

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-05-27	접수번호	20210072906
신청구분	자료제출의약품, II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품 2. 새로운 효능군 의약품		
신청인(회사명)	한국교와기린(주)		
제품명	네폭실캡슐500mg(구연산제이철수화물)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	구연산제이철수화물		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input checked="" type="checkbox"/> 전문/일반 <input type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반	
제형/함량	1캡슐, 구연산제이철수화물500mg(제이철로서 105mg)		
신청사항	효능효과	혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 치료	
	용법용량	성인 (65세 이상 고령자 포함) 이 약은 1일 3회 식사와 함께 또는 식후 즉시 복용하여야 한다. 이 약의 초기 권장 용량은 1일 4 g이며, 규칙적으로 혈청 인산농도를 모니터링하면서 적정 혈청 인산농도에 도달할 때까지 1주간격으로 투여량을 조정한다. 이 약의 용량을 조절하는 경우에는 1 g 이내로 조절하며, 이 약의 최대 투여량은 1일 6 g이다.	
최종 허가사항	허가일자	'22.5.9	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	순환신경계약품과 의약품안전평가과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장 정희금 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장 (기시) 이서윤 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재 심사원, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

- 효능·효과

혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선

- 용법·용량

성인

이 약은 1일 3회 식사와 함께 또는 식사 직후 복용하여야 한다.

이 약의 초기 권장 용량은 1일 4 g이다. 목표 혈청 인산 농도에 도달할 때까지 혈청 인산 농도에 따라 용량을 1 g(2캡슐)씩 용량을 조절하고, 그 이후 정기적으로 모니터링해야 한다. 1주 또는 그 이상의 간격으로 투여량을 조절한다.

이 약의 최대 투여량은 1일 6 g이다.

- 사용상의 주의사항

첨부참조

- 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호가목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2022.05.09. ~ 2026.05.08.(4년)

- 재심사신청기간: 2026.05.09. ~ 2026.08.08.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 2020.12.16. 의약품등의 사전검토신청(접수번호 20200276182)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'21.05.27				-
보완요청 일자		'21.08.19.(1차) '22.04.05(2차)	'21.08.19.(1차) '22.04.05(2차)	'20.07.30.	
보완접수 일자		'22.02.15.(1차) '22.04.15.(2차)	'22.02.15.(1차) '22.04.15.(2차)	'22.02.25	
최종처리 일자	'22.05.09				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

- 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]

- 신청품목(구연산제이철수화물) 경구투여시 위장관 내 인의 흡수를 감소시켜 혈청 인 농도를 낮출 수 있음. 즉, 구연산제이철수화물에서 해리되는 3가 철 이온(ferric ion)은 위장관에서 음식의 인산염과 반응하여 불용성의 인산철 침전물을 형성하고, 대변으로 제거되어 혈청 내 인 농도를 감소시킴. 구연산염은 흡수된 이후 중탄산염으로 대사된다고 알려짐
- 비임상시험자료 : 신청품목은 제28조제2항에 근거하여 개발국(대만) 이외의 사용국이 있는 품목으로 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집(일본의약품집)에 수록된 품목으로 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음
- 약동학적 정보 : 임상약리시험이 별도로 수행되지 않았으나, 구연산제이철수화물에 포함된 3가 철 이온은 대부분이 흡수되지 않고 대변으로 배설된다고 알려짐. 3가 철 이온은 장 상피세포의 환원효소에 의해 일부가 2가 철 이온으로 환원되어 흡수될 수 있으며, 임상시험에서 이 약 투여 후 혈청 철 농도등 철 매개 변수 증가가 확인되었음(임상시험의 구연산 철 투여군에서는 일반적으로 혈청 철분, 페리틴, TSAT가 증가하고 TIBC는 감소하였음)
 - * CTD에서 구연산제이철수화물의 제조소의 합성 공정을 통해 용해도를 높여 치료효과를 증진시켰다고 기술되어 있는데, 용해도 증가로 인하여 체내 흡수율이 증가되어 철 축적에 대한 위험성을 배제할 수 없음. 위해성 관리계획을 통해 철 축적/간독성 면밀하게 모니터링 필요함
- 임상자료 : 혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환이 있는 고인산혈증(혈청 인>5.5mg/dL) 환자를 대상으로 한 원개발국(대만)에 제출된 핵심 제3상 임상시험(PNC00301)에서 위약, 구연산제이철수화물 4g, 6g 투여군으로 무작위배정하였음. 기저치 대비 8주 시점(투여 57일)에 혈청 인의 평균 감소량은 1.60mg/dL, 2.27mg/dL였으며, 위약군과 비교하여 유의한 감소를 보였음(p<0.001). 기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 혈청 페리틴(ferritin) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 351.29ng/ml와 427.57ng/ml였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 354.62ng/mL와 436.04ng/ml였음 위약군에서는 각각 393.54ng/mL, 402.43ng/ml이었음. 기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 트랜스페린 포화도(TSAT) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 26.75%와 31.90%였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 27.22%와 31.74%, 위약군에서 각각 30.22%와 25.62%였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 네폭실캡슐(구연산제이철수화물)
- 약리작용 기전 : 구연산제이철수화물은 위장관 내 인의 흡수를 감소시켜 혈청 인 농도를 낮출 수 있다. 이 약의 3가 철 이온(ferric ion)은 위장관에서 음식의 인산염과 반응하여 불용성의 인산철 침전물을 형성하고, 대변으로 제거되어 혈청 내 인 농도를 감소시킨다. 이 약의 구연산염은 흡수된 이후 중탄산염으로 대사됨

