

의약품 품목허가 보고서

| | | | |
|------------------------------|--|--|--|
| 접수일자 | 2017.05.12. | 접수번호 | 20170105350 |
| 신청구분 | 신약 | | |
| 신청인 (회사명) | (주)프레제니우스메디칼케어코리아 | | |
| 제품명 | 벨포르췌어블정(수크로제이철옥시수산화물) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 수크로제이철옥시수산화물(DMF 등록번호: 수539-1-ND) | | |
| 제조/수입 품목 | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반 | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |
| 제형/함량 | 이 약 1정(2577.5mg) 중 수크로제이철옥시수산화물 2500.00밀리그램(철로서 500.00mg) | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절 | |
| | 용법용량 | <p>이 약은 1일 3회 식사와 함께 씹어서 복용한다. 식이 중의 인을 최대한 흡착할 수 있도록 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 인의 섭취량을 조절하기 위한 권장 식이요법을 준수해야 하며, 물을 평소보다 많이 복용할 필요는 없다. 이 약은 그대로 삼키지 않고 반드시 씹어서 복용해야 한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 초기 투여 이 약의 권장 초기 용량은 1일 3정(철로서 1,500 mg)으로, 매 식사와 함께 1정씩 씹어서 복용한다.</p> <p>2) 유지 투여 혈청 인 수치를 정기적으로 모니터링하면서 적정 혈청 인 수치로 조절될 때까지 1일 1정(철로서 500 mg)씩 2~4 주 간격으로 증량 또는 감량한다. 임상시험에서 이 약에 반응한 환자들은 대부분 1일 3~4정(철로서 1,500~2,000 mg) 복용 시 최적의 혈청 인 수치에 도달하였으나, 실제 임상에서는 환자의 혈청 인 수치에 따라 용량을 조절한다. 약 복용을 잊은 경우에는, 다음 식사부터 1회 용량을 복용한다.</p> <p>3) 최대 유지 용량 이 약의 최대 1일 권장 용량은 6정(철로서 3,000 mg)이다.</p> <p>2. 소아 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>3. 고령자 고령자에서 별도의 용량조절은 필요하지 않다.</p> | |

| | | | |
|----------------|----------------|--|--|
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2018.03.20. | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | |
| 국외 허가현황 | | <ul style="list-style-type: none"> · FDA : Velphoro chewable tablet 500mg, Fresenius Medical Care North America(2013.11.27.) · EMA : Velphoro 500mg chewable tablets, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France(2014.8.26., 신약) · 일본 : P-TOL Chewable Tab 250, 500mg, Kissei Pharmaceuticals (2015.9.28., 신약) · 스위스: Velphoro 500mg chewable tablets, (2015.9.) | |
| 허가부서 | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 박봉서, 도희정, 오정원 |
| 심사부서 | 순환계약품과 | 심사담당자 | (안유) 서현옥, 정주연, 장정운 (기시) 박은혜, 박재현, 장정운 |
| GMP* 평가부서 | 의약품품질과 | GMP 담당자 | 안창수, 서진주, 김명호 |

* 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

혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절

○ 용법·용량

이 약은 1일 3회 식사와 함께 씹어서 복용한다. 식이 중의 인을 최대한 흡착할 수 있도록 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 인의 섭취량을 조절하기 위한 권장 식이요법을 준수해야 하며, 물을 평소보다 많이 복용할 필요는 없다. 이 약은 그대로 삼키지 않고 반드시 씹어서 복용해야 한다.

1. 성인

1) 초기 투여

이 약의 권장 초기 용량은 1일 3정(철로서 1,500 mg)으로, 매 식사와 함께 1정씩 씹어서 복용한다.

2) 유지 투여

혈청 인 수치를 정기적으로 모니터링하면서 적정 혈청 인 수치로 조절될 때까지 1일 1정(철로서 500 mg)씩 2~4 주 간격으로 증량 또는 감량한다. 임상시험에서 이 약에 반응한 환자들은 대부분 1일 3~4정(철로서 1,500~2,000 mg) 복용 시 최적의 혈청 인 수치에 도달하였으나, 실제 임상에서는 환자의 혈청 인 수치에 따라 용량을 조절한다. 약 복용을 잇은 경우에는, 다음 식사부터 1회 용량을 복용한다.

3) 최대 유지 용량

이 약의 최대 1일 권장 용량은 6정(철로서 3,000 mg)이다.

2. 소아

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3. 고령자

고령자에서 별도의 용량조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 혈색소증 환자 및 기타 철분축적장애 환자
- 3) 이 약은 백당(수크로오스)을 포함하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 백당분해효소결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 환자('4. 일반적 주의'항 참조)
- 2) 위장관 장애 환자, 복막염 또는 위장관 수술 이력이 있는 환자, 간장애 환자('4. 일반적 주의'항 참조)
- 3) 당뇨 환자(이 약 1정은 탄수화물로서 1.4g에 해당하는 백당(수크로오스)과 전분을 함유한다).

3. 이상반응

이 약의 안전성은 혈액투석 환자 778명, 복막투석 환자 57명을 대상으로 한 두 편의 임상시험을 바탕으로 평가되었고, 최대 투여기간은 55주였다. 이 약을 투여받은 환자의 약 43%의 환자가 최소 한 번 이상 이상반응을 보고하였고, 이 중 0.36%는 중대한 이상반응이었다. 약물이상반응은 대부분 위장관계 장애로, 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 설사와 대변변색(매우 흔하게)이었다. 이러한 위장관계 장애는 치료 초기에 주로 나타났으며 치료를 지속하는 동안 회복되었다. 약물이상반응의 용량 의존성은 관찰되지 않았다.

1일 0.5~6정(철로서 250~3000 mg)을 복용한 환자 835명에서 보고된 약물이상반응은 다음 표 1과 같다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의한다.; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

표 1. 이 약의 임상시험에서 보고된 약물이상반응

| 발현부위 | 이상반응 | 발현빈도 |
|------------------|-------|--------|
| 대사 및 영양계 장애 | 고칼슘혈증 | 흔하지 않게 |
| | 저칼슘혈증 | 흔하지 않게 |
| 신경계 장애 | 두통 | 흔하지 않게 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 장애 | 호흡곤란 | 흔하지 않게 |

| 발현부위 | 이상반응 | 발현빈도 |
|-----------------|-----------------|--------|
| 위장관계 장애 | 설사 ¹ | 매우 흔하게 |
| | 대변변색 | 매우 흔하게 |
| | 구역 | 흔하게 |
| | 변비 | 흔하게 |
| | 구토 | 흔하게 |
| | 소화불량 | 흔하게 |
| | 복통 | 흔하게 |
| | 고창 | 흔하게 |
| | 치아 변색 | 흔하게 |
| | 복부 팽만 | 흔하지 않게 |
| | 위염 | 흔하지 않게 |
| | 체함 | 흔하지 않게 |
| | 삼킴 곤란 | 흔하지 않게 |
| | 위식도역류증 | 흔하지 않게 |
| | 혀의 변색 | 흔하지 않게 |
| 피부 및 피하조직 장애 | 가려움증 | 흔하지 않게 |
| | 발진 | 흔하지 않게 |
| 전신 장애 및 투여부위 상태 | 비정상적 맛 | 흔하게 |
| | 피로 | 흔하지 않게 |

¹ 임상시험에서 약 11.6 %의 환자에서 설사가 나타났다. 55주간의 임상시험에서 이 약과 관련하여 나타난 설사는 대부분 일시적이었으며 치료 초기에 발생했다. 환자 중 3.1 %가 설사로 인해 치료를 중단했다.

4. 일반적주의

- 1) 신장질환환자의 미네랄-골대사질환을 관리하기 위해 이 약은 칼슘보급제, 1,25-디하이드록시 비타민 D3 또는 그 유사체, 칼슘 유사체(calcimimetics) 등의 복합적인 치료법 범주 내에서 사용되어야 한다.
- 2) 이 약은 투석을 받고 있는 성인 만성신장질환 환자의 혈청 인 수치를 조절하기 위하여 복용한다. 중증도가 낮거나 투석을 받지 않는 신장애 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.
- 3) 설사: 이 약의 안전성·유효성을 평가하기 위하여 수행된 두 편의 임상시험에서 이 약을 투여받은 835명의 환자 중 97명(11.6%)의 환자에서 설사가 보고되었고, 이 중 26명(3.1%)의 환자가 이로 인하여 시험약의 투여를 중단하였다.
- 4) 위장관 출혈: 이 약 복용시 대변변색이 매우 흔하게 보고되었으며, 이로 인하여 위장관 출혈의 시각적 확인이 어려울 수 있으므로 주의한다. 이 약은 구아이악 기반(Haemoccult) 또는 면역학적 기반(iColo Rectal and Hexagon Obti)의 대변 잠혈 검사에 영향을 미치지 않는다.
- 5) 위장관 장애 환자, 복막염 또는 위장관 수술 이력이 있는 환자, 간장애 환자: 3개월 이내에 복막염 병력이 있는 환자, 유의미한 위장관 장애 또는 간장애 환자, 주요한 위장관 수술 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약의 이상반응으로 설사를 포함한 위장관 장애가 보고되었으므로, 치료상의 이익과 위험에 대하여 신중히 평가하여 투여한다.
- 6) 이 약은 운전 및 기계사용에 영향을 미치지 않는다.

5. 상호작용

이 약은 위장관에서 거의 흡수되지 않으므로 다른 약물과 상호작용을 나타낼 가능성은 낮아 보이지만, 이 약을 치료범위가 좁은 약물과 병용투여할 때에는 병용을 시작하거나 두 약물 중 어느 하나의 용량 조절시 치료 효과 및 이상반응을 모니터링하거나 혈중 농도를 측정하도록 한다.

- 1) 철분 제제와의 상호작용이 이미 알려진 약물(알렌드론산, 독시사이클린 등)이나, 레보티록신과 같이 생체 외 시험에서 이 약과 상호작용할 가능성을 보인 약물의 경우, 이 약을 투여하기 최소 1시간 전 또는 2시간 후에 투여하여야 한다.
- 2) 생체 외 시험에서 이 약은 아스피린, 세팔렉신, 시나칼세트, 시프로플록사신, 클로피도그렐, 에날라프릴, 히드로클로로티아지드, 메트포르민, 메토프롤롤, 니페디핀, 피오글리타존, 퀴니딘과는 의미 있는 상호작용을 나타내지 않았다.
- 3) 건강한 남녀 지원자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 측정한 결과, 이 약은 로사르탄, 푸로세미드, 디곡신, 와파린, 오메프라졸의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 HMG-CoA 환원효소 저해제(아토르바스타틴, 심바스타틴 등)의 지질 저하 효과에 영향을 미치지 않았다. 또한, 이 약 투여시 비타민 D와 1,25-디하이드록시 비타민 D의 농도나, 비타민 D의 iPTH 저하 효과에도 영향을 미치지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임신한 여성에게 투여한 임상자료는 없다. 임부에게는 치료상의 이익 및 위험에 대해 신중하게 평가한 후 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.

동물시험에서 임신, 배태아 발달, 출생 전후 발달과 관련된 위험성은 관찰되지 않았다('11. 전문가를 위한 정보'항 참조).

2) 수태능

이 약을 사람에게 투여하여 수태능을 평가한 임상자료는 없다.

동물시험에서 교배 및 수태능, 수태산물에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

3) 수유부

이 약을 수유부에게 투여한 임상자료는 없다. 수유의 지속/중단과 이 약 치료에 대한 지속/중단에 대한 판단은 수유가 필요한 유아와 이 약 치료를 받는 여성에 대한 이익을 고려한 후 결정되어야 한다.

이 약에서 체내로 흡수되는 철분은 극소량이므로('11. 전문가를 위한 정보'항 참조), 철분이 유즙으로 분비될 가능성은 거의 없다고 판단된다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약의 안전성·유효성을 평가하기 위하여 수행된 두 편의 임상시험에서 65세 이상의 환자 248명(29.7%), 75세 이상의 환자 73명(8.7%)이 이 약을 투여받았고, 별도의 용량조절은 이루어지지 않았다.

9. 과량투여시 처치

과량 투여 시 표준 임상 지침에 따라 처치해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 습기를 피해 원래의 용기에 보관한다.
- 3) 용기 개봉 시 사용기간은 개봉일로부터 45일이다.

11. 전문가를 위한 정보

이 약은 다핵의 옥시수산화철(III)(pn-FeOOH), 수크로오스 및 전분 혼합물을 함유하고 있다. 이 약의 활성 물질인 옥시수산화철은 용해되지 않으나, 백당(수크로오스)과 전분은 각각 포도당과 과당, 말토오스(맥아당)와 포도당으로 분해되어 혈중으로 흡수될 수 있다. 이 약 1정에 포함된 백당과 전분은 탄수화물로서 1.4g에 해당한다.

1) 약리작용

인 결합은 위장관의 생리적 pH 범위 전반에 걸쳐 수산기 및/또는 물과 인산 이온사이의 리간드 교환에 의해 일어난다. 이 약과 인의 결합으로 인하여 식이 중의 인산의 흡수를 억제하고, 결과적으로 혈청 인 수치가 감소된다.

2) 약동학적 정보

이 약은 위장관에서 인과 결합하여 작용하므로 이 약의 치료효과는 혈중 농도와 관련이 없다.

(1) 흡수

이 약의 활성 물질인 pn-FeOOH는 불용성이므로 흡수되지 않는다. 그러나 그 분해산물인 단핵 철 분 종은 pn-FeOOH의 표면에서 유리되어 흡수될 수 있다. 사람에서의 절대 흡수율에 대한 시험은 수행되지 않았다. 랫드 및 비글견에서 전신 흡수율은 매우 낮았다(투여량의 1% 이하).

