전환되어 전신 노출은 미미한 수준이었다. 대사체인 maltol glucuronide 또한 반감기가 대체로 2시간 이내로 관찰되어, 빠르게 체내에서 제거됨이 확인되었다.
- 중대한 이상반응은 확인되지 않았으며, 관찰된 이상반응들 모두 경증이었다. 그 외 임상실험실 검사, 활력징후, 12-유도 심전도 검사 및 신체검진 등의 안전성 평가를 종합한 결과 두 용량군 모두에서 우수한 안전성 및 내약성이 확인되었다.

- 가교자료 설명서 제출 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 약동학 시험으로 가교자료를 생성한 사유 (상세 내용 업체 비공개 요청)
- 가교자료와 외국임상자료의 비교 (상세 내용 업체 비공개 요청)

<검토의견>

- 제출한 가교시험 임상시험 결과보고서(KP-01-101)와 관련하여,
  - 1차 약동학 평가변수(serum iron, TSAT(Transferrin Saturation))를 포함한 주요한 약동학적 평가변수가 백인(Caucasian, ST10-01-101), 중국인(ASKC109-PK-1)에서의 약동학 결과와 유사한 양상을 보여 별도의 용량 보정 없이 해외 임상시험의 국내 적용이 가능할 것으로 사료됨.
  - 다만, 해외에서 수행한 임상시험(1상, 3상 포함)에서 두통이 흔하지 않게(1% 미만) 발생한 반면, 국내 가교 임상시험 시 약물 관련성이 있음으로 분류된 두통이 매우 흔하게(7/24명, 29.2%) 발생한 점을 고려하여, 사용상의 주의사항 중 '4. 이상반응' 항에 기재 추가가 바람직함.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 가료자료 설명서에 포함하여 제출

특성	평가의견	민족적 감수성에 대한 영향
약동학적 특성 (Pharmacokinetic)	선형적 (Linear)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
약력학적 특성 (Pharmacodynamic)	완만함 (Flat)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
치료용량 범위 (Therapeutic range)	넓음 (Wide)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
대사 (Metabolism)	철은 체내에서 별도로 대사되지 않음 (No metabolism for iron)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
생체이용률 (Bioavailability)	높음 (High)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
단백결합 (Protein binding)	큼 (High)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
약물상호작용 (Drug-drug interaction)	적음 (Little)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
작용기전 (Mode of action)	전신적 (Systemic)	감수성 차이 큼 (More Likely)
오용 가능성 (Inappropriate use)	가능성 희박 (Little potential)	감수성의 차이 적음 (Less Likely)
병용투여 가능성 (Multiple co-mediciation)	가능성 높음 (High)	감수성 차이 큼 (More Likely)

(제출한 약물의 민족적 감수성 평가 설명) (상세 내용 업체 비공개 요청)

[redacted]

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 임상시험자료는 총 6건을 제출하였음. 개발사가 해외(유럽 등)에서 진행한 임상시험은 총 5건(1상 3건(철 결핍증이 있는 환자 1건, IBD 및 빈혈이 있는 성인 환자 1건, 소아 1건), 3상 2건)이며, 국내에서 가교 1상 임상시험(혈청 내 철 흡수 표지자 분석 포함) 1건이 진행됨.
  - 신청 효능·효과 및 용법·용량의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심 3상 임상시험으로 치료적 확증 임상시험 2건을 제출하였으며, 철 결핍증이 있는 휴지기 IBD(경구 제1철 제형에 실패하였거나 투여가 어려운 IBD 및 IDA) 또는 CKD(비투석 CKD와 IDA) 환자에게 이중눈가림, 무작위 배정 투여 시 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 12주 또는 16주까지의 헤모글로빈(Hb) 농도 변화량에 대하여 위약 대조군 대비 우월성을 입증하였음.
  - 안전성 통합분석과 관련하여, 위장 장애(복부팽만, 설사, 변비, 대변 변색, 복통, 오심, 구토, 복부 불편감 등)가 1% 이상의 빈도로 보고된 주요 이상반응으로, 기존 제제보다 발생빈도가 낮은 경향을 보임.
  - 해외에서 실시한 임상 1상 시험[ST10-01-101]과 유사한(주요 선정기준, 주요 평가변수 등) 디자인으로 한국인 대상 1상 가교 임상시험계획을 승인받아 실시한 가교 임상시험자료를 제출하였음. 그 결과, 1차 약동학 평가변수(혈청 철(serum iron), 트랜스페린 포화도 TSAT(Transferrin Saturation))를 포함한 주요한 약동학적 평가변수가 백인(Caucasian, ST10-01-101), 중국인(ASKC109-PK-1)에서의 약동학 결과와 유사한 양상을 보여 별도의 용량 보정 없이 해외 임상시험의 국내 적용이 가능할 것으로 사료됨.
  - 다만, 해외에서 수행한 임상시험(1상, 3상 포함)에서 두통이 흔하지 않게(1% 미만) 발생한 반면, 국내 가교 임상시험 시 약물 관련성 있음으로 분류된 두통이 매우 흔하게(7/24명, 29.2%) 발생한 점을 고려하여, 사용상의 주의사항 중 '4. 이상반응' 항에 기재 추가가 바람직함.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 미국 : ACCRUFER(ferric maltol) capsules, for oral use, 2019년 허가
- 유럽 : Feraccru 30 mg hard capsules(as ferric maltol), 2016.02.18. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 적응증 국내 기 허가품목과 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국파마	허가일	2025.11.5.
제품명	아크루퍼캡슐30밀리그램 (제이철말톨)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v3.1, 2025.11.4.
주성분 및 함량	1캡슐(414.6 mg) 중 제이철말톨 231.5 mg		
신청 효능·효과	성인에서 철 결핍증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당사항 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 정맥 투여 철분제제, 테트라사이클린, 디메르카프롤, 클로람페니콜, 메틸도파와의 약물 상호작용 · IBD 증상 악화(이 질병이 있는 환자의 경우)	일반적인 의약품 감시 활동 능동적 감시: 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 임부 및 수유부 환자에서의 사용 · 18세 미만 소아환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동 능동적 감시: 시판 후 조사	첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)