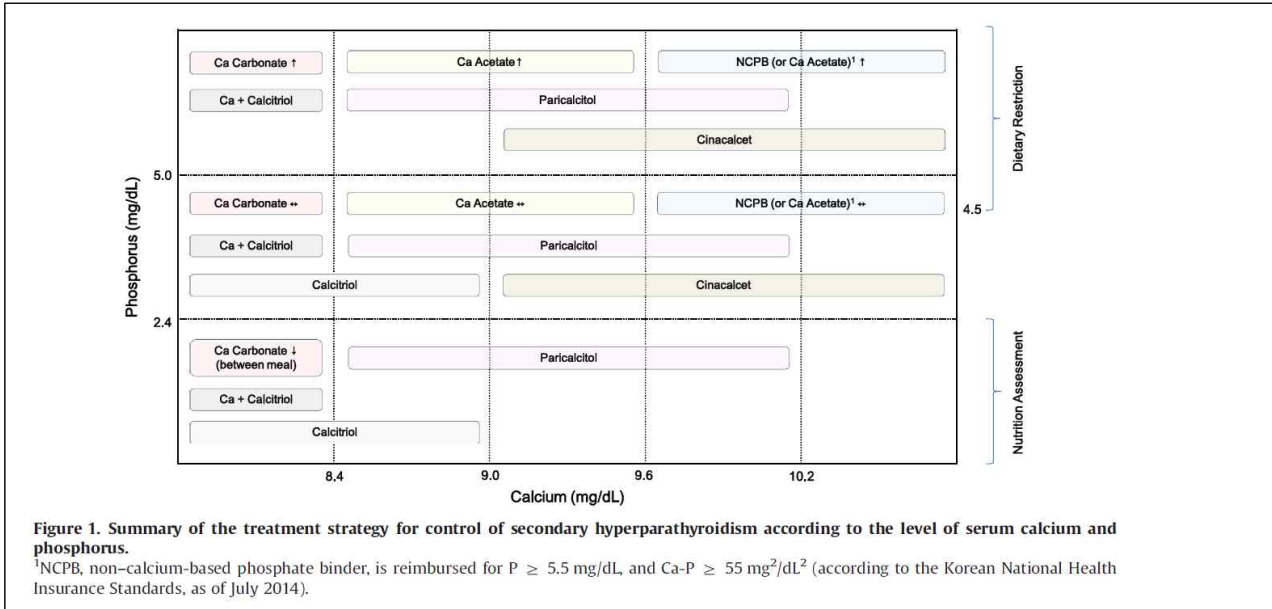
1.2. 기원 및 개발경위

- 네폭실캡슐500mg은 구연산제이철수화물을 주성분으로 하는 만성 신장질환 환자에서 혈청 인을 조절하는 약물로, 만성 신부전 (CKD) 환자의 혈청 인 수치를 감소 및 조절하기 위해 사용하는 약물임
- 이 약은 대만 Panion & BF 바이오테크 회사(Panion)에 의해 PBF1681이라는 코드로 개발되었으며, 미국에서는 Keryx Biopharmaceuticals, Inc. (Keryx)회사가 KRX-0502라는 코드명으로, 일본에서는 Japan Tobacco Inc. (JT)가 JTT-751이라는 코드명으로 공동 개발을 진행하였음
- 만성신장질환 환자에서 고인산혈증은 흔히 초래될 수 있으며, 이때 혈청 인 수치를 조절하기 위해

서는 인 결합제(phosphate binder)를 사용해야 함 구연산제이철수화물은 경구 투여 시 위장관 내의 인과 반응하여, 인산철(ferric phosphate)의 형태로 인을 침전시킴. 인산철은 불용성 물질로 대변을 통해 배설되며, 결과적으로 장관 내에서 흡수되는 인의 양 및 혈청 인 수치가 감소함

1.3. 신장 적응증 개요 및 치료법

- Management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder: Korean working group recommendations (Kidney Res Clin Pract 34(2015)4–12)
 - 혈청 인 농도의 목표 범위 : 2.4–5.0mg/dL
 - 혈청 인 농도 5.0mg/dL(이하)인 경우, 인 결합제 투여가 권장됨



- 인 결합제
 - 칼슘계 인 결합제 : Calcium carbonate(씨씨본정 등), Calcium acetate(포슬로정)
 - 비칼슘계 인 결합제 : Sevelamer carbonate(렌벨라정), lanthanum carbonate(포스레놀정)

1.4. 신장품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 8주 위약대조 임상시험에서 보고된 이상반응 : 183명을 대상으로 8주간 실시한 위약 대조 임상시험에서, 이 약 1일 4g, 6g 또는 위약 투여시 보고된 이상반응은 각각 94.7%(71/75명), 86.1%(62/72명), 위약 66.7%(24/36명)이었음. 이 약 또는 위약 투여군에서 5% 이상 발생한 이상반응은 다음과 같음

이상반응 (%)	이 약(1일 6g) (N=72)	이 약(1일 4g) (N=75)	위약 (N=36)
위장관계			
대변 변색	37.5	37.3	5.6
변비	6.9	6.7	0.0
복부 팽만	5.6	6.7	0.0
설사	4.2	8.0	5.6
복통	4.2	5.3	2.8
상복부통증	1.4	4.0	8.3
감염			
상부 호흡기 감염	19.4	26.7	5.6

비인두염	1.4	1.3	5.6
근골격계			
근육 연축	12.5	18.7	16.7
호흡기계			
기침	13.9	14.7	11.1
순환기계			
시술 관련 저혈압	12.5	8.0	11.1
단락 기능부전	1.4	1.3	5.6
피부 및 피하조직			
소양증	8.3	8.0	5.6
신경계			
어지러움	5.6	4.0	0.0
두통	1.4	5.3	11.1
순환기계			
저혈압	5.6	2.7	5.6
일반 및 투여 부위 상태			
발열	5.6	2.7	2.8

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

·2017.07.26. 수입품목허가신청(접수번호 20170129690)

·2020.12.16. 의약품등의 사전검토신청(접수번호 20200276182)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