16명의 만성신장질환(Chronic Kidney Disease; 이하 CKD) 환자(투석 전 8명, 혈액투석 환자 8명)와 철분 저장량이 낮은(혈청 페리틴 <100 mcg/L) 건강한 자원자 8명에게 방사선 표지된 이 약을 2,000mg/일씩 7일간 투여하고 철분 흡수여부를 평가하였다. 투여 시작 21일째 방사선 표지된 철분의 혈중 흡수량 중간값은 건강한 시험대상자에서 0.43%(0.16~1.25%), 투석 전 CKD 환자에서 0.06%(0.008~0.44%), 혈액투석 중인 CKD 환자에서 0.02%(0~0.04%)로 측정되었다. 방사성 표지된 철분의 혈중 농도는 매우 낮았고 적혈구에 제한되어 있었다.

(2) 분포

사람에서 분포 시험은 수행되지 않았다. 랫드 및 비글견에 대한 비임상시험 결과를 고려할 때, 환자에서 철이 흡수되는 경우 간, 비장, 골수로 분포되고 적혈구에 포함되어 사용될 것으로 예상된다.

(3) 배설

랫드와 비글견에 방사선 표지된 철을 함유하는 주성분을 투여하였을 때, 방사선 표지된 철은 뇨에서는 회수되지 않고 변으로만 회수되었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 투석을 받는 CKD 환자를 대상으로 하는 1편의 치료적 확증 임상시험(PA-CL-05A/05B)이 수행되었다. 이 시험은 최대 55주의 투여기간을 갖는 공개, 무작위배정, 평행군 시험으로 유효성 평가(PA-CL-05A) 후 장기 안전성 평가(PA-CL-05B)가 이루어졌다. 유효성 평가 기간(PA-CL-05A)은 활성대조약(세벨라머탄산염) 대비 비열등성을 평가하는 파트 1(PA-CL-05A, stage 1)과 치료효과가 없는 저용량군(철로서 250mg/일) 대비 우월성을 평가하는 파

트2(PA-CL-05A, stage 2)로 구성되었다.

파트1에서 2~4주간의 휴약기를 거친 후 혈청 인 수치가 1.94 mmol/L(6mg/dL) 이상인 성인 고인산 혈증 환자 1,055명(혈액투석환자 968명, 복막투석환자 87명)이 시험군(707명) 또는 활성대조군(348명)에 무작위배정 되었다. 시험군에 배정된 환자들은 초기용량으로서 이 약을 1일 2정(철로서 1,000mg) 복용하였고, 이후 8주간의 용량적정기를 두어 2~4주 간격으로 1일 1정(철로서 500mg)씩 용량을 증량 또는 감량하였다. 12주 투여시 비열등성을 평가한 후 투여를 계속하되, 12주에서 24주까지는 용량적정이 허용되었다. 파트2는 시험군 중에서 24주 시점에 혈청 인 수치가 1.78 mmol/L (5.5mg/dL) 이하로 적절히 조절된 혈액투석 환자 93명을 대상으로 수행되었다. 이 환자들은 시험군(44명) 또는 치료 효과가 없는 저용량군(49명)으로 재무작위 배정되어 해당 용량의 시험약을 투여받았고, 27주 시점에 우월성이 평가되었다.

658명(혈액투석 환자 597명, 복막투석 환자 61명)이 27주 투여 완료 후 28주간의 연장시험(PA-CL-05B)에 참여하였고, 이 기간동안 환자들은 처음의 무작위배정군에 따라 시험약(391명) 또는 활성대조약(267명)을 투여받았다.

이 시험의 일차 유효성 평가변수인 파트2에서의 혈청 인 수치 변화량의 저용량군 대비 우월성을 입증(표 2)하였고, 파트1의 혈청 인 수치 변화량에서도 활성대조군 대비 비열등성을 입증(표 3)하였다.

표 2. PA-CL-05A 파트 2에서 베이스라인 대비 혈청 인 수치 변화량

| | 혈청 인 수치(mean(SD)) | | | |
|---------------|---|-----------|---|-----------|
| | 이 약 유지용량 투여군 (철로서 1,000~3,000mg/일) (N=44) | | 효과가 없는 저용량 투여군 (철로서 250mg/일) (N=49) | |
| | mmol/L | mg/dL | mmol/L | mg/dL |
| 24주(베이스라인) | 1.5(0.33) | 4.7(1.03) | 1.6(0.37) | 5.0(1.4) |
| 25주 | 1.5(0.30) | 4.7(0.91) | 2.0(0.46) | 6.3(1.44) |
| 26주 | 1.5(0.39) | 4.7(1.21) | 2.1(0.62) | 6.6(1.91) |
| 27주 | 1.6(0.35) | 5.0(1.07) | 2.2(0.53) | 6.8(1.63) |
| 인 농도 변화량(27주) | 0.1(0.40) | 0.3(1.22) | 0.6(0.47) | 1.8(1.47) |
| p 값 | <0.001 | | - | |

표 3. PA-CL-05A 파트 1에서 베이스라인 대비 혈청 인 수치의 변화량

| | 혈청 인 수치(mean(SD)) | | | |
|---------------|-------------------|------------|------------------|------------|
| | 시험군 (N=694) | | 활성대조군 (N=347) | |
| | mmol/L | mg/dL | mmol/L | mg/dL |
| 베이스라인 | 2.5(0.59) | 7.7(1.81) | 2.4(0.57) | 7.5(1.77) |
| 4주 | 2.0(0.55) | 6.2(1.70) | 1.8(0.48) | 5.6(1.48) |
| 8주 | 1.9(0.49) | 5.8(1.50) | 1.7(0.49) | 5.4(1.51) |
| 12주 | 1.8(0.47) | 5.7(1.44) | 1.7(0.42) | 5.3(1.29) |
| 인 농도 변화량(12주) | -0.7(0.63) | -2.0(1.94) | -0.7(0.64) | -2.1(1.97) |

혈청 인 수치의 감소는 55주간 유지되었다. 식이 중의 인 흡수 감소를 통하여 혈청 인 수치와 Ca×P 수치가 감소되었다. KDOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 권장 범위 내 혈청 인 수치에 도달한 시험대상자 비율로 정의된 반응률은 시험군과 활성대조군에서 각각 제12주에 45.3% 및 59.1%, 제52주에 51.9% 및 55.2%였다. 55주 투여시 시험군의 평균 일일 투여용량은 이 약 8,250mg(철로서 1,650mg), 세벨라머탄산염 6,960mg이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 생식발생독성시험

토끼에서 실시한 배태자 발생시험에서 이 약 1,000mg/kg/day(철로서 200mg/kg/day) 투여시 골격 변형 및 불완전한 골화가 관찰되었으나, 이는 과도한 약리작용과 관련된 것으로 간주되었다. 이 용량은 1일 최대 임상용량(철로서 3,000mg/kg/day)의 4배에 해당하는 용량이다.

(2) 발암성시험

① 암수 마우스에 이 약 1,250, 2,500, 5,000 mg/kg/day(철로서 250, 500, 1,000 mg/kg/day)을 2년간 투여하였을 때, 수컷의 모든 용량 투여군과 암컷의 고용량 투여군에서 결장과 맹장에 계실/낭포 형성과 점막의 과증식이 관찰되었으나, 이는 랫드와 비글견의 장기 투여 독성시험에서 관찰된 바와 같이 계실/낭포가 없는 종 특이적 효과로 간주되었다. 마우스에 투여된 250mg/kg/day는 60kg 성인에서 1일 최대 임상용량(철로서 3,000mg/kg/day)의 5배에 해당한다.

② 암수 랫드에 이 약 200, 750, 2,500mg/kg/day(철로서 40, 150, 500mg/kg/day)을 2년간 투여하였을 때, 수컷 고용량 투여군에서 양성 갑상선 C-세포선종이 관찰되었으나, 이는 약리학적 효과에 대한 적응 반응으로 간주되었다. 랫드에 투여된 2,500mg/kg/day는 60kg 성인에서 1일 최대 임상용량 (철로서 3,000mg/kg/day)의 10배에 해당한다.

③ 유전독성시험에서는 변이원성이나 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 습기를 피하여 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 수크로제이철옥시수산화물(DMF 등록번호: 수539-1-ND)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(6년)

○ (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항11호 및 「의약품

의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2에 따른 위해성 관리계획 대상

1. 신약
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임
 - 재심사 기간 : 2018.03.20. ~ 2024.03.19.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2024.03.20. ~ 2024.06.19.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-1616, 2018.03.20.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|-------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자 | 2017.05.12. | | | 2015.11.11.* | 2017.05.16. |
| 보완요청 일자 | | 2017.08.14. | | | 2017.08.08. |
| 보완접수 일자 | | 2018.02.09. | | | 2018.02.08. |
| 최종처리 일자 | 2018.03.20. | | | 2016.09.12. | 2018.03.19. |

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제55조의2에 따라 최초 품목허가 신청 당시 GMP 적합 회신(의약품품질과-538호(2016.07.13)) 결과를 준용하여 평가함.

<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(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료 번호 ^{주1)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | | | | | | | | | | |
| | | 가 | | | | 나 | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | | 나 | 다 | | | 라 | 가 | 나 | | | | | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | 가 | 나 | | | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 벨리데이션 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제출된 임상시험자료를 통하여 혈액투석 및 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자에서 인 수치 감소 효과를 입증하여 신청 효능효과 및 용법용량은 인정 가능하나, '용법용량' 중 실제 용량조절과 무관한 내용은 '사용상의 주의사항'으로 이동하였다.
- 위장관계 이상반응으로 설사와 대변변색이 빈번하게 보고되었고, 발생빈도가 높은 설사가 주요한 규명된 위험성으로 설정되었다.
 - 이 약 복용시 대변변색으로 인하여 위장관 출혈에 대한 육안 검사가 어려워지므로 잠재적 위해성으로 설정하고 사용상의 주의사항에 해당 내용을 추가하였다.
 - 임상시험에서 철분 축적의 증거가 확인되지는 않았으나, 이 약의 분해산물로서 철이 유리될 가능성을 배제할 수 없어 잠재적 철분 축적을 잠재적 위해성으로 설정하였다.

[약어 및 정의]

- CKD Chronic Kidney Disease
 - KDIGO Kidney Disease Improving Gloal Outcomes
 - KDOQI Kdiney Disease Outcomes Quality Initiative
 - Kt/V 투석 적절도*
- * 요소의 체내 분포율에 대한 요소 청소율과 시간의 비율로서 노폐물 제거에 대한 투석 효과 평가 지표
- HD Haemodialysis
 - PD Peritoneal dialysis
 - iPTH intact parathyroid hormone

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 벨포르추어블정(수크로제이철옥시수산화물)
- 신청사항
 - 효능효과: 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절에 사용한다. 신장질환 환자의 뼈 질환을 관리하기 위해 이 약은 칼슘 보충제, 1,25-디하이드록시 비타민 D₃ 또는 그와 유사한 약물, 칼슘유사체 등을 포함한 다중약제요법을 고려하여 투여해야 한다.
 - 용법용량
 - 1일 3회 식사와 함께 씹어서 복용. 식이 중의 인을 최대한 흡수하기 위해서는 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 함. 물을 평소보다 많이 복용할 필요는 없음. 반드시 씹어서 복용해야 하며, 이 약 전체를 그대로 삼켜서는 안 됨.
 - 초기투여: 1일 3정, 매 식사와 함께 1정씩 씹어서 복용
 - 유지투여: 목표 혈청 인 수치로 조절될 때까지 2~4주 간격을 두고 1일 1정씩 증량 또는 감량. 대부분 1일 3~4정(철로서 1,500~2,000mg) 복용시 최적 혈청 인 수치에 도달하나, 실제 임상에서는 환자의 혈청 인 수치에 따라 용량 조절.
 - 최대 권장용량은 1일 6정(철로서 3,000mg)

- 고령자 : 용량 조절 불필요
- 신장애 환자: 혈액투석, 복막투석을 받고 있는 만성신질환자의 인 수치 조절을 위해 복용, 초기 신장애환자에서의 임상자료는 없음
- 간장애 환자: 임상시험에서 중증 간장애 환자는 제외되었으나, 간손상이나 간 효소 변화는 관찰된 바 없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 말기신장질환 환자에서 고인산혈증이 흔하게 발생하는 합병증이므로, 만성신장질환자의 혈청 인조절을 위한 새로운 경구용 인결합제로 개발되었다. 경구 복용 시 이 약이 위장관 중 인을 흡수하여 대변으로 배출시킴으로서 인이 혈액으로 이행하는 것을 방지한다.
- 미국 FDA에서 2013년 승인되고, 이후 유럽연합(2014.8.), 호주(2014.11.), 스위스(2015.1.), 일본(2015.11) 등에서 허가되었고, 국내 허가사항은 유럽연합의 허가사항을 바탕으로 작성되었다.