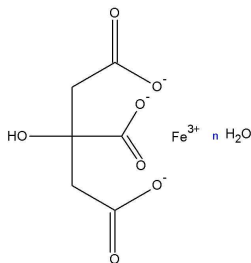
2.1.1. 일반정보

- 명칭: 구연산제이철수화물
- 일반명: Ferric citrate hydrate, pharmaceutical grade
- 분자식:

Molecular formula: $\text{FeC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}, n = 0.6 \sim 2.2^1$

Molecular weight: 244.94 g/mol (anhydrous basis)

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 구연산제이철수화물 :

<input checked="" type="checkbox"/> 정상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)			
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질							<input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험	<input checked="" type="checkbox"/> 중금속	<input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분								
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(미생물한도)	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액						
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다									

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타(점도)) 순도시험(<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	HDPE 병, PP 캡	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀폐용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 제28조 제2항에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제28조 제2항에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 대만 (변경)허가 당시 자료제출 증명서

Study number	Title
KRX-0502-101	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Ciprofloxacin
KRX-0502-102	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Digoxin
KRX-0502-103	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Glimepiride
KRX-0502-104	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Losartan
KRX-0502-105	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Diltiazem
KRX-0502-106	Drug-Drug Interaction Study of KRX-5052(Ferric Citrate) with Clopidogrel
KRX-0502-202	A 6-Week Feasibility Trial of a New formulation of KRX-0502(Ferric Citrate) in patients with ESRD
PNC00301	A Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multi-center, definitive phase III study of the effects of ferric citrate on serum phosphate in subjects with ESRD
PBB00101	A Randomized, Double-blind, placebo-controlled, Dose-ranging study of the effects of ferric citrate on serum phosphate in patients with ESRD
KRX-0502-304	A Three-period, 58-Week safety and efficacy trial of KRX-0502(ferric citrate) in patients with ESRD on dialysis
KRX-0502-305	A 4-week dose ranging and efficacy study of KRX-0502(ferric citrate) in patients with ESRD following a two-week washout period
GBA2-1	Investigation of the effect and safety of JTT-751 in hemodialysis patients
GBA4-1	Comparative study of JTT-751 in hemodialysis patients with sevelamer hydrochloride as a comparator
PBB00501	A long-term, open-label, prospective observational phase IV study to assess the safety and efficacy of Nephoxil in subjects with ESRD on dialysis
OLE-PBB00101	Long term, open-label extension use of ferric citrate in ESRD patients
KRX-0502-201	A safety and tolerability study of Zerenex(ferric citrate) in patients with ESRD
KRX-0502-307	A long-term safety extension trial of KRX-0502(ferric citrate) in patients with ESRD on Dialysis
GBA2-2	Exploratory study of high-dose JTT-751 in hemodialysis patients
GBA4-3	Clinical study in peritoneal dialysis patients
GBA4-5	Investigation of long-term safety and efficacy of JTT-751 in hemodialysis patients
GBA4-6	Investigation on long-term safety and efficacy of JTT-751 in hemodialysis patients
ISS	Integrated summary of safety
ISE	Integrated summary of efficacy
GBA4-4	Investigation on the efficacy and safety of JTT-751 in patients with CKD not on Dialysis
GBA4-7	Investigation on the safety and efficacy of JTT-751 in patients with CKD not on dialysis(Extension study)
UM-1	An Open-label, Crossover Study of a New Phosphate-binding agent in hemodialysis patients: ferric citrate
UM-2	An efficacy study of a New phosphate-binding agent for ESRD patients: ferric citrate
KRX-0502-101	Drug-Drug Interaction study of KRX-0502(Ferric citrate) with Ciprofloxacin

6.2. 임상시험자료집 개요

Table 2: Description of Clinical Efficacy Studies

Study No., Phase, Sites, Country	Study Design Treatment Duration	Primary Efficacy Endpoint	Study Population	Dosage Form, Treatment: Dose	No. Randomized
Core Studies (Adequate and well-controlled Studies)					
Study PNC00301 (pivotal with TFDA) Phase 3 5 in Taiwan	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	Change in serum phosphorus from baseline to the end of treatment (Day 56).	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral capsules	75
	2 week washout, 56 days of treatment			Fixed dose ferric citrate: 4 g/day	
				6 g/day Placebo	
Study 304 (under SPA with US FDA) Phase 3 58 in US 2 in Israel	3-period, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, then Placebo-controlled study	Change in serum phosphorus from Week 52-baseline Week 56 Pre-defined secondary endpoints, in a statistical hierarchy: 1) Change in ferritin vs active control 2) Change in TSAT vs active control 3) Cumulative IV iron use vs active control 4) Cumulative ESA use vs active control	Subjects with CKD on hemodialysis or peritoneal dialysis	Oral tablets	292
	2-week Washout Period, 56 weeks of treatment (52-week Safety Assessment Period with subjects on ferric citrate re-randomized to a 4-week EAP following the Safety Assessment Period)			<u>Safety Assessment Period:</u> Ferric citrate: 6 g starting dose titrated within the dose range of 0 to 12 g to achieve target serum phosphorus of 3.5 to 5.5 mg/dL	
				<u>EAP</u> Ferric citrate: Starting with last dose in Safety Assessment Period, titrated within the dose range of 0 to 12 g to achieve target serum phosphorus of 3.5 to 5.5 mg/dL	
Study 305 (under SPA with US FDA) Phase 3 15 in US	Multicenter, randomized, open-label, fixed dose, dose-ranging	Change in serum phosphorus from baseline to the end of treatment (Day 28), assessed by dose-response (linear regression) analysis	Subjects with CKD on dialysis	Oral tablets	51
	2-week washout, 28 days of treatment			Fixed dose ferric citrate: 1 g/day	
				6 g/day 8 g/day	
Study PBB00101 Phase 2	Randomized, double-blind, Placebo-controlled, fixed dose, dose-ranging	Change in serum phosphorus	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral capsules Fixed dose ferric citrate: 2 g/day	33
Long-term Studies					
Study PBB00501 Phase 4 9 in Taiwan	Uncontrolled, open-label, long-term administration study	Change in serum phosphorus	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral capsules	202
	52 weeks			Ferric citrate Subjects were started at a dose of either 3 g/day or 4.5 g/day of ferric citrate, titrated with a maximum dose of 12 g/day to maintain serum phosphorus between 3.5 and 5.5 mg/dL.	
Study 307 Phase 3 35 in US	Uncontrolled, open-label, long-term extension study of Study 304 48 weeks	Change in serum phosphorus	Subjects with CKD on hemodialysis or peritoneal dialysis	Oral tablets Ferric citrate All subjects were started at a dose of 6 g/day and titrated within the dose range of 0 to 12 g/day to achieve target serum phosphorus between 3.5 and 5.5 mg/dL.	168
Supportive dialysis studies					
Study 201 Phase 2 7 in US	Multicenter, uncontrolled, open-label, exploratory 4 weeks	Change in serum phosphorus from baseline to Day 28	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral capsules ^a Ferric citrate Part 1: 4.5 g/day titrated to 11.3 g/day Part 2: 6.0 g/day titrated to 11.3 g/day	34 21
Study 202 Phase 2 3 in Israel	6-week, multicenter, uncontrolled 2-week Washout Period, 4 weeks of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 4	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral caplets Ferric citrate: 6 g/day titrated up to 12 g/day	22