1.3. 신청 적용증 개요 및 치료법

- 고인산혈증이란 혈액 내 인이 크게 증가하는 현상으로 만성 신부전 환자에서 흔히 발생하는 대표적인 전해질 대사 장애로 투석치료와 함께 식사 요법 및 약물 요법의 병행 치료가 권장된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 철이 흡수되지 않고 배설되므로 변이 착색되어 위장관 출혈을 확인하기 어렵다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

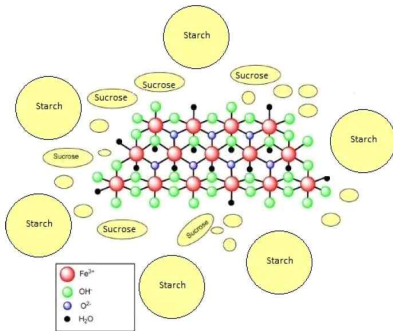
- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 수크로제이철옥시수산화물
- 일반명 : Sucroferric oxyhydroxide
- 화학명 : Mixture of iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, starches
- 분자식 : $pn\text{-FeOOH} + x\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} + y(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$
- 특성: 다핵의 옥시수산화철, 백당 및 전분을 함유한 혼합물 형태임



- 구조식 :

2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험(인결합능시험, 입자도) ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <p><i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i></p> |
|---|

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험(경도) ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <p><i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p> |
| <p>제제시험</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input 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 ■ 기타시험(인결합능시험) <p><i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p> |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|----------------------------|--------------------|---|
| 장기보존시험 | 25°C/60% RH | PE bag, metal drum | 설정 기준 내 적합함 |
| | 30°C/75%RH (zone IV 조건) | | 48개월 시점에서 1 배치의 백당 기준이 벗어남.(기준 26-32%, 결과: 25%) |
| 가속시험 | 40°C/75% RH | PE bag, metal drum | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함 |

<가혹시험>

| | 시험조건 | 결과 |
|----|--|--------------------------------------|
| 고체 | 12백만 lux 시간 (백색광선) | 유의적인 변화 없음 |
| | 100°C (3일) | 수크로오스의 분해가 보이고 이에 따라 유리철이 0.6%으로 증가함 |
| | 40°C/75%RH (30일) | 유의적 변화 없음 |
| 액체 | 4% H ₂ O ₂ (2시간) | 유리철이 0.4%로 증가함 |
| | 1N HCl (2시간) | 거의 대부분의 철이 유리됨 |
| | 1N NaOH (2시간) | 유리철이 2.5%으로 증가함 |

3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---------|------------------------|----------------|---------------------------------------|
| 장기보존시험 | 25°C/60% RH | HDPE | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함 |
| 가속시험 | 40°C/75% RH | | |
| 장기보존시험 | 25°C/60% RH | 블리스터 (Al foil) | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함 |
| 가속시험 | 40°C/75% RH | | |
| 사용중 안정성 | 25°C/60% RH | HDPE | 기준 내 적합함 |
| | 30°C/75% RH | | 흡습성으로 인해 원래용기에 밀폐하여 보관할 것 주의사항에 추가 필요 |
| 광안정성 | 6000 Wh/m ² | 직접노출 | 빛에 민감하지 않음 |

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

○ 외국의 사용기간 현황

- 1) 유럽: 제조일로부터 36개월(개봉 후 45일), 습기를 피하여 원래 용기에 보관
- 2) 미국: 25°C보관, 습기를 피하기 위하여 원래 용기에 마개를 막아 보관(30개월로 허가받음)
- 3) 호주: 30°C이하 보관, 제조일로부터 36개월(HDPE)
- 4) 일본: 실온보관, 제조일로부터 36개월(PTP)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 장기 36개월의 안정성 결과를 토대로 신청한 36개월의 사용기간이 타당함
- 사용 중 안정성 시험 결과에 따라 저장방법에 '습기를 피하여 보관'할 것 명시필요

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

| Type of Study | Species/Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses ⁽¹⁾ (mg/kg/day) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location |
|--|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------------|-----------|
| | | | | | | | | Section |
| Single-dose toxicity | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (gavage) | Single dose | 5,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR073/043299 | 4.2.3.1 |
| Repeat-dose toxicity | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 2 weeks | 25,000, 50,000, 100,000 ppm | No | Huntingdon Life Sciences | VFR074/040128 | 4.2.3.2 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 4 weeks | 500, 1,000, 2,500, 4,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR075/043582 ⁽²⁾ | 4.2.3.2 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 4 weeks | 1,000, 4,000 ⁽³⁾ | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0117 | 4.2.3.2 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 13 weeks | 300, 1,000, 3,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR087/063191 | 4.2.3.2 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 26 weeks | 200, 750, 2,500 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR096/072989 | 4.2.3.2 |
| | Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 2 weeks | 2,000 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR077/040138 | 4.2.3.2 |
| | Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 4 weeks | 500, 1,000, 2,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR084/052005 | 4.2.3.2 |
| | Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 4 weeks | 2,000(2) | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0109 | 4.2.3.2 |
| Genotoxicity – in vitro | Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 13 weeks | 500, 1,000, 2,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR088/063392 | 4.2.3.2 |
| | Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 26 or 39 weeks | 200, 600, 2,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR097/072839 | 4.2.3.2 |
| | Bacterial reverse mutation assay | In vitro | N/A | 5–5,000 µg/plate | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR078/043254 | 4.2.3.3.1 |
| | Bacterial reverse mutation assay | In vitro | N/A | 5–5,000 µg/plate(3) | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0119 | 4.2.3.3.1 |
| | CHL cells chromosome aberration | In vitro | N/A | 312.5–5,000 µg/mL | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR080/043356 | 4.2.3.3.1 |
| Genotoxicity – in vivo comet assay | CHL cells chromosome aberration | In vitro | N/A | 1,250–5,000 µg/mL(2) | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0121 | 4.2.3.3.1 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (gavage) | 2 days | 1,000, 4,000 | Yes | Covance Laboratories | 225/4 | 4.2.3.3.2 |
| Genotoxicity – in vivo micronucleus assay(3) | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (gavage) | 2 days | 1,000, 4,000 | Yes | Covance Laboratories | 225/6 | 4.2.3.3.2 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 4 or 24 weeks | 200, 750, 2,500 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR096/072989 | 4.2.3.2 |
| Carcinogenicity | Mouse/CD-1 | Oral (diet) | 101 weeks (M) 104 weeks (F) | 1,250, 2,500, 5,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0115 | 4.2.3.4.1 |
| | Rat/ CrI:CD (SD) | Oral (diet) | 103 weeks (M) 99 weeks (F) | 200, 750, 2,500 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0104 | 4.2.3.4.1 |
| Carcinogenicity range-finding ⁽²⁾ | Mouse/ CD-1 | Oral (diet) | 2 weeks | 25,000, 50,000, 100,000 ppm | No | Huntingdon Life Sciences | VFR0103/070012 ⁽³⁾ | 4.2.3.4.2 |
| | Mouse/ CD-1 | Oral (diet) | 13 weeks | 2,500, 5,000, 10,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0105/072193 | 4.2.3.4.2 |

| Reproductive and developmental toxicity – fertility and early embryonic development | Rat/ Crl:CD (SD) | Oral (gavage) | 4 (M) or 2 (F) weeks prior to mating; during mating and up to Day 7 of gestation | 500, 1,400, 4,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR098/064305 | 4.2.3.5.1 |
|---|---|-----------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Reproductive and developmental toxicity – embryo-foetal development | Rat/ Crl:CD (SD) (non-pregnant) | Oral (gavage) | 2 weeks | 1,000, 2,000, 4,000 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR090/060057 | 4.2.3.5.2 |
| | Rat/ Crl:CD (SD) | Oral (gavage) | Days 6 to 17 gestation | 1,000, 2,000, 4,000 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR091/060091 | 4.2.3.5.2 |
| | Rat/ Crl:CD (SD) | Oral (gavage) | Days 6 to 17 gestation | 500, 1,400, 4,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR095/063605 | 4.2.3.5.2 |
| Type of Study | Species/ Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Doses ⁽¹⁾ (mg/kg/day) | GLP Compliance | Testing Facility | Study Number | Location Section |
| | Rabbit/New Zealand White (non-pregnant) | Oral (gavage) | Up to 2 weeks | 1,000, 1,500, 2,000 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR089/060082 | 4.2.3.5.2 |
| | Rabbit/ New Zealand White | Oral (gavage) | Days 6 to 19 gestation | 300, 600, 900 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR093/060124 | 4.2.3.5.2 |
| | Rabbit/ New Zealand White | Oral (gavage) | Days 6 to 19 gestation | 250, 500, 1,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR092/064068 | 4.2.3.5.2 |
| Reproductive and developmental toxicity – pre-/post-natal development | Rat/ Crl:CD (SD) | Oral (gavage) | Day 6 of gestation to Day 10 of lactation | 2,000, 4,000 | No | Huntingdon Life Sciences | VFR0107/070152 | 4.2.3.5.3 |
| | Rat/ Crl:CD (SD) | Oral (gavage) | Day 6 of gestation to Day 20 of lactation | 500, 1,400, 4,000 | Yes | Huntingdon Life Sciences | VFR0106 | 4.2.3.5.3 |
| Other toxicity studies | None performed | | | | | | | |

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드 MTD 5g/kg 이상

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드 NOAEL 200mg/kg/day
- 비글견 NOAEL 2,000mg/kg/day

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 음성

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- NOAEL 4,000mg/kg/day

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫드 : 약리학적 영향 외의 독성은 관찰되지 않음
- 토끼 : 1,000mg/kg/day 투여시 태자의 골격이상(두개구열), 앞다리뼈의 불완전 골화, 체중 감소 관찰됨 (모체 및 태자 NOAEL 500mg/kg/day)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- F0 NOAEL 1400 mg/kg/day, F1 NAOEL 4,000 mg/kg/day

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 마우스 : 용량 상관성이 있는 맹장과 결장의 선암종(adenocarcinoma)과 과증식이 관찰
- 랫드 : 2,500mg/kg/day 투여군에서 위장관(특히 맹장과 결장) 상피세포 과형성, 다양한 기관에서 림프구 응집, 염증, 낭종 관찰

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여 독성시험에서 MTD는 확인되지 않았으며, 5g/kg까지 독성증상은 관찰되지 않음
- 반복투여시 위장관계 이상반응(갈색 변, 위장관 벽 과증식), 조직에의 철 침착 등이 관찰 (NOAEL 200mg/kg/day; 랫드)
- 유전독성시험은 모두 음성이었으나 마우스를 이용한 발암성시험에서 맹장 및 결장에서 과형성 및 종양이 관찰됨. 이는 이 약이 경구 투여 후 거의 흡수되지 않고 위장관에 높은 농도로 존재하면서 상피세포가 지속적으로 손상되고 재생되도록 하는 물리적 자극에 기인한다고 판단
- 랫드에 4,000mg/kg/day 까지 투여시 생식발생독성은 관찰되지 않았고, 토끼를 이용한 배태자 발생독성시험에서 1,000mg/kg/day 투여시 태자의 골격이상이 관찰됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

| Organ Systems Evaluated | Species/ Strain | Method of Administration | Doses | Gender and No. per Group | Noteworthy Findings | GLP Compliance | Study Number |
|--|-------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|-------------------|---------------------|
| In vitro phosphate binding | In vitro | Incubation with phosphate buffer | 241 mg PA21-2:10 mL phosphate buffer (11.14 mg P) | N/A | Ca. 40 µg P/mg PA21 bound over pH range 1.2-7.5 | No | SR-1330-01/E01 |
| In vitro phosphate binding and comparison to commercially available phosphate binders | In vitro | Incubation with phosphate buffer | 100 mg PA21-2, Renagel [®] , Fosrenol [®] , PhosLo [®] and calcium carbonate:20 mL phosphate buffer (619 mg P/L) | N/A | At pH 3.0, PA21 required to bind 1 g phosphate similar to that of Renagel and Fosrenol, much lower than PhosLo and calcium carbonate | No | TC-1118/E01 |
| Phosphate adsorption during simulated gastrointestinal tract passage | In vitro | Incubation with phosphate buffer over two pH cycles, to simulate gastrointestinal tract passage | One tablet (2.5 g PA21-2) in 500 mL 25.8 mM phosphate solution | N/A | High binding capacity at low pH, and robust binding at higher pH, if equilibrium was reached. Low iron release, except at very low pH (pH 1.5) | No | REP000122TC-EN03v.2 |
| Mode of action of phosphate binding | In vitro | Incubation with phosphate buffer over pH range of 1.0 to 8.1 | 1 g PA21-2:40 mL phosphate buffer (57 g P/L) | N/A | Data suggest that under acidic conditions, mainly iron phosphate is formed, whereas at alkaline pH, iron(III)-oxyhydroxide is the favoured chemical species | No | REP000128TC-EN03v.1 |
| Phosphate adsorption in gastrointestinal tract model | In vitro | Incubation in TIM-1 and TIM-2 | PA21/PA21-2 (1.86 g), sevelamer HCl/sevelamer carbonate (800 mg), lanthanum carbonate (500 mg) and calcium acetate (667 mg) in simulated meal | N/A | Phosphate binding of PA21/PA21-2 more pronounced under fasted-state conditions. Very poor phosphate binding by other compounds. No binding of SCFA to PA21/PA21-2. No/negligible amounts of Fe(III) reduced to Fe(II). No/slight adsorption of bile acids to PA21/PA21-2 | No | V8091 |
| Phosphate adsorption in gastrointestinal tract model | In vitro | Incubation in TIM-1 | PA21-2 (1.86 g) in simulated meal | N/A | Phosphate binding was 0.10 to 0.13 mg P/mg Fe (depending on simulated gastric pH conditions) and 0.13 mg P/mg Fe under simulated stomach and duodenum conditions | No | V9209 |
| Effect on vascular calcification in chronic renal failure | Rat/ Wistar ⁽¹⁾ | Oral (dietary) | PA21-2 at 0.5, 1.5 or 5%, calcium carbonate at 3% in diet over 4 weeks | Male/ 8-20 | Reduced vascular calcification observed at PA21 1.5 or 5%, superior effect to calcium carbonate 3%. PA21 reduced serum phosphorus and PTH levels | No | Phan 2012a |
| Effect on phosphate homeostasis and vascular calcification in chronic renal failure, compared to lanthanum carbonate and sevelamer carbonate | Rat/ Wistar ⁽¹⁾ | Oral (dietary) | PA21-2 at 5%, lanthanum carbonate at 2%, sevelamer carbonate at 1.5% (formulated product) in diet over 4 weeks | Male/ 6-22 | All 3 drugs reduced serum and urinary phosphorus, with only PA21 reducing serum phosphorus to control levels. PTH was reduced by all 3 drugs to a similar degree. All 3 drugs reduced vascular calcification, with PA21 being more effective than lanthanum carbonate in the superior thoracic aorta | No | Phan 2012b |

| Organ Systems Evaluated | Species/Strain | Method of Administration | Doses | Gender and No. per Group | Noteworthy Findings | GLP Compliance | Study Number |
|--|-----------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---|----------------|---------------|
| Effects on mineral and bone metabolism | Rat/Sprague Dawley ⁽¹⁾ | Oral (dietary) | PA21-2, aluminium hydroxide, calcium acetate, lanthanum carbonate or sevelamer carbonate at 600 mg/kg/day over 4 weeks | Male/8 | PA21 had equivalent effect on urinary phosphorus as other phosphate binders. PA21 did not induce defective bone mineralisation in rats with renal insufficiency. PA21 induced higher bone formation rate/osteoblast compared to other phosphate binders, associated with higher bone volume and trabecular thickness. | No | Malluche 2010 |
| Effects of PA21 compared to lanthanum carbonate and sevelamer carbonate on bone abnormalities in a rat model of CRF ⁽²⁾ | Rat/Wistar ⁽¹⁾ | Oral (dietary) | PA21-2 at 5%, lanthanum carbonate at 2%, sevelamer carbonate at 1.5% (formulated product) in diet over 4 weeks | Male/6-22 | Elevated bone turnover observed in CRF rats was corrected by PA21 and lanthanum carbonate. No iron deposits noted in bone samples. | No | Malluche 2012 |