Study No., Phase, Sites, Country	Study Design Treatment Duration	Primary Efficacy Endpoint	Study Population	Dosage Form, Treatment: Dose	No. Randomized
Study GBA2-1 Phase 2 35 in Japan	Randomized, double-blind, Placebo-controlled, fixed-dose, dose-ranging Up to 24 days washout, 4 weeks of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 4	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day 3 g/day 6 g/day Placebo	49 50 45 48
Study GBA2-2 Phase 2 1 in Japan	Open-label, fixed-dose Up to ~1 week washout, 14 days of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 1 and Week 2	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral tablet Ferric citrate: 7.5 g/day	10
Study GBA4-1 Phase 3 49 in Japan	Multicenter, randomized, open-label, active controlled, parallel-group Up to ~2 weeks washout, 12 weeks of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 12	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day Sevelamer HCl: 3 or 6 g/day titrated to 9 g/day	116 114
Study GBA4-3 Phase 3 17 in Japan	Multicenter, uncontrolled, open-label Up to ~4 weeks washout, 12 weeks (84 days) + extension period (40 weeks) of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 12 (and Week 52 in the extension study)	Subjects with CKD on peritoneal dialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day	56
Study GBA4-5 Phase 3 41 in Japan	Multicenter, uncontrolled, open-label, long-term administration 28 weeks	Change in serum phosphorus from baseline to Week 28	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day	235
Study GBA4-6 Phase 3 29 in Japan	Multicenter, uncontrolled, open-label, long-term administration study, 52 weeks	Change in serum phosphorus from baseline to Week 52	Subjects with CKD on hemodialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day	180
Supportive non-dialysis studies					
Study GBA4-4 Phase 3 36 in Japan	Randomized, double-blind, Placebo-controlled, comparative Up to ~4 weeks washout, 12 weeks (84 days) of treatment	Change in serum phosphorus from baseline to Week 12	Subject with CKD not on dialysis	Oral tablets Ferric citrate: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day Placebo	60 30
Study GBA4-7 Phase 3 35 in Japan	Multicenter, uncontrolled, open-label, extension study of Study GBA4-4 40 weeks (52 weeks total including prior study)	Change in serum phosphorus from baseline to Week 52 ^c	Subject with CKD not on dialysis	Oral tablets Ferric citrate-first: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day Placebo-first: 1.5 g/day titrated up to 6 g/day	11 18

^a Part 1 of the study was prior to protocol Amendment 2. Dose based on twelve 375-mg capsules/day (≈ 4.5 g/day) titrated to thirty 375-mg capsules/day (≈ 11.3 g/day). Part 2 of the study was after protocol Amendment 2 was implemented. Dose based on sixteen 375-mg capsules/day (≈ 6.0 g/day) titrated to thirty 375-mg capsules/day (≈ 11.3 g/day) (see Study 201 Protocol, Amendment 2).

^b Ten additional subjects were planned for a dose regimen group of 9 g/day. Administration to this group was not carried out due to incidence of gastrointestinal disorders in the 7.5 g/day group.

^c Study 307 was for safety assessment and did not pre-define efficacy endpoint. The serum phosphorus was included in the safety assessment parameters. CKD=chronic kidney disease; EAP=Efficacy Assessment Period; HCl=hydrochloride; SPA=Special Protocol Assessment; TSAT=transferrin saturation; US=United States

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Table 2: Summary of Key Design Features of the Adequate and Well-controlled Studies