1 Rats fed adenine/high phosphate diet to induce chronic renal failure.

2 Study comprised histological and histomorphometric analysis of femoral bone samples derived from study of Phan 2012b (Table 2.6.3.2).

Notes: CRF = Chronic renal failure; GLP = Good Laboratory Practice.

| Organ Systems Evaluated | Species/Strain | Method of Administration | Doses ⁽¹⁾ (mg/kg) | Gender and No. per Group | Noteworthy Findings | GLP Compliance | Study Number |
|-------------------------|----------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|---|----------------|---------------|
| Respiratory | Rat/CD | Oral (gavage) | 1,250, 2,500, 5,000 | 8 males | No effects on respiration rate, tidal or minute volume | Yes | VFR081/052332 |
| CNS | Rat/CD | Oral (gavage) | 1,250, 2,500, 5,000 | 4 males | No effects on behaviour, locomotor activity or body temperature | Yes | VFR082/052395 |
| GI tract transit time | Rat/CD | Oral (gavage) | 1,250, 2,500, 5,000 | 10 males | No relevant effects on charcoal propulsion | Yes | VFR085/052415 |
| Cardiovascular | Dog/Beagle | Oral (capsule) | 250, 500, 1,000 | 2 males/ 2 females | No effects on blood pressure, heart rate/rhythm or ECG morphology/intervals | Yes | VFR083/043639 |

1 Single dose unless specified otherwise.

Notes: CNS = Central nervous system; ECG = Electrocardiogram; GI = Gastrointestinal; GLP = Good Laboratory Practice.

| Section | Test System | Method of Administration | Testing Facility | GLP Compliance | Study Number | Location |
|---|---|--------------------------|----------------------------|----------------|---------------------|----------|
| | | | | | | Section |
| Absorption | Mice | Oral (gavage) | Vifor (International) Inc. | No | SR-1039/E01 | 4.2.2.2 |
| | Rats | Oral (gavage) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR076/052010 | 4.2.2.2 |
| | Dogs | Oral (capsule) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR079/043552 | 4.2.2.2 |
| Distribution | Rats | Oral (gavage) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR076/052010 | 4.2.2.2 |
| | Dogs | Oral (capsule) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR079/043552 | 4.2.2.2 |
| Metabolism | Enzymatic degradation and iron release | In vitro ⁽¹⁾ | Vifor (International) Inc. | No | REP000150TC-EN03v.1 | 4.2.2.4 |
| Excretion | Rats | Oral (gavage) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR076/052010 | 4.2.2.2 |
| | Dogs | Oral (capsule) | Huntingdon Life Sciences | Yes | VFR079/043552 | 4.2.2.2 |
| Pharmacokinetic drug interactions | Mice | Oral (gavage) | Vifor (International) Inc. | No | SR-1039/E01 | 4.2.2.2 |
| | Rats | Oral (diet) | CXR Biosciences | No | CXR0672 | 4.2.2.6 |
| Other | | | | | | |
| Iron release under GI tract conditions | Artificial gastric juice/simulated intestinal fluid | In vitro | Vifor (International) Inc. | No | TC-1026/E01 | 4.2.2.7 |
| Iron release at pH 1.2 | Artificial gastric juice | In vitro ⁽¹⁾ | Vifor (International) Inc. | No | TC-1094/E01 | 4.2.2.7 |
| Phosphate adsorption and iron release during simulated GI tract transit | Phosphate solutions at various pH | In vitro ⁽²⁾ | Vifor (International) Inc. | No | REP000122TC-EN03v.2 | 4.2.1.1 |

5.2. 효력시험

1) 생체 외(in vitro) 시험

- 낮은 pH에서 높은 인 결합능을 나타냈으며, 높은 pH에서도 평형에 도달했음에도 불구하고 상당한 인 결합능을 나타냄[REP000122TC]

2) 생체 외(ex vivo) 시험

- 생체외 GI transit 모델(TIM)을 이용하여 절식 및 식이조건에서 인결합 효과를 평가하였을 때, 절식 및 식이조건 모두에서 시판중인 인 결합제(세벨라머, 탄산란탄, 탄산칼슘)에 비하여 인 결합능이 높았으며, Fe^{3+} 가 Fe^{2+} 로 변환되는 양은 미미하였음[V8091].
- 생체외 GI transit 모델(TIM-1)을 이용하여 PA21-2의 인 결합능을 평가하였을 때, 철 1mg 당 결합하는 인은 0.13mg이었음[V9209].

3) 생체 내(in vivo) 시험

- 만성신질환 랫드모델을 이용하여 PA21 0.5, 1.5, 5%와 탄산칼슘 3%, 위약을 투여하였을 때, PA21 5% 투여군 및 탄산칼슘 투여군은 non-CRF 랫드군과 유사한 수준까지 혈청 인 농도가 낮아짐[Phan 2012a].
- PA21 투여시 인의 변 배설 비율이 증가하였고(44%→70%), 혈관석회화 비율이 감소됨[Phan 2012b].
- 식이성 아데닌 투여로 유도된 신부전 랫드 모델에서 허가된 인 결합제와 PA21를 4주 투여시 미네랄 및 골대사에 미치는 영향을 평가하였을 때, PA21은 뼈의 무기질 침착에 영향을 주지 않았음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 호흡기계, 중추신경계, 위장관계에 미치는 영향은 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- ^{59}Fe 라벨된 PA21를 경구 투여시 생체이용률은 매우 낮음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 분포시험에서 168시간까지 위장 내용물 외에 다른 조직에서는 거의 방사능이 감지되지 않았으나, 고용량의 장기 반복투여독성시험에서 흡수된 Fe는 혈액, 간, 비장, 골수, 위장관 벽에 존재함

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- in vitro 시험에서 철 유리량은 낮고 소화효소로 인하여 전분 및 백당이 글루코오스와 포도당, 말토오스로 전환됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 경구투여된 철은 모든 종에서 48시간 이내에 변으로 배설되었으며, 담관삼입 랫드에게 경구투여시 철의 담즙 배설이나 장간막 순환은 나타나지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro, ex vivo, in vivo 시험에서 이 약의 인 결합능이 확인됨
- in vitro 및 ex vivo 시험에서 시판 중인 인 결합제(세벨라머, 탄산란탄, 탄산칼슘)와 인 결합능을

비교하였을 때, PA21의 in vitro 결합능은 탄산란탄과 비슷하였고 ex vivo 시험에서의 결합능은 시판 중인 인 결합제보다 높았다(철 1mg 당 0.13mg의 인과 결합)

- 만성신질환 랫드에서 PA21 5% 투여시 혈청 인 농도가 정상 수치로 감소함
- 안전성 약리 시험에서 순환계, 호흡계, 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않음
- 경구투여시 모든 종에서 철 흡수율은 낮았음
- 다른 약물과 흡착하여 흡수에 영향을 고려하여 실시한 in vitro 약물상호작용시험에서 푸로세미드, 로사르탄, 독시사이클린, 알렌드로네이트, 레보티록신과의 흡착이 확인됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 제출자료 증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 총 9건(임상약리시험자료 7건, 안전성유효성 입증자료 2건)
 - 약물동태 및 내약성 연구 2편
 - 약물상호작용 5편
 - 치료적 탐색 임상시험(용량설정시험) 1편
 - 치료적 확증 임상시험 1편(장기연장시험 포함)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

| Study Protocol No. (Country) | Test Product(s) | Study Design and Objective | No. Subjects Entered/Completed (M/F) | HV/P (Age: Mean, Range) | Key Efficacy | Key Safety |
|------------------------------|--|--|--------------------------------------|--|--|---|
| Q-24120 Sweden | ⁵⁹ Fe-labelled PA21 powder | ADME, open-label, repeat single dose study. Primary: To assess the iron uptake of radio-labelled PA21 in pre-dialysis subjects, HD subjects and healthy volunteers with low iron stores. Secondary: Assess PA21 safety and tolerability, document a possible influence of PA21 on iron metabolism, serum phosphorus levels and Vitamin D metabolism. | 24 (13M, 11F) | M and F subjects with CKD (n=16) and healthy volunteers (n=8) with low iron stores aged 18-75 years. | The uptake of ⁵⁹ Fe in blood in all healthy volunteers was in the range of 0.16% to 1.25% with a median value of 0.43% on Day 21. In the CKD patients, the uptake ⁵⁹ Fe values ranged from 0% to 0.44%, with a median of 0.04% on Day 21, which is approximately 10 times lower than in the healthy volunteers. The median uptake values in the dialysis and the pre-dialysis patients were 0.02% (range 0-0.04%) and 0.06% (range 0.008-0.44%), respectively. In the CKD patients, during the 1-week treatment with PA21, a reduction of the serum phosphorus level was apparent in all but 1 HD patient. No trends could be seen in serum ferritin, transferrin and serum iron or the iPTH concentration, 1,25-OH D3 and 25-OH D3 levels during treatment with PA21. | The most commonly reported TEAE was diarrhoea which was mild to moderate in intensity and reported for all treatment groups. All AEs except 2 were mild or moderate in intensity. Two AEs (hypoglycaemia and myocardial infarction) were severe in intensity, but unrelated to study treatment. The reported deviations in laboratory parameters were either not considered clinically significant or considered caused by the subjects underlying condition. |

| | | | | | | |
|-------------------------|--------|---|---------------|---|--|--|
| VIT-CI 01/02 Germany | PA21-1 | Single-centre, randomised, double-blind, ascending single-day and multiple-dose study. Primary: To evaluate safety and tolerability of single-day and multiple ascending doses Secondary: To evaluate effect of multiple ascending doses on blood and urine phosphate concentrations, serum vitamins (A, D, E and K), calcium metabolism and iron parameters. | 43 (27M, 16F) | Healthy M and F subjects, aged 18-60 years. | No remarkable differences in blood phosphate concentrations were observed between active treatment groups and the placebo group after 8 days of treatment with PA21 (3.75-12.5 g/day). Urinary phosphate concentrations tended to decrease over time in treated subjects. In comparison with placebo, this decrease was most pronounced in the 12.5 g/day PA21 dose group. Among the parameters iron, ferritin, Hb, transferrin and TSAT, some differences between PA21 dose groups and placebo were tested to be statistically significant ($p < 0.05$), but these were mainly confined to the lower dose groups. Moreover, there were no consistent trends to higher or lower values across the PA21 dose groups compared with placebo for any of these parameters. The more pronounced increases in ferritin in the 2 lower dose groups appeared to be influenced by the occurrence of infections in some subjects. | PA21 treatment was well tolerated. AEs with a probable relationship to treatment were confined to discoloured faeces; AEs considered possibly treatment-related included GI AEs such as flatulence, diarrhoea, and abdominal pain. No SAEs were reported. |
|-------------------------|--------|---|---------------|---|--|--|