Design Feature	Study PNC00301	Study 304	Study 305	Study PBB00101
Phase no.	3 (pivotal with TFDA)	3 (under SPA of US FDA)	3 (under SPA of US FDA)	2
Study sites, countries	5 in Taiwan	56 in US, 2 in Israel	15 in US	5 in US, 1 in Taiwan
Study design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	3-period, multicenter, open-label, randomized, active-controlled then placebo-controlled	Fixed-dose, 4-week, dose-ranging, multicenter, randomized, open-label	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, dose-ranging
Control	Placebo	Active: sevelamer carbonate, calcium acetate, or both (Study-baseline to Week 52) and placebo (Week-52-baseline to Week 56)	None	Placebo
Study population	Subjects with CKD on hemodialysis	Subjects with CKD on dialysis	Subjects with CKD on dialysis	Subjects with CKD on hemodialysis
Study duration	2-week washout, 56 days of treatment	2-week Washout Period, up to 56 weeks of treatment (52-week SP with ferric citrate subjects re-randomized to a 4-week EAP following the SP)	2-week washout, 28 days of treatment	2-week washout, 28 days of treatment
Entry criteria				
Time on dialysis	≥3 months	≥3 months	≥3 months	≥3 months
Previous phosphate binder	Stable dose of a phosphate-binding agent for at least 1 month	Calcium acetate, calcium carbonate, lanthanum carbonate, sevelamer, or any other agent serving as a phosphate binder, or any combination of these agents	Calcium acetate, sevelamer, or combination of these agents	Stable dose of a phosphate-binding agent for at least 1 month
Serum phosphorus level at Screening (mg/dL)	NCT	≥2.5 and ≤8.0	≥3.5 and ≤8.0	NCT
Serum phosphorus level after washout (mg/dL)	≥5.5 and ≤10	≥6.0	≥6.0	≥5.5 and ≤10
TSAT at Screening (%)	NCT	<50	<50	NCT
Ferritin	≤800	<1000	<1000	≤800
Concomitant therapy	Vitamin D or calcitriol were allowed, however, the use and dose were to remain constant throughout the treatment period. No medications containing Al, Ca, PO4 or Mg that interfere with PO4 or Ca absorption were allowed. No IV iron therapy or iron containing medications were allowed.	Vitamin D (and analog) and Sensipar were at the discretion of the Investigator. Calcium supplements at bedtime or 2 hours or more prior to a subject's meal/snack. IV iron therapy was allowed; the dosing was at the discretion of the Investigator. IV iron therapy was to be discontinued in patients with serum ferritin >1000 µg/L or TSAT >30%.	Vitamin D (or its analogs) and/or cinacalcet; however, the use and dose were to remain constant throughout the treatment period. Calcium supplements were permitted at the discretion of the Investigators but with food. Subjects could take calcium supplements at bedtime or 2 hours or more prior to or after eating. IV iron therapy was allowed; the dosing was at the discretion of the Investigator. IV iron therapy was to be discontinued in patients with serum ferritin >1000 µg/L or TSAT >50%.	Vitamin D or calcitriol were allowed, however, the use and dose were to remain constant throughout the treatment period. No medications containing Al, Ca, PO4 or Mg that interfere with PO4 or Ca absorption were allowed. No IV iron therapy or iron containing medications were allowed.
Dosage form Treatment: dose	Oral capsules Ferric citrate fixed dose 4 g/day 6 g/day Placebo	Oral tablets SP: Ferric citrate: 6 g titrated within the dose range of 0 to 12 g to achieve target serum phosphorus of 3.5 to 5.5 mg/dL Active control ^a	EAP: Ferric citrate: starting with last dose in SP titrated within the dose range of 0 to 12 g to achieve target serum phosphorus of 3.5 to 5.5 mg/dL Placebo	Oral capsules Ferric citrate fixed dose 2 g/day 4 g/day 6 g/day Placebo
No. randomized/ evaluated for efficacy	4 g/day: 75/72 6 g/day: 72/66 Placebo: 36/28	SP Ferric citrate : 292/281 Active control: 149/1446	EAP: Ferric citrate : 96/91 Placebo: 96-91	1g/day: 51/50 6g/day: 52/51 8g/day: 48/45 2 g/day: 33/31 4 g/day: 34/32 6 g/day: 33/32 Placebo: 16/16
Primary efficacy endpoints	Serum phosphorus change from baseline to Day 56	Serum phosphorus change from Week-52-baseline to Week 56	Serum phosphorus change from baseline to Day 28	Serum phosphorus change from baseline to Day 28
Secondary efficacy endpoints ^b	Ca x PO4 change from baseline to Day 56 Cumulative drop-out rate due to serum P > 9 mg/dL at Day 56c Change in iron parameters (including ferritin & TSAT) from baseline to Day 56	Change in ferritin from baseline to Week 52 Change in TSAT from baseline to Week 52 Cumulative IV iron administration from randomization to Week 52 Cumulative ESA administered from randomization to Week 52 Proportion of subjects with serum phosphorus n to Week 52 Change in ferritin from baseline to Day 28 Change in TSAT from baseline to Day 28 Proportion of subjects with serum phosphorus n to Week 52	Change in iron parameters (including ferritin & TSAT) from baseline to Day 28	

^a Calcium acetate or sevelamer carbonate or any combination of calcium acetate and sevelamer carbonate at the discretion of the Principal Investigator.

^b Pre-defined secondary endpoints in Study 304 and pre-specified secondary endpoints using safety population in Study PNC00301, Study 305, and PBB00101.

^c Exploratory analysis endpoint

NCT=non criterion

- 4건의 핵심임상시험의 시험결과
 - 혈청 인 수치의 변화

Table 6: Serum Phosphorus Treatment-response Relationship Analysis: Change From Baseline to End of Treatment Period, Efficacy Analysis Population

	PNC00301			Study 304		Study 305			PBB00101			
	Ferric Citrate 4 g/day	Ferric Citrate 6 g/day	Placebo	Ferric citrate	Placebo	Ferric Citrate 1 g/day	Ferric Citrate 6 g/day	Ferric Citrate 8 g/day	Ferric Citrate 2 g/day	Ferric Citrate 4 g/day	Ferric Citrate 6 g/day	Placebo
N	72	66	28	91	91	50	51	45	31	32	32	16
Mean (SD) at baseline ^a	6.96 (1.08)	6.95 (1.15)	7.37 (1.26)	5.12 (1.189)	5.44 (1.459)	7.33 (1.737)	7.56 (1.727)	7.47 (1.631)	7.2 (1.23)	7.1 (1.27)	7.3 (1.33)	7.2 (1.43)
N	66	54	12	90	68	38	44	34	31	32	32	14
Mean (SD) at end of treatment ^b	5.379 (1.453)	4.687 (1.247)	7.417 (1.888)	4.89 (1.291)	6.75 (1.595)	6.66 (1.078)	5.61 (1.545)	5.44 (1.528)	6.9 (2.22)	6.0 (1.33)	5.8 (1.76)	7.2 (1.19)
Mean (SD) change from baseline (95% CI)	-1.595 (1.385) (NC)	-2.270 (1.289) (NC)	0.075 (1.510) (NC)	-0.23 (1.256) (-2.49, -1.65) (0.01)	1.46 (1.762) (1.49, 2.11)	-0.10 (1.285) (NC)	-1.86 (1.692) (NC)	-2.13 (1.998) (NC)	-0.3 (2.09) (NC)	-1.1 (1.57) (NC)	-1.5 (1.59) (NC)	-0.1 (2.02) (NC)
Mean treatment difference (SE) ^{c,d,e} (95% CI) p-value	-1.83 (-2.7, -1.0) <0.001	-2.51 (-3.4, -1.6) <0.001		-2.07 (0.21) (-2.49, -1.65) <0.0001			-1.52 (-1.98, -1.07) <0.0001	-1.94 (-2.41, -1.46) <0.0001	-0.2 (-1.6, 1.1) 0.722	-1.1 (-2.2, 0.1) 0.0610	-1.5 (-2.6, -0.3) 0.0119	
Comparison with 6 g/day ^e	NC			NA	NA			-0.41 (-0.88, 0.06) 0.0856	NC	NC		

Sources: Study PNC00301 CSR, Table 11-6; Study 304 CSR, Table 14.2.1.2; Study 305 CSR, Table 12.1.2.3; Study PBB00101 CSR, Table 14.2.1

^a For Study 304, baseline denoted as Week-52-baseline.

^b End of treatment denoted as Day 56 for Study PNC00301, Week 56 for Study 304, Day 28 for Study 305, and Day 28 including Early Termination Visit for Study PBB00101.

^c For Study 304, LS Mean (SE) treatment differences are provided. The LS Mean treatment difference and p-value for the change in serum phosphorus is created via an MMRM model with terms for treatment group, Week-52-baseline value, weeks post-baseline, and treatment by weeks post-baseline interaction. Between-treatment differences are calculated as the LS Mean (ferric citrate) – LS Mean (Placebo).

^d For Study PNC00301 and PBB00101, ferric citrate treatment groups were separately compared with Placebo, providing mean difference of change from the Day 0 baseline, 95% CI for mean difference, and p-value for testing mean difference equal to 0.

^e For Study 305, ferric citrate (1, 6, and 8 g/day) pairwise compared with each other, providing mean difference of change from the Day 0 baseline, 95% CI for mean difference, and p-value for testing mean difference equal to 0.

6.3.2. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상자료 중 대만 허가당시 제출한 핵심 임상시험(PNC00301)에서 구연산제이철수화물 4g, 또는 6g 투여시 위약 대비 통계학적으로 유의하게 혈청 인 감소를 보였음

시험번호	고정용량			가변용량					
	PNC00301			GBA 4-1		304 (안전성 평가기)		304 (유효성 평가기)	
1일 투여량	위약	4g	6g	1.5~6g	활성약	6~12g	활성약	6~12g	위약
n수	28	75	72	115	110	281	146	91	91
평가지점	8주			12주		12주		4주	
투여 전	7.371	6.964	6.952	7.84	7.81	7.41	7.56	5.12	5.44
투여 후	7.393	5.442	4.741	5.31	5.40	5.38	5.34	4.88	7.23
변화량	0.021	-1.522	-2.211	-2.53	-2.40	-2.02	-2.22	-0.24	1.79
목표달성률%	-	-	-	61.7	60.0	60.9	63.7	71.4	20.9

6.3.3. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 위장관계 반응이었고, 제제에서 유리된 철이 흡수되어 철분 관련 매개변수 증가가 함께 확인되었음.

6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환이 있는 고인산혈증(혈청 인>5.5mg/dL) 환자를 대상으로 한 원 개발국(대만)에 제출된 핵심 제3상 임상시험(PNC00301)에서 위약, 구연산제이철수화물 4g, 6g 투여군으로 무작위배정하였음. 기저치 대비 8주 시점(투여 57일)에 혈청 인의 평균 감소량은 1.60mg/dL, 2.27mg/dL였으며, 위약군과 비교하여 유의한 감소를 보였음(p<0.001). 기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 혈청 페리틴(ferritin) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 351.29ng/ml와 427.57ng/ml였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 354.62ng/mL와 436.04ng/ml였음 위약군에서는 각각 393.54ng/mL, 402.43ng/ml이었음. 기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 트랜스페린 포화도(TSAT) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 26.75%와 31.90%였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 27.22%와 31.74%, 위약군에서 각각 30.22%와 25.62%였음
- 임상시험에서 빈번하게 나타난(5% 이상) 이상반응은 위장관계 이상반응으로 변 변색, 설사, 변비, 오심, 구토, 기침, 복통 및 고칼륨혈증이 보고되었음. 구연산제이철수화물 투여시 철분 관련 파라미터의 개선이 관찰되었으나, 철분 과다 축적으로 인한 독성은 관찰되지 않았음. 다만, 구연산 철 투여전 및 투여 중 철 관련 파라미터(serum ferritin, TSAT 등)에 대하여 정기적으로 확인이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : Auryxia Tablet 1g, Keryx Biopharmaceuticals, Inc.(2014.9.5. 허가)
- EMA : Fexeric 1g Film-coated Tablet, Keryx Biopharma UL Ltd.
(2015.9.23. 최초 허가, 2020.1.13. 품목 허가 효력 상실(유럽 미시판))
- 일본 : Riona Tablet 250mg, JT/Torii(2014.1.17. 허가)
- 대만 : Nephoxil capsule 500mg, Panion&BF Biotech Inc.
(2015.1.13. 최초 허가, 2020.04.13. 용법용량 변경허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국료와기린(주)	허가일	'22.5.9
제품명	네폭실캡슐500mg(구연산제이철수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	<위해성 관리계획 (KKKR-RMP-NPX v1.5, 2022.05.03.)>
주성분 및 함량	1캡슐 중 구연산제이철수화물 500mg		
효능·효과	혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 고인산혈증 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 위장관 출혈 및 염증	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
- 저인산혈증	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사) 관찰연구	
- 병용 투여된 시프로플록사신/ 독시사이클린의 치료 효과 감소	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사)	
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 철 침착/간독성	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사) 관찰연구	첨부문서
- 알루미늄 함유 의약품과 구연산의 상호작용으로 인한 고알루미늄혈증 - 소아에서 과량투여로 인한 손상 가능성	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사)	
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에서의 안전성 - 소아(18세 이하의 소아 및 청소년)에서의 안전성 - 생식에 대한 영향 - 75세 고령 환자에서의 안전성	일반적인 감시활동 추가 약물 감시활동: 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