| Study Protocol No. (Country) | Product ID/Batch No. (NME) | Study Design and Objective | No. Subjects Entered/ (M/F) | HV/P (Age: Mean, Range) | Treatment | Mean Pharmacokinetic Parameters | | | | Geometric LS Mean Ratio Test/Reference 90% CI | | Key Safety Results |
|------------------------------|--|--|-----------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|----------------------|--|----------------------|---|----------------------|---|
| | | | | | | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC ₀₋₂₄ (h ⁺ ng/mL) | T _{1/2} (h) | C _{max} | AUC | |
| PA-DDI-001 (US) | PA21 991200D11. Losartan potassium G001380 & Z1351 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on losartan potassium. | 41 (26M, 15F) | HV 31.83 (20-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2). | 313.90 | 3.00 | 782.00 | 2.08 | N/D | N/D | 21 subjects (51.2%) reported ≥ 1 TEAE and experienced a total of 50 TEAEs. Incidence of TEAEs was higher in subjects receiving PA21 and losartan potassium (36.1% in Trt 1 and 29.7% in Trt 3 compared with 19.4% in Trt 2). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 1 by PT were headache (15.8%), faeces discoloured (10.5%), abdominal distension (5.3%), nausea (5.3%) and anxiety (5.3%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 2 by PT were headache (5.6%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 3 by PT were headache (10.8%), faeces discoloured (5.4%), abdominal distension (5.4%), nausea (5.4%), diarrhoea (5.4%) and anxiety (5.4%). |
| | | | | | PA21 and drug with food (test; Trt 1). | 290.93 | 2.50 | 773.60 | 1.83 | 0.927 (0.761, 1.129) | 0.989 (0.927, 1.056) | |
| | | | | | PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3). | 382.76 | 2.00 | 742.27 | 1.971 | 1.219 (1.000, 1.487) | 0.949 (0.889, 1.013) | |
| PA-DDI-001 (US) (Cont'd) | PA21 991200D11. Losartan potassium G001380 & Z1351 | Effect of PA21 on the active metabolite of losartan potassium | 41 (26M, 15F) | HV 31.83 (20-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2). | 631.26 | 5.00 | 4104.09 | 6.94 | N/D | N/D | Most TEAEs were mild in intensity and unrelated to PA21 or losartan potassium. Five TEAEs of moderate intensity occurred in Trt 1 and Trt 3. With 1 TEAE of headache reported as related to treatment in Trt 3. No severe TEAEs, SAEs or deaths occurred. No safety signals were detected with respect to clinical chemistry parameters, haematological parameters, urinalysis parameters, physical examination, or ECGs. |
| | | | | | PA21 and drug with food (test; Trt 1). | 588.79 | 4.515 | 3920.49 | 6.55 | 0.933 (0.808, 1.077) | 0.955 (0.857, 1.065) | |
| | | | | | PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3). | 659.77 | 4.00 | 4071.18 | 6.87 | 1.045 (0.904, 1.208) | 0.992 (0.889, 1.107) | |
| PA-DDI-002 (US) | PA21 991200D11. Furosemide BR4984 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on furosemide | 41 (28M, 13F) | HV 31.8 (22-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) | 585.22 | 3.00 | 2083.94 | 2.88 | N/D | N/D | 25 subjects (61.0%) reported ≥ 1 TEAE and experienced a total of 59 TEAEs. Incidence of TEAEs was higher in subjects receiving PA21 and furosemide (36.8% in Trt 1 and 42.5% in Trt 3 compared with 19.5% in Trt 2). |
| PA-DDI-002 (US) (Cont'd) | PA21 991200D11. Furosemide BR4984 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on furosemide | 41 (28M, 13F) | HV 31.8 (22-50) | PA21 and drug with food (test; Trt 1) | 497.44 | 3.00 | 1851.81 | 5.77 | 0.85 (0.76, 0.944) | 0.889 (0.844, 0.935) | Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 1 by PT were headache (24.4%) and faeces discoloured (9.8%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 2 by PT were headache (7.3%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 3 by PT were headache (20.0%) and faeces discoloured (5.0%). Most TEAEs were mild in intensity and unrelated to PA21 or furosemide. Two TEAEs of moderate intensity occurred in 2 subjects in Trt 1 and Trt 3 respectively (Trt 1: headache; Trt 3: nausea) neither were considered treatment-related. No severe TEAEs, SAEs or deaths occurred. |
| | | | | | PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3) | 682.49 | 2.00 | 2003.20 | 2.835 | 1.166 (1.050, 1.296) | 0.961 (0.913, 1.012) | |

| PA-DDI-003 (US) | PA21 097101B11. Omeprazole E007002 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on omeprazole | 43 (22M, 21F) | HV 31.42 (20-49) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) PA21 and drug with food (test; Trt 1) | 571.42 | 4.00 | 1295.43 | 1.00 | N/D | N/D | Nineteen subjects (44.2%) reported ≥ 1 TEAE and experienced a total of 59 TEAEs. Incidence of TEAEs was higher in subjects receiving PA21 and omeprazole (23.8% in Trt 1 and 40.0% in Trt 3 compared with 7.9% in Trt 2). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 1 by PT were faeces discoloured (11.9%) and headache (9.5%). No TEAEs in Trt 2 were reported in $\geq 5\%$ of subjects. Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 3 by PT were headache (12.5%), nausea (12.5%) and faeces discoloured (10.0%). Most TEAEs were mild in intensity were unrelated to either PA21 or omeprazole. No severe TEAEs, SAEs or deaths occurred. |
|------------------------------|---|---|-----------------------------|-------------------------|--|---------------------------------|---------------|------------------------|---------------|---|----------------------------|---|
| PA-DDI-003 (US) (Cont'd) | PA21 097101B11. Omeprazole E007002 | Effect of PA21 on omeprazole | 43 (22M, 21F) | HV 31.42 (20-49) | PA21 with food; drug 2 hours later (test; Trt 3) | 741.80 | 2.50 | 1,491.18 | 0.92 | 1.298 (1.130, 1.492) | 1.151 (1.034, 1.282) | No safety signals were detected with respect to clinical chemistry parameters, haematological parameters, urinalysis parameters, physical examination or ECGs. |
| Study Protocol No. (Country) | Product ID/Batch No. (NME) | Study Design and Objective | No. Subjects Entered/ (M/F) | HV/P (Age; Mean, Range) | Treatment | Mean Pharmacokinetic Parameters | | | | Geometric LS Mean Ratio Test/Reference 90% CI | | Key Safety Results |
| | | | | | | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | AUC_{0-24} (h*ng/mL) | $T_{1/2}$ (h) | C_{max} | AUC | |
| PA-DDI-004 (US) | PA21 097101B11. Digoxin A78594 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on digoxin | 42 (21M, 21F) | HV 31.48 (20-49) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) PA21 and drug with food (test; Trt 1) | 1.62 | 1.5 | 11.11 | 39.52 | N/D | N/D | Twenty seven subjects (64.3%) reported ≥ 1 TEAE and experienced a total of 47 TEAEs. Incidence of TEAEs was higher in subjects receiving PA21 and digoxin (35.7% in Trt 1 and 38.1% in Trt 3 compared with 14.3% in Trt 2). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 1 by PT were headache (9.5%) and faeces discoloured (7.1%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 2 was headache (9.5%). Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 3 by PT were headache (11.9%), faeces discoloured (11.9%) and diarrhoea (7.1%). |
| PA-DDI-004 (US) (Cont'd) | PA21 097101B11. Digoxin A78594 | Single-centre, randomised, open-label, 3-period crossover. Effect of PA21 on digoxin | 42 (21M, 21F) | HV 31.48 (20-49) | PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3) | 1.109 | 1.50 | 12.13 | 35.93 | 1.218 (1.093, 1.356) | 1.091 (1.015, 1.173) | Most TEAEs were mild in intensity and unrelated to PA21 or digoxin. Two TEAEs of mild intensity occurred in 2 subjects in Trt 1 and Trt 3 respectively (Trt 1: liver function test abnormal; Trt 3: palpitations). Both were considered treatment-related and resolved prior to end of study. No severe TEAEs, SAEs or deaths occurred. No safety signals were detected with respect to clinical chemistry parameters, haematological parameters, urinalysis parameters, physical examination or ECGs. |
| PA-DDI-005 (US) | PA21 097101B11. Warfarin 1E67414A | Single-centre, randomised, open-label, 3 period crossover. Effect of PA21 on R-warfarin | 43 (26M, 17F) | HV 30.05 (20-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) | 1,084.79 | 3.08 | 19,061.33 | 48.60 | N/D | N/D | 34 subjects (79.1%) reported ≥ 1 TEAE and experienced a total of 79 TEAEs. Incidence of TEAEs was higher in subjects receiving PA21 and warfarin (30.0% in Trt 1 and 53.7% in Trt 3 compared with 26.2% in Trt 2). |
| PA-DDI-005 (US) (Cont'd) | PA21 097101B11. Warfarin 1E67414A | Single-centre, randomised, open-label, 3 period crossover. Effect of PA21 on R-warfarin | 43 (26M, 17F) | HV 30.05 (20-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3) | 1,084.73 | 4.00 | 19,049.28 | 48.43 | 1.000 (0.970, 1.030) | 0.999 (0.981, 1.018) | Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 1 by PT were faeces discoloured (31.0%), headache (9.5%) and constipation (7.1%). No TEAEs in Trt 2 were reported in $\geq 5\%$ of subjects. Most common TEAEs ($\geq 5\%$) in Trt 3 by PT were faeces discoloured (24.2%), headache (7.3%) and constipation (7.3%). |
| PA-DDI-005 (US) | PA21 097101B11. Warfarin 1E67414A | Effect of PA21 on S-warfarin | 43 (26M, 17F) | HV 30.05 (20-50) | No PA21; drug with food (reference; Trt 2) PA21 and drug with food (test; Trt 1) | 1,033.36 | 3.00 | 15,836.22 | 40.10 | N/D | N/D | Most TEAEs were mild in intensity and unrelated to PA21 or warfarin. Five TEAEs of moderate intensity occurred in Trt 1 and Trt 3. Two TEAEs were reported in Trt 1 and Trt 3 of nausea and headache respectively that were considered as treatment-related. One subject had 2 TEAEs of abnormal laboratory tests that were considered related to treatment. |
| PA-DDI-005 (US) (Cont'd) | PA21 097101B11. Warfarin 1E67414A | Single-centre, randomised, open-label, 3 period crossover. Effect of PA21 on S-warfarin | 43 (26M, 17F) | HV 30.05 (20-50) | PA21 with food; drug 2 h later (test; Trt 3) | 1,168.21 | 1.50 | 16,202.49 | 40.44 | 1.130 (1.088, 1.174) | 1.023 (1.000, 1.047) | One SAE of rhabdomyolysis was reported that was not considered related to study treatment and was resolved at the end of the study. This subject was discontinued from the study. No severe TEAEs or deaths occurred. No safety signals were detected with respect to clinical chemistry parameters, haematological parameters, urinalysis parameters, physical examination or ECGs. |

Notes: The C_{max} and AUC analyses were performed on log-transformed pharmacokinetic parameters using a linear mixed effects model with treatment, period, sequence, and subject within sequence as fixed effects.
AUC = Area under the plasma-concentration time curve; AUC_{0-24} = Area under the plasma-concentration time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = Peak serum concentration; CI = Confidence interval;
ECG = Electrocardiogram; F = Female; HV = Health volunteer; LS = Least squares; M = Male; NME = New molecular entity P = Patient; SAE = Serious adverse event; T_{max} = Time to C_{max} ; $t_{1/2}$ = Terminal half-life; TEAE = Treatment-emergent adverse event; Trt = Treatment; US = United States.

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

1) 건강한 시험대상자와 신장에 환자에에서의 약물동태

- PA21 경구투여시 철의 흡수여부를 평가하기 위하여 방사선 표지한 철(⁵⁹Fe)을 함유하고 있는 PA-21을 경구투여하고 혈중농도를 측정[Q-24120]
 - 건강한 성인에서 CKD 환자에 비하여 혈중 ⁵⁹Fe의 농도가 높게 나타남. 혈중 농도는 시간에 따라 증가하다가 약 2주 후에는 그 값을 유지하였음. Ca, Fe, ferritin, transferrin, 1, 25-OH D3, 25-OH D3, i-PTH에서는 약물 복용에 따른 특정 경향을 보이지 않았으며, P의 경우 CKD 환자에서 약물을 복용하는 7일간 감소하다가 다시 증가하는 양상을 보임
 - 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 설사로 모든 투여군에서 나타났으며, 중증의 이상반응은 혈액 투석 중인 CKD 환자에서 2건(저혈당증, 심근경색) 나타남
- 건강한 성인에서 단회 및 반복투여시의 안전성 및 내약성을 평가하고, PA21 반복투여시 뇨 및 혈중 인 농도에 미치는 영향 및 PA21이 혈중 비타민 A, D, E K, 칼슘 대사에 미치는 영향 평가[VIT-CI-01/02]
 - 시험약을 복용한 대부분의 시험대상자에서 변 색깔의 퇴색이 관찰되었고, 시험약과의 관련성이 possible인 이상반응의 대부분은 위장관계 이상으로, 복부 팽만(21명, 36%), 설사(13명, 22.8%), 복부 통증 및 불편(11건) 등임. 대략적으로 위장관계 이상반응은 7.5g 이상 투여군에서 주로 나타났으나, 용량반응 관계는 보이지 않았음. 총 143건의 이상반응 중 131건이 경증이었고, 12건이 중등증으로 보고됨
 - 모든 치료군에서 혈중 인의 평균 농도는 최초 1.0~1.2 mmol/L에서 1.2~1.3 mmol/L(Day 10)로 시간에 따라 증가했으며, 이는 phosphate-rich diet에 기인한 것으로 보임

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 약물상호작용시험

- (1) 로자탄 : PA21로 인하여 로사르탄 및 그 대사체의 전신노출에 미치는 영향은 없음
- (2) 푸로세미드 : PA21과 함께 식사중 투여하거나 PA21 투여 2시간 후에 투여하였을 때, PA21로 인하여 푸로세미드의 전신노출에 미치는 영향은 없었으나, 2시간 간격을 두고 투여하였을 때 푸로세미드의 Tmax가 감소하였고 동시에 투여했을 때 푸로세미드의 반감기가 증가함
- (3) 오메프라졸 : PA21과 함께 식사중 투여하거나 PA21 투여 2시간 후에 투여하였을 때, PA21로 인하여 오메프라졸의 전신노출에 미치는 영향은 없었으나, 2시간 간격을 두고 투여하였을 때 오메프라졸의 Tmax가 감소함. 또한 Cmax가 PA21 병용투여시 감소(T/R ratio 0.867)하고, 2시간 간격을 두고 복용하였을 때에는 증가(T/R ratio 1.298)
- (4) 디곡신 : PA21과 함께 식사중 투여하거나 PA21 투여 2시간 후에 투여하였을 때, PA21로 인하여 디곡신의 전신노출에 미치는 영향은 없었으나, Cmax가 PA21 병용투여시와 2시간 간격을 두고 복용시 T/R ratio가 각각 1.109, 1.218로 증가
- (5) 와파린 : PA21과 함께 식사중 투여하거나 PA21 투여 2시간 후에 투여하였을 때, PA21로 인하여 S- 및 R-와파린의 전신노출에 미치는 영향은 없었으나, 2시간 간격을 두고 투여하였을 때 S- 및 R-와파린의 Tmax가 감소