철 함유제제는 6세 이하의 어린이가 사고로 과량 복용하였을 경우 중독성 사망을 일으킬 수 있으므로, 어린이의 손에 닿지 않도록 보관한다. 만약 어린이가 사고로 과량 복용하였을 경우, 즉시 의사나 응급센터에 연락한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 저인산혈증 환자
- 3) 철 대사 이상 또는 철 과잉증 환자(예, 혈색소증)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈청 페리틴 및 트랜스페린 포화도 등으로 부터 철 과잉증이 의심되는 환자
철 과잉증이 의심되는 환자는 전반적인 상태를 평가하여 신중히 투여한다. 철 과잉 증상이 관찰되는 경우 철분 제제 투여를 중단한다.
- 2) 소화성 궤양, 위장관 출혈, 염증성 장 질환 등의 위장 질환이 있는 환자(임상시험에서 투여 경험이 없으므로, 안전성이 확립되어 있지 않다.)
- 3) 만성 C형 간염 등의 간염 환자(질환을 악화시킬 우려가 있다.)
- 4) 발작성 야간 혈색소 뇨증 환자(용혈을 유발하여 질환을 악화시킬 우려가 있다.)
- 5) 다른 철 함유 제제 투여 중인 환자 (철 과잉증을 일으킬 수 있다)
- 6) 이 약은 황색4호(타르트트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

임상시험에서 이 약에서 보고된 이상반응은 대부분 경증에서 중등도의 위장관계 불편감이었으며, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 대변 변색이었고, 변비, 복부 팽만, 설사 및 복통 등의 순으로 보고되었다.

183명을 대상으로 8주간 실시한 위약 대조 임상시험에서, 이 약 1일 4g, 6g 또는 위약 투여시 보고된 이상반응은 각각 94.7%(71/75명), 86.1%(62/72명), 위약 66.7%(24/36명)이었다. 이 약 또는 위약 투여군에서 5% 이상 발생한 이상반응은 다음과 같다.

이상반응 (%)	이 약(1일 6 g) (N=72)	이 약(1일 4 g) (N=75)	위약 (N=36)
위장관계			
대변 변색	37.5	37.3	5.6
변비	6.9	6.7	0.0
복부 팽만	5.6	6.7	0.0
설사	4.2	8.0	5.6
복통	4.2	5.3	2.8
상복부통증	1.4	4.0	8.3
감염			
상부 호흡기 감염	19.4	26.7	5.6
비인두염	1.4	1.3	5.6

근골격계			
근육 연축	12.5	18.7	16.7
호흡기계			
기침	13.9	14.7	11.1
순환기계			
시술 관련 저혈압	12.5	8.0	11.1
단락 기능부전	1.4	1.3	5.6
피부 및 피하조직			
소양증	8.3	8.0	5.6
신경계			
어지러움	5.6	4.0	0.0
두통	1.4	5.3	11.1
순환기계			
저혈압	5.6	2.7	5.6
일반 및 투여 부위 상태			
발열	5.6	2.7	2.8

임상시험에서 이 약 1일 4g, 6g 또는 위약 투여시 보고된 약물이상반응은 각각 49.3%(37/75명), 50.0%(36/72명), 19.4%(7/36명)이었다. 보고된 약물이상반응은 다음과 같다.

이상반응 (%)	이 약(1일 6 g) (N=72)	이 약(1일 4 g) (N=75)	위약 (N=36)
위장관계			
대변 변색	37.5	37.3	5.6
설사	4.2	6.7	5.6
복부 팽만	1.4	2.7	0.0
변비	1.4	2.7	0.0
대사 및 영양계			
저인산혈증	2.8	0.0	0.0

202명을 대상으로 한 52주 연구에서 흔하고(발생률 >1%) 이 약과 관련이 있는 것으로 의심되는 이상반응은 대변 변색(41.1%), 설사(10.4%), 변비(7.9%), 복부팽만(4.0%), 복통(4.0%), 고페리틴 혈증(4.0%), 소양증(3.0%), 붉은 변(2.5%), 상복부 통증(1.5%)이었다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 혈중 인의 배설을 촉진하는 약물이 아니기 때문에, 식이 요법 등에 의한 인 섭취 제한을 고려해야 한다.
- 2) 알루미늄 함유 제제와 같이 투여해서는 안 된다 (구연산염과 병용 시 알루미늄의 흡수가 촉진되었다는 보고가 있다).
- 3) 이 약은 비칼슘계 인결합제이므로, 특히 저칼슘혈증이 있는 말기 신장질환자에서 혈청 칼슘 농도를 정기적으로 모니터링 해야 한다.
- 4) 알부민, 칼슘, 인, 철, PTH, 총 혈청 페리틴, 총 철 결합능(TIBC) 및 간 기능 검사(GOT/GPT)등 혈액학 검사 및 생화학검사를 매달 모니터링한다.
- 5) 이 약의 성분 중 철이 일부 흡수될 수 있으므로, 혈청 페리틴, 트랜스페린 포화도 등을 정기적으로 측정하고 철 과잉에 주의해야 한다.
또한 헤모글로빈 등을 정기적으로 측정하고, 특히 적혈구 조혈 자극 인자 제제와 병용하는 경우에는 과잉 조혈에 주의 한다

- 6) 저인산혈증이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 7) 다른 경구용 철분제제와 같이 이 약 투약에 의해 대변 변색(흑색)이 나타날 수 있다.