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| Study ID | Treatment Arm/Dose Group ⁽¹⁾ Treatment Duration | Analysis Populations | | | Efficacy Endpoints | | | |
|-----------|---|----------------------|-----|-----------------------------------|---|---|---|---|
| | | SS | FAS | PPS | Primary Endpoint (FAS): Mean Change from BL to End of Treatment ⁽²⁾ in Serum Phosphorus (mmol/L (mg/dL)) | Responder Analysis: Controlled Serum Phosphorus (KDOQI: 1.13-1.78 mmol/L (3.5-5.5 mg/dL)) | Serum Total Calcium, Ca x P, iPTH | |
| PA-CL-03A | PA21 | | | | BL to End of Treat. (FAS) | <ul style="list-style-type: none"> • For PA21, decreases in serum phosphorus were broadly dose-dependent. Decreases in mean serum phosphorus levels in the PA21 5.0 g/d and 7.5 g/d dose groups were comparable to the decrease seen in the sevelamer 4.8 g/d group (FAS). Results were similar for the PPS. • PA21 treatment resulted in a rapid decrease of serum phosphorus levels in all but the LD group. Mean serum phosphorus levels returned towards BL levels after subjects entered a 2-week run-out phase during which they did not receive treatment with a phosphate binder. | <ul style="list-style-type: none"> • At most time points from Wk 2 onwards, the proportions of subjects with controlled serum phosphorus levels exceeded the proportions at BL in all PA21 groups apart from the PA21 1.25 g/d group. Proportions varied over time, with the highest proportions seen in the PA21 12.5 g/d group and the lowest proportions seen in the PA21 1.25 g/d group. • The proportion of subjects achieving control at anytime during treatment ranged from 68.0% to 87.5% in the higher dose groups compared to 53.8% in the 1.25 g/d group. | <ul style="list-style-type: none"> • Changes in serum total calcium were small, variable and not statistically significant in the PA21 or sevelamer dose groups • Changes in serum Ca x P over time were consistent with the mean changes in serum phosphorus levels for both PA21 and sevelamer treatment. • Mean serum iPTH levels were variable over time and across the treatment groups but were generally lower than BL for the 3 highest PA21 dose groups and the sevelamer group, reflecting the greater serum phosphorus lowering seen in these groups. |
| | 1.25 g/day | 26 | 26 | 18 | -0.04 (-0.13), p=0.745 | | | |
| | 5.0 g/day | 26 | 26 | 21 | -0.35 (-1.08), p=0.016 | | | |
| | 7.5 g/day | 25 | 25 | 22 | -0.40 (-1.25), p<0.001 | | | |
| | 10.0 g/day | 27 | 25 | 20 | -0.64 (-2.00), p<0.001 | | | |
| | 12.5 g/day | 24 | 24 | 19 | -0.55 (-1.69), p<0.001 | | | |
| Total | 128 | 126 | 100 | Results were similar for the PPS. | | | | |
| | 6 weeks treatment | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Pair-wise comparisons (ANCOVA) of the 1.25 g/day LD to each of the higher PA21 doses were statistically significant (p<0.001) for the 10.0 g/d and 12.5 g/d doses in the FAS and for each of the 4 higher doses in the PPS (p<0.011). | | | |
| PA-CL-03A | Sevelamer HCl (Renagel®) 4.8 g/d 6 weeks treatment | 26 | 24 | 20 | BL to End of Treat. (FAS) -0.34 (-1.06), p<0.001 | <ul style="list-style-type: none"> • Consistent with decreases seen in previous studies. • Comparable to the PA21 5.0 g/d and 7.5 g/d dose groups | <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of subjects achieving control at anytime during treatment (83.3%) was comparable to the range shown in the PA21 treatment groups. | <ul style="list-style-type: none"> • See above. |

Key Safety Results for PA-CL-03A: Adverse Events

- >50% of subjects reported TEAEs in each treatment group.
- No PA21 dose-dependent trends in serious TEAEs, including death or severe TEAEs. No relevant differences in the incidence of TEAEs between the PA21 treatment groups and the sevelamer group.
- The most common TEAEs were in the SOC of Metabolism and Nutrition Disorders, with a higher frequency of hypophosphataemia in the PA21 10.0 g/d and 12.5 g/d groups than in the remaining PA21 treatment groups (reflecting the greater phosphorus-lowering effect in these 2 fixed-dose groups). The second most common TEAEs were in the SOC Gastrointestinal Disorders, with no dose-dependent trends and similar incidences for PA21 (ranging from 15.4% to 29.6%) and sevelamer (26.9%).
- Majority of TEAEs and treatment-related TEAEs were mild to moderate in severity.
- No severe or serious TEAEs were considered related to treatment.
- Proportion of subjects prematurely withdrawn from study treatment and/or the study due to TEAEs was similar in the pooled PA21 (21.1%) and sevelamer (23.1%) treatment groups. The proportion was higher in the PA21 10.0 g/d group (29.6%) than in the remaining PA21 groups, mainly due to an increased incidence of hypophosphataemia.
- One subject in the PA21 5.0 g/d group died during the study following gastrointestinal haemorrhage and cardiac arrest. The events were considered by the Investigator to be unrelated to study treatment.
- No safety signals were detected with respect to biochemical, haematological, and blood iron parameters, or in vitamin levels and corrected QT intervals.

1 In PA-CL-03A, 1.25 g tablets (PA21-1 drug substance) were utilised, whereas in PA-CL-05A, 2.5 g tablets (PA21-2 drug substance) were utilised. In PA1201, 1.25 g tablets were also utilised but these tablets were formulated using PA21-2 drug substance (and with minor differences in excipients in the drug product compared to the tablets used in PA-CL-05A).

2 End of treatment defined as Week 7, Dialysis 1, or last observation carried forward for missing values. (In this study, baseline = Week 1).

Notes: BL = Baseline; Ca x P = Calcium-phosphorus product; FAS = Full analysis set (randomised subjects who received at least 1 dose of study medication and had at least 1 post-BL efficacy assessment); iPTH = Intact parathyroid hormone; KDOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; PPS = Per-protocol set (all randomised subjects with no major protocol violations); SOC = System organ class; SS = Safety set (all randomised subjects who received at least 1 dose of study medication); TEAE = Treatment-emergent adverse event; Treat. = Treatment.

| Study ID | Treatment Arm/Dose Group ⁽¹⁾ Treatment Duration | Analysis Population | Efficacy Endpoints | | |
|------------------------------|---|--|--|--|--|
| | | | Primary Endpoint (Superiority) (PES) Mean Change from Wk 24 BL to Wk 27 EP in Serum Phosphorus (mmol/L (mg/dL)) ⁽²⁾ | Responder Analysis: Controlled Serum Phosphorus (KDOQI: 1.13-1.78 mmol/L (3.5-5.5 mg/dL) and KDIGO: 0.81-1.45 mmol/L (2.5-4.5 mg/dL)) | Change from Wk 24 BL to Wk 27 EP in Serum Total Calcium, Ca × P, iPTH (PES) |
| PA-CL-05A Stage 1 (Wk 1-24) | PA21 (5.0-15.0 g/d) 24 weeks treatment <u>Mean Dose</u> BL to Wk 24: 7.7 g/d (3.1 tablets/d) BL to Wk 12: 6.9 g/d (2.8 tablets/d) Wk 12 to 24: 9.0 g/d (3.6 tablets/d) Sevelamer carbonate (Reunela®) 24 weeks treatment <u>Mean Dose</u> BL to Wk 24: 6.5 g/d (8.1 tablets/d) BL to Wk 12: 6.1 g/d (7.6 tablets/d) Wk 12 to 24: 7.0 g/d (8.7 tablets/d) | SS: 707 650 HD/ 57 PD FAS: 694 638 HD/ 56 PD PPS: 461 420 HD/ 41 PD SS: 348 318 HD/ 30 PD FAS: 347 318 HD/ 29 PD PPS: 224 208 HD/ 16 PD | BL1 to Wk12 EP(2) (PPS): PA21: -0.7 (-2.2); Sevelamer: -0.8 (-2.4) LS mean estimate of difference: 0.08 (0.26) Upper 97.5% CI: 0.15 (0.46); Non-inferiority margin: 0.19 (0.6) • Non-inferiority of PA21 versus sevelamer demonstrated for efficacy in reducing serum phosphorus levels after 12 weeks of treatment. • Efficacy of PA21 demonstrated for subjects on PD and HD. • No interactions were seen with region, sex, age, race, ethnicity, reason for ESRD, time from first dialysis, number of previous phosphate binders and prior sevelamer use. • Treatment effects were consistent across all subgroups examined: dialysis status (HD/PD), region, sex, age, race, ethnicity and prior sevelamer use. • Serum phosphorus levels declined rapidly in both treatment groups during the first few weeks of the titration phase, remaining relatively constant thereafter. PA21 maintained its effect through Wk 24. • Results in the sevelamer group were comparable to previous studies, thus confirming assay sensitivity and clinical relevance of results with PA21. • The efficacy of PA21 was achieved with a lower pill burden compared with sevelamer. | <ul style="list-style-type: none"> Results of the responder analyses based on the KDOQI and KDIGO target ranges supported the key secondary efficacy results. Based on logistic models, subjects in the sevelamer group were more likely to have controlled serum phosphorus at Wk 12 according to KDOQI (OR 0.69; 95% CI: 0.52, 0.91; p=0.010) whereas there was no statistical difference between groups at Wk 24 (OR 0.99; 95% CI: 0.73, 1.34; p=0.949). The median time for subjects to achieve control based on KDOQI was 23.0 d with PA21 and 18.6 d with sevelamer (p<0.005); the difference is not considered clinically relevant. | <ul style="list-style-type: none"> No significant difference (p=0.901) between treatment groups and no change over time were observed for serum total calcium. Changes in serum Ca x P product were reflective of the changes in serum phosphorus. At Wk 24 endpoint, the mean decrease was -1.4 mmol/L² (-17.7 mg²/dL²) in both treatment groups. Serum iPTH decreased over time in both treatment groups, but there were no statistically significant differences between treatment groups. |
| PA-CL-05A Stage 2 (Wk 24-27) | PA21 MD (Wk 24 dose) Mean: 7.4 g/d (2.9 tablets/day) 3 weeks treatment PA21 LD 1.25 g/day 3 weeks treatment | PA21 MD SS2: 45 PES: 44 PEPPS: 31 PA21 LD SS2: 49 PES: 49 PEPPS: 27 | Wk 24 BL to Wk 27 EP (PES): MD: 0.1 (0.3); LD: 0.6 (1.8) • Superiority of the PA21 MD over the PA21 LD control was confirmed (p<0.001; ANCOVA-LOCF). • Serum phosphorus remained relatively constant in the MD group but increased rapidly in the LD group showing marked increases as early as Wk 25, 1 week after transitioning to the LD control. • The ANCOVA model based on OC at Wk 27 and the MMRM-MAR analysis for all time points confirmed the primary ANCOVA-LOCF analysis supporting the superiority results. Differences between the PA21 MD and LD groups were highly significant (p<0.001) at all time points. • No interactions were seen with region, sex, age, race, ethnicity, reason for ESRD, time from first dialysis or number of previous phosphate binders. • Treatment effects were consistent across the subgroups for region, sex, age, race and ethnicity. | <ul style="list-style-type: none"> Results based on the KDOQI and KDIGO target ranges supported the primary efficacy results (PES). Based on logistic models, subjects in the LD group were shown to be less likely to have controlled serum phosphorus according to KDOQI (OR 0.11; 95% CI: 0.04, 0.30; p<0.001) or KDIGO (OR 0.09; 95% CI: 0.02, 0.47; p=0.004). Subjects who continued on their PA21 MD maintained control of serum phosphorus levels within the KDOQI and KDIGO target ranges through Wk 27 while subjects switched to the LD control did not. The rapid loss of control following withdrawal of the dose titrated for efficacy from the PA21 LD group demonstrated no tolerance effects. | <ul style="list-style-type: none"> Serum total calcium levels were not significantly different between treatment groups (p=0.075) and no changes over time were observed during Stage 2. Commensurate with the increase in serum phosphorus, serum Ca x P increased in the PA21 LD group with a significantly higher change as compared to the MD group (1.2 mmol²/L² (15.4 mg²/dL²) versus 0.2 mmol²/L² (2.1 mg²/dL²), respectively; p<0.001). Serum iPTH levels increased in the LD group but the difference between the MD and LD groups was not significant (p=0.067). |

Key Safety Results for Stage 1 of PA-CL-05A: PA21 vs. Sevelamer

- TEAEs were reported by 83.2% of subjects in the PA21 group and 76.1% in the sevelamer group.
- The higher incidence of TEAEs in PA21 vs. sevelamer treated subjects was driven mainly by a higher incidence of gastrointestinal events (45.1% vs. 33.6%), primarily discoloured faeces (15.4% vs. 0.3%) and diarrhoea (20.1% vs. 7.5%).
- The majority of diarrhoea AEs were mild in severity, occurred early after initiation of treatment, resolved with continued treatment and did not lead to premature study withdrawal.
- SAEs occurred in 18.2% of PA21 treated subjects and 19.8% of sevelamer-treated subjects. There were no differences in the incidence of severe AEs, SAEs or deaths between PA21 and sevelamer.
- Premature withdrawals due to TEAEs were higher in the PA21 group (15.7%) compared to the sevelamer group (6.6%). Withdrawals for TEAEs in the PA21 group were generally related to gastrointestinal events (8.5% vs. 2.9% for sevelamer).
- A total of 20 subjects (1.9% overall) died from events with onset during Stage 1: 13 (1.8%) subjects in the PA21 treatment group and 7 (2.0%) in the sevelamer group, and 1 (1.1% overall Stage 2) subject died during Stage 2 (LD group). No deaths were considered related to treatment.
- No safety signals were detected with respect to biochemical or haematological parameters or in vitamin levels.
- Observed changes in iron parameters suggest that there may be low iron absorption from PA21, consistent with both the nonclinical data and the Phase 1 data.
- There were no significant effects on vital signs, ECGs and physical examination findings.

1 In PA-CL-03A, 1.25 g tablets (PA21-1 drug substance) were utilised whereas in PA-CL-05A, 2.5 g tablets (PA21-2 drug substance) were utilised. In PA1201, 1.25 g tablets were also utilised but these tablets were formulated using PA21-2 drug substance (and with minor differences in excipients in the drug product compared to the tablets used in PA-CL-05A).

2 Wk 24 BL is defined as the measurement at Wk 24 or the last recorded value prior to Wk 24, if Wk 24 result is missing. Wk 27 EP results are calculated with Wk 27 results or the latest evaluable measurement after Wk 24 when Wk 27 is missing.

Notes: AE = Adverse event; ECG = Electrocardiogram; LD = Low dose; SAE = Serious adverse event; TEAE = Treatment-emergent adverse event.

| Study ID | Treatment Arm/Dose Group ^(d) Treatment Duration | Analysis Population | Efficacy Endpoints |
|--|--|---|---|
| PA-CL-05B (Extension to Study PA-CL-05A) | PA21 5.0-15.0 g/day (end of study dose from PA-CL-05A) 28 weeks Sevelamer carbonate (Renvela [®]) 2.4-14.4 g/day (end of study dose from PA-CL-05A) 28 weeks | PA21 Pooled PA-CL-05A/05B SS: 707 FAS ⁽²⁾ : 694 Completers ⁽³⁾ : 322 PA-CL-05B SS5B: 391 FAS5B: 384 PPS: 314 | Mean Change from BL in Serum Phosphorus (mmol/L (mg/dL)); Pooled PA-CL-05A/05B: BL ⁽⁴⁾ to Week 24 FAS: PA21: -0.7 (-2.3); Sevelamer: -0.7 (-2.2) Completers: PA21: -0.7 (-2.3); Sevelamer: -0.7 (-2.2) BL to Week 52 FAS: PA21: -0.7 (-2.2); Sevelamer: -0.7 (-2.1) Completers: PA21: -0.7 (-2.2); Sevelamer: -0.7 (-2.1) <ul style="list-style-type: none"> Control of serum phosphorus based on the KDOQI target (1.13 to 1.78 mmol/L (3.5 to 5.5 mg/dL)) was maintained during the additional 28 weeks of treatment. The proportion of responders was 53.1% versus 53.6% for PA21 versus sevelamer, respectively at Week 24 and 51.9% versus 55.2% at Week 52, respectively (FAS). Control of serum phosphorus throughout the 52 weeks of treatment was achieved with a lower average pill burden for PA21 (3.3 tablets/day) compared with sevelamer (8.7 tablets/day) (FAS). Treatment effects were consistent across all subgroups examined: dialysis status (HD/PD), region, sex, age, race, and ethnicity. No changes over time were observed for serum total calcium(6) in either treatment group (SS). Changes in serum Ca x P⁽⁶⁾ product were reflective of the changes in serum phosphorus (FAS/Completers). Serum iPTH⁽⁶⁾ was highly variable among subjects in both treatment groups; there were no clinically relevant mean changes from BL over 52 weeks of treatment (FAS/Completers). |
| Key Safety Results for PA-CL-05A/05B | | | |
| Pooled PA-CL-05A/05B (SS) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> PA21 remained well tolerated through long-term exposure (52 weeks). No new significant TEAEs or safety signals were observed. TEAEs were reported by 88.8% of subjects in the PA21 group and 88.5% in the sevelamer group. The highest number of TEAEs occurred in the SOC of GI Disorders and occurred at a higher incidence with PA21 (52.5%) compared to sevelamer (42.8%), driven primarily by diarrhoea (23.6% PA21 vs. 11.5% sevelamer) and discoloured faeces (16.1% PA21 vs. 0.3% sevelamer), which are recognised effects of oral compounds containing iron. Diarrhoea events in the PA21 group generally started early during treatment, and the vast majority resolved or improved with continued treatment. Only 3.5% of PA21 treated subjects were withdrawn because of diarrhoea. Nausea, vomiting and constipation occurred at a higher incidence with the sevelamer group (14.4%, 9.2%, and 8.3%, respectively) compared to PA21 (9.8%, 5.9%, and 5.1%, respectively). Overall, premature withdrawals due to TEAEs were higher in the PA21 group (20.9%) compared to the sevelamer group (10.3%). There were no differences in the incidence of severe AEs, SAEs or deaths between PA21 and sevelamer. SAEs occurred in 26.6% of PA21-treated subjects and 29.6% of sevelamer-treated subjects. 35 (3.3%) subjects died during the study/follow-up: 21 (3.0%) in the PA21 treatment group and 14 (4.0%) in the sevelamer group. None of the deaths was considered related to treatment. No safety signals were detected with respect to iron status or vitamin levels. Increases in serum ferritin and TSAT with PA21 were observed during the first 6 months of treatment but no increase further was seen with continued treatment. The overall rates of concomitant use of intravenous iron and erythropoiesis stimulating agents in these studies and regional differences in their use complicate the interpretation of these events. The observed changes, however, are consistent with the minimal iron absorption from PA21 observed in the Phase 1 study (Q-24120) and do not constitute any safety concern. | | | |
| PA-CL-05B (SS5B) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Although a larger proportion of subjects in the PA21 group compared with the sevelamer group had reported TEAEs during PA-CL-05A (83.2% versus 76.1%, PA21 versus sevelamer, respectively), the proportion of subjects with TEAEs in PA-CL-05B was similar for the 2 treatment groups (73.9% in the PA21 group and 76.8% in the sevelamer group). The difference in treatment-related TEAEs between groups was smaller in PA-CL-05B (14.6% PA21 vs. 9.0% sevelamer) compared to PA-CL-05A (39.6% PA21 vs. 19.8% sevelamer), as there was a significantly lower incidence of treatment-related GI TEAEs reported during PA-CL-05B in PA21-treated subjects. A total of 14 subjects (2.1%) died during the PA-CL-05B extension study: 7 (1.8%) in the PA21 treatment group and 7 (2.6%) in the sevelamer group. None of the deaths was considered related to treatment. | | | |

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 혈액 또는 복막투석을 받고 있는 고인산혈증을 가진 환자를 대상으로 PA21의 유효성을 평가하기 위하여 2개의 단계로 이루어진 공개, 무작위배정, 활성대조, 평행군시험이 실시되었다[PA-CL-05A].
- 1) 유효성
- 동 임상시험에는 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장애 환자 총 1,059명이 무작위 배정되었고 27주간 시험약이 투여되었음. 일차 유효성 평가는 stage 1(24주)을 완료한 혈액투석환자 93명에게 3주간 시험약 유지용량(MD) 또는 저용량(LD)을 투여한 stage 2(24주~27주)에서 평가되었고, 3주 투여 후 두 군간 혈청 인 수치의 차이는 1.67 mg/dL(LS mean)로 통계적 유의성을 입증하였고, 저용량군의 혈청 인 수치는 1.47 mg/dL 증가하여 시험군(유지용량)의 치료효과를 확인함
 - 주요 2차 유효성 평가변수로서 stage 1에서 12주 투여 시 인 수치 감소량을 활성대조군(세벨라머 탄산염)과 비교평가하였을 때, 혈청 인 수치 감소량은 세벨라머 투여군과 유사하였음(두 군간 인 수치 감소량 차(LS mean) 0.32 mg/dL). stage 1에는 HD 환자(956명)와 PD 환자(85명)가

모두 포함되었으며, 투석의 종류에 따른 인 수치 감소량에 유의적 차이는 없었음

- PA21의 치료효과는 투여 후 8주부터 28주까지 유지되었고, Ca×P 수치는 두 군 모두에서 4주시점부터 55 mg²/dL² 미만으로 유지됨

2) 안전성

- PA21 투여군에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 위장관계 장애로서 설사(167명; 23.6%), 변 색깔 변화(114명; 16.1%) 순이었다. 이들 이상반응은 세벨라머 투여군에 비하여 2% 이상의 차이가 나타남
- PA-CL-05A를 완료한 시험대상자들에게는 24주간 임상시험용의약품을 추가 투여하여 장기 안전성 평가. 이 연장시험에서 PA-CL-05A의 stage 2에서 LD군에 배정되었던 환자는 제외되었고, 그 외에는 PA-CL-05A에서 투여받은 의약품을 그대로 복용함
- 총 659명(시험군 391명, 대조군 267명)의 환자가 연장시험에 참여하였고, 연장시험기간 동안 조절된 혈청 인 농도는 유지되었고(전체 52주~ 최대 55주) PA-CL-05A에서 확인된 대로 세벨라머와 유사하였음. 혈청 총 칼슘×인 수치는 혈청 인 농도 변화에 따라 변화되었고, 시험군간 차이는 없었음
- 장기연장시험에서 새로운 이상반응이 보고되지는 않았고, 대부분의 이상반응은 주로 투여 초기에 발생. 가장 빈번하게 보고된 설사의 경우, 투여 기간이 지남에 따라 빈도가 감소하였으나 36주 이상 투여시에도 4%이상 보고됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 혈액투석 환자를 대상으로 용량설정을 위한 치료적 탐색 임상시험이 1편 수행됨[PA-CL-03A].
- 총 154명의 환자가 무작위 배정, 103명의 환자가 시험 완료. PA21 1.25, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5g/day와 세벨라머 4.8g/day를 6주간 투여(고정용량)하여 베이스라인 대비 혈청 인 농도의 변화가 유의적 차이를 보이는지 평가하였을 때, PA21 5.0 g/day 이상의 용량군과 세벨라머 4.8g/day 투여군에서 모두 통계적으로 유의한 혈청 인 농도의 감소를 보임
- 주요 이상반응은 위장관계 반응(설사, 대변변색, 변비 등)이었고, 시험대상자 수가 적어 판단에 주의가 필요하나 보고된 이상반응에서 용량반응성은 확인되지 않음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- in vitro 약물상호작용시험에서 이 약과 비타민 D 유사체인 파리칼시톨의 흡착 가능성이 확인되어, 치료적 확증 임상시험(PA-CL-05A/05B)에 참여한 시험대상자 중 경구용 비타민 D 제제를 복용하고 있는 환자에서의 iPTH 수치에 대한 변화를 평가
- 비타민 D 제제를 안정적으로 복용하고 있던 환자 중 베이스라인 이후 1회 이상의 평가가 이루어진 환자 총 187명(시험군 127명, 대조군 60명)의 환자가 이 하위분석에 포함됨
- 시험대상자가 적어 해석에 주의가 필요하나, 52주 투여시까지 시험군에서 혈중 iPTH 수치의 유의성 있는 증가는 관찰되지 않았으므로 특별한 조치가 필요하다고 판단되지 않음
- 이 약과 스타틴계 약물과의 약력학적 상호작용을 평가하기 위하여 치료적 확증 임상시험(PA-CL-05A/05B)에 참여한 시험대상자 중 스타틴계 약물을 복용하고 있는 환자에 대한 하위분석 실시
- 아토르바스타틴을 복용하고 있는 환자 29명(시험군 84명, 대조군 45명), 심바스타틴을 복용하고 있는 환자 195명(시험군 131명, 대조군 64명)이 이 시험에 포함되었고, 하위분석 결과 이 약의 복용이 스타틴계 약물의 LDL-C 수치 조절능에 영향을 미치지 않았음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- ~ 6th PSUR 2016.11.27.~2017.5.26. (2017.7.19.)
 - 이 기간까지 전 세계 38개국에서 허가되었고, 94,633,240정 노출(95,109PY)되었다.
 - 현재 소아를 대상으로 하는 1편의 임상시험[PA-CL-PED-01]이 진행중이며, 유럽(독일, 프랑스, 네덜란드, 스페인, 영국)에서 안전성 평가시험[VERIFIE]이, 일본에서 3년간의 시판후 조사가 진행중이다.
 - 새로운 안전성 정보로 게실염은 보고되지 않았고, 간독성이 7건 보고되었다. 철 축적과 관련하여 혈중 철 농도 증가 사례는 1건 보고되었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 확증 임상시험을 통하여 혈액 및 복막 투석 환자에서 세벨라머 대비 비열등성 (5.0~15.0g/day), 혈액 투석 환자에서 위약 대비 우월성을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위장관계 이상반응이 주로 발생하였고, 가장 빈번한 이상반응은 설사와 대변변색
 - 설사는 2상 및 3상 시험에서 이 약을 투여받은 총 835명 중 97명(11.6%)에서 보고되었고, 이 중 26명(3.1%)이 시험약 투여를 중단
 - 대변변색의 경우 위장관 출혈을 눈으로 확인하기 어렵게 만들기 때문에, 이를 잠재적 위해성으로 설정하여 관련 내용을 환자 및 의사가 숙지할 수 있도록 하였음
 - PA21 투여시 빈번하게 보고되는 대변 변색, 변비는 용량 의존적 양상을 보이지 않았음
- in vitro 시험(pH 1.2)에서 6.2%의 철이 유리되었고 건강한 성인에서 최대 1.25%의 철이 흡수되어 잠재적 철 축적에 대한 우려가 제기되었고, 치료적 확증 임상시험에서도 페리틴과 트랜스페린 포화도가 증가하였음. 하지만, 치료적 확증 임상시험에서 철 공급제 복용 여부에 따라 하위분석을 실시하였을 때 철 공급제를 복용하는 환자에서 주로 페리틴과 트랜스페린 포화도가 증가하였고, 헤모글로빈, 헤마토크릿의 시험군간 차이는 유의적으로 관찰되지 않았으며 헤모글로빈, 헤마토크릿도 시험군간 차이는 관찰되지 않았음. 혈액투석환자를 대상으로 한 임상약리시험에서는 최대 0.04%의 철이 흡수(1일 최대 임상용량 투여시 1.2mg 흡수)되었고, 투석 환자들은 정기적으로 혈액 검사를 실시하므로 철분 과다 공급에 대한 관리는 가능할 것으로 판단됨. 다만, 임상시험에서 최대 노출이 55주로 제한되므로 철분 축적을 잠재적 위해성으로 설정하였다.
- 간장애 환자와 위장관 장애 환자는 임상시험에 제한적으로 노출되었는데, 동 의약품의 작용기전 및 주요 이상반응을 고려하여 신중투여하도록 하고 주요한 부족정보로 설정
- 제제 자체가 철, 유당, 전분을 함유하고 있으므로 이에 대한 정보를 제공하고 이 약을 통하여 당 및 전분이 섭취될 수 있음을 사용상의 주의사항에 기술함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 신청 용량 범위에서 유효성을 입증하였고, 인 결합능은 기허가된 인 결합제와 유사함
- 빈번하게 보고된 위장관계 이상반응인 설사와 흑색변, 잠재적 위험성인 철분 축적은 환자용 및 전문가용 사용설명서를 통해서 위해성 관리 가능함