6. 상호작용

이 약과 병용투여할 수 있는 경구용 의약품	
암로디핀 아스피린 아토르바스타틴 칼시트리올 클로피도그렐 디곡신 딜티아젠펜 도세칼시페롤 에달라프릴 플루마스타틴 글리메피리드 레보플록사신 로사르탄	메토프롤롤 프라바스타틴 프로파리놀롤 시타글립틴 와파린
이 약과 투여 간격을 두고 투여해야 하는 경구용 의약품	
	권장 투여 방법
독시사이클린	이 약 투여 최소 1시간 전에 투여
시프로플록사신	이 약 투여 전 또는 후로 최소 2시간 간격을 두고 투여

위의 표에 나열되지 않은 경구용 의약품의 경우 이 약과 약물 상호작용에 대한 자료는 없다. 해당 약물의 생체이용률 감소로 인해 안전성 및 유효성에 의미 있는 영향이 나타나는 약물의 경우, 두 약물의 투여 시기 분리를 고려한다. 두 약물의 투여 간격은 병용투여하는 약물의 최고 혈중농도 도달시간 및 약물의 방출 특성(속방 또는 지연 방출)과 같은 흡수 특성을 고려해야 한다. 병용투여하는 약물이 치료영역이 좁은 경우 약물의 혈중 농도 및 임상적 반응 모니터링을 고려한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에 대한 이 약의 적절한 임상시험 자료는 없다. 그러므로 이 약을 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단하는 경우에만 투여해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

구연산제이철수화물은 위장관 내 인의 흡수를 감소시켜 혈청 인 농도를 낮출 수 있다. 이 약의 3가 철 이온(ferric ion)은 위장관에서 음식의 인산염과 반응하여 불용성의 인산철 침전물을 형성하고, 대변으로 제거되어 혈청 내 인 농도를 감소시킨다. 이 약의 구연산염은 흡수된 이후 중탄산염으로 대사된다.

2) 약동학적 정보

구연산제이철수화물에 포함된 3가철 이온은 대부분이 흡수되지 않고 대변으로 배설된다. 3가 철 이온은 장상피세포의 환원효소에 의해 일부가 2가 철 이온으로 환원되어 흡수된다.

임상시험에서, 이 약 투여 후 혈청 철 농도등 철 매개 변수 증가가 확인되었다.

3) 임상시험 정보

8주간 진행된 3상 위약 대조군 임상시험에서, 혈액 투석을 받고 있는 만성 신장 질환이 있는 고인산혈증(혈청 인 > 5.5mg/dL) 환자 183명에게 이 약 1일 4g, 6g 투여군 또는 위약군으로 무작위 배정했다. 이 약 4g, 6g 투여군에서 투여 첫 주에 혈청 인이 유의하게 감소되었다. 투여 57일 시점에 이 약 4g 또는 6g 투여군에서 혈청 인의 평균 감소량은 각각 1.60mg/dL, 2.27mg/dL였으며, 위약군과 비교하여 유의한 감소를 보였다(p<0.001).

기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 혈청 페리틴(ferritin) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 351.29ng/ml와 427.57ng/ml였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 354.62ng/mL와 436.04ng/ml였다. 위약군에서는 각각 393.54ng/mL, 402.43ng/ml이었다. 기저치 및 치료 종료시점(57일)에 평균 트랜스페린 포화도(TSAT) 수치는 이 약 1일 6g 투여군에서 각각 26.75%와 31.90%였고, 이 약 1일 4g 투여군에서 각각 27.22%와 31.74%, 위약군에서 각각 30.22%와 25.62%였다.

표1: 치료 군간 혈청 인 농도 변화

평균 혈청 인 농도(mg/dL)	이 약 1일 6g (N=66)*	이 약 1일 4g (N=72)*	위약 (N=28)
기저치 (휴약기 이후)	6.95	6.96	7.37
치료 종료시점 (57 일)	4.69	5.38	7.42
기저치로부터의 평균 변화량	-2.27	-1.60	0.08
위약군과 비교 LS mean p-값**	-2.51 <0.001	-1.83 <0.001	

* 유효성 집단은 이 약 투여 전 및 (한 번 이상) 15일 또는 이후에 혈청 인 농도 측정이 누락되지 않은 모든 안전성 평가 집단으로 구성되었다.

** ANCOVA 이용한 분석

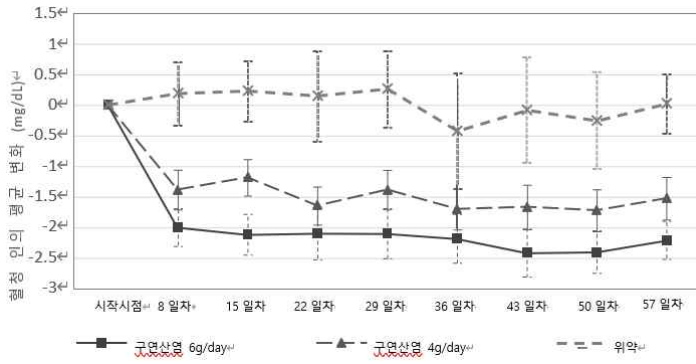


그림 1: 8주간 혈청 인 평균 변화량

4) 독성시험 정보

개를 대상으로 한 장기 반복 투여 독성 시험에서 최대 임상용량의 철로 약 5배에 해당하는 용량에서 철분 과잉 축적에 따른 간 조직 병변(만성 염증, 미세 담관의 이상증식 및 간 실질의 섬유화)이 확인되었다. 이러한 변화는 회복기 동안 회복되지 않고, 병태의 진행이 확인되었다.

끝.