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

| | Less | More likely | Comments |
|-----------------------|------------------------------|---|--|
| Pharmacokinetic | Linear | Non-linear | • 해당없음 : 위장관에서 국소적 작용 |
| Pharmacodynamic | <u>Flat</u> | Steep | • 1일 750mg~3000mg범위에서 용량의존적인 치료효과를 보임 |
| Therapeutic range | <u>Wide</u> | Narrow | • 1일 750mg~3000mg범위에서 용량의존적인 치료효과를 보임 |
| Metabolism | Minimal Multiple pathways | Extensive Single pathway Genetic polymorphism | • 해당없음 : 위장관에서 흡수되지 않고 배설 |
| Bioavailability | high | Low | • 해당없음 : 위장관에서 흡수되지 않고 배설 |
| Protein binding | Low | High | • 해당없음 : 위장관에서 흡수되지 않고 배설 |
| Drug interaction | <u>Little</u> | High | • 5건의 DDI 임상시험에서 약물상호작용은 나타나지 않았음 |
| Mode of action | <u>Non-systemic</u> | Systemic | • 위장관에서 국소적으로 작용하고 배설됨 |
| Inappropriate use | <u>Little potential</u> | High | • 전문의약품으로 의사의 처방에 따라 사용됨 |
| Multiple co-mediation | Little | <u>High</u> | • 다른 약물과 병용 투여될 가능성은 높음 - in vitro 시험에서는 푸로세미드, 로사르탄, 아토르바스타틴, 독시사이클린, 알렌드로네이트, 레보티록신, 파리칼시톨, 독시칼시페롤과 흡착 - 로사르탄(ARB), 오메프라졸, 디곡신, 와파린과의 약물상호작용은 없었으나(AUC 근거), Tmax 또는 Cmax에 영향을 미침 |

6.6.3. 가교자료평가

- 가교시험면제사유 제출(ver 1.0, 2017.3.21.)
 - 위장관에서 국소적으로 작용하고 전신흡수가 이루어지지 않음 : PA21은 위장관에서 음식물로부터 기원된 식이 인을 흡수하여 혈액 내 흡수를 막는 약물로, 경구투여시 전신으로 흡수되는 양은 매우 적다(투석 환자에서 최대 0.04% 흡수되었다).

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 위장관에서 국소작용하여 가교면제 대상이며, 환자의 인 수치를 모니터링하여 투여용량을 적정하는 용법용량을 고려할 때 신청한 효능효과 및 용법용량은 수용 가능하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과, 용법용량 인정 가능

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: Velphoro chewable tablet 500mg, (2013.11.27.)
- EMA: Velphoro 500mg chewable tablets, (2014.8.26.)
- 일본: P-TOL Chewable Tab 250, 500mg, Kissei Pharmaceuticals(2015.11)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 탄산란탄 vs 세벨라머 vs 초산칼슘

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

| | | | |
|-----------------|--|--------------------------------|------------------------|
| 회사명 | ㈜프레지니우스메디칼케어코리아 | 허가일 | 2018.03.20. |
| 제품명 | 벨포르쥬어블정 (수크로제이철옥시수산화물) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | Ver 1.0 2017.11.01. |
| 주성분 및 함량 | 1정(2577.5mg) 중, 수크로페릭옥시수산화물 2500mg (철로서 500mg) | | |
| 효능·효과 | 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절에 사용한다. 신장질환환자의 뼈 질환을 관리하기 위해 이 약은 칼슘 보충제, 1,25-디하이드록시 비타민 D ₃ 또는 그와 유사한 약물, 칼슘유사체 등을 포함한 다중약제요법을 고려하여 투여해야 한다. | | |

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|--|---|---------------------------------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성 | | |
| · 설사 | · 일반적인 의약품 감시 활동 · 유럽 PASS VERIFIE 실시 | · 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서 |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| · 대변 변색으로 인한 GI 출혈 가림 | · 일반적인 의약품 감시 활동 · 유럽 PASS VERIFIE 실시 | · 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서 |
| · 잠재적 철분 축적 | · 일반적인 의약품 감시 활동 · 유럽 PASS VERIFIE 실시 | · 첨부문서 |
| 3. 중요한 부족정보 | | |
| · 18세 미만 소아 | · 일반적인 의약품 감시 활동 · 소아임상시험 PA-CL-PED-01 | · 첨부문서 |
| · 복막투석 환자 · 1년 이상 장기사용 | · 일반적인 의약품 감시 활동 · 유럽 PASS VERIFIE 실시 | · 첨부문서 |
| · 임부, 수유부 · 기타 임상에 참여하지 않은 환자 · 다른 인결합제와의 병용 | · 일반적인 의약품 감시 활동 | · 첨부문서 |

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

벨포로추어블정
(수크로페릭옥시수산화물)

벨포로추어블정의 사용을 시작하기 전과 매 처방 시, 이 복용 안내서를 참조하십시오. 그러나 이 복용 안내서가 개인의 의학적 상태 또는 치료 내용에 대한 의료전문가와 직접적인 상담을 대신할 수는 없습니다.

벨포로추어블정은 어떤 약인가요?

이 약은 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절에 사용하는 약으로, 이 약의 주성분은 수크로페릭옥시수산화물입니다.

벨포로추어블정을 어떻게 복용해야 할까요?

이 약은 1일 3정 복용해야 합니다. 매 식사와 함께 1정씩 꼭 씹어서 복용해야 하며, 이 약 전체를 물과 함께 그대로 삼켜서는 절대 안 됩니다. 식이 중의 인을 최대한 흡수하기 위해서는 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 합니다. 한 번에 3정을 복용해서는 안 됩니다.

벨포로추어블정을 복용하면 안 되는 사람은 누구인가요?

다음의 증상이 있는 환자는 이 약을 절대 복용해서는 안 됩니다.

- (1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- (2) 혈색소증 환자 및 기타 철분축적장애 환자
- (3) 과당 불내성, 포도당-갈락토오스 흡수장애 또는 백당분해효소결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 전분을 포함하고 있습니다.)

벨포로추어블정을 복용하기 전에 의사에게 무엇을 알려야 하는가요?

아래 사항에 포함되는 환자는 반드시 복용하기 전에 의사에게 알려서 주의하여 주시길 바랍니다.

- (1) 최근 3개월 이내에 복막염을 앓은 환자
- (2) 심각한 위장관장애 또는 간장애 환자 및 위장관 수술을 받은 환자
- (3) 글루텐 알레르기 환자 또는 당뇨 환자
- (4) 위장관 출혈(이 약의 주요한 이상반응으로 흑색변이 나타날 수 있습니다. 따라서 외관상 위장관 출혈을 발견하기 어렵게 할 수 있습니다.)

벨포로추어블정을 복용하는 동안 나타날 수 있는 부작용은 무엇입니까?

가장 흔하게 발생하는 부작용은 설사와 흑색변으로써 흔하게 발생하는 부작용의 대부분은 위장관계에서 발생합니다. 또한 이 약을 복용하는 중에 피곤함과 호흡곤란이 발생되면 즉시 의사와 상담하시길 바랍니다. 주요 부작용은 아래와 같습니다.

- (1) 매우 흔하게(10% 이상): 설사(일반적으로 복용 초기에 나타나며, 시간이 지나면서 없어짐), 흑색변
- (2) 흔하게(1~10%): 구역 변비, 구토, 소화불량, 복통, 치아변색, 비정상적 맛 느낌
- (3) 흔하지 않게(0.1~1%): 혈액검사에서 고칼슘혈증 또는 저칼슘혈증, 두통, 피곤함, 호흡곤란, 복부팽만, 위염, 음식물 삼킴 곤란, 위식도역류증, 혀의 변색

흔하게 나타나는 주요 부작용인 설사와 흑색변의 원인, 기전 및 예방가능성에 대해서 아래와 같이 설명 드리오니, 참고하시길 바랍니다. 이에 대한 문의사항이 있으면 의사, 약사 등 전문가 및 프레제니우스메디칼케어코리아로 연락하여 주시길 바랍니다.

□ 주요 부작용: 설사(정상보다 묽은 대변)

- (1) 발생원인: 바이러스, 세균, 기생충, 소화장애에 의해 설사를 유발할 수 있지만, 만성 신부전 환자(복막투석, 혈액투석을 실시하는 환자)가 일반인에 비해 위장관 쪽의 이상반응이 빈번하게 발생할 수 있습니다.(일반인에 비하여 21% 높은 유병률을 보입니다.) 특히, 투석 환자에서는 최대 24%가 만성설사로 고통을 받고 있습니다.
- (2) 기전: 이 부작용을 일으키는 정확한 기전을 알려져 있지 않습니다.
- (3) 예방 가능성: 대변을 굳게 하고, 수분 흡수를 증가시키기 위해 연동속도를 늦추거나 체액이 장으로 분비되는 것을 감소시키는 약물치료를 통해 이 부작용의 발생 가능성을 감소시킬 수 있습니다.
- (4) 이 부작용으로 인해 '탈수 및 전해질 이상, 흡수장애, 체중감소, 항문주위의 피부 파괴'의 추가적인 문제가 발생할 수 있습니다.

□ 주요 부작용: 흑색변

- (1) 기전: 이 약의 철 성분으로 인해 변색/흑색 대변이 발생할 수 있습니다.
- (2) 이 부작용으로 인해 발생할 수 있는 가장 큰 문제점은 이 약을 치료하는 동안 변색/흑색 대변으로 인해 위장관 출혈 발생을 발견하지 못할 가능성이 커진다는 점입니다.
- (3) 예방 가능성: 주기적인 대변 잠혈 검사가 필요합니다. 대변 잠혈 검사를 통해서 위장관 출혈로 인한 변색/흑색 대변을 구별할 수 있습니다. 이 약을 복용하고 있는 만성 신부전 환자는 위장관 출혈의 가능성이 높아진다는 것을 인지하고, 의료진과의 상담 및 협조를 통해 정기적이고 철저한 검사를 실시해야 합니다.

※ 부작용은 <http://www.drugsafe.co.kr> 또는 1644-6223을 통해 한국의약품안전관리원에 문의할 수 있습니다. 또한 프레제니우스메디칼케어코리아(02-2112-8800)으로도 부작용을 보고할 수 있습니다.

벨포로추어블정은 어떻게 보관하여야 할까요?

이 약은 습기를 피해 실온에서 보관하여야 하며, 또한 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오. 용기가 개봉되면 사용기간은 개봉일로부터 45일이기 때문에, 개봉 후 45일이 지난 의약품은 복용하지 마십시오.

벨포로추어블정의 성분은 무엇일까요?

주성분: 수크로페릭옥시수산화물

첨가제: 우드베리형, 네오헤스피리딘디히드로찰콘, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘

※ 이 환자용 사용설명서는 벨포로추어블정의 주요 정보를 요약한 설명자료로, 좀 더 자세한 정보를 원하시면 첨부문서를 참조하시길 바랍니다.

제정/개정: 2017.11

벨포로추어블정(수크로페릭옥시수산화물)

■ 벨포로추어블정 소개

- (1) 벨포로추어블정은 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절에 사용하는 의약품입니다.
- (2) 이 약은 다핵의 옥시수산화철, 백당 및 포도당을 함유한 혼합물으로써, 식이 중의 인산과 결합하여 위장관을 거쳐 대변으로 배설이 됩니다.

■ 벨포로추어블정을 사용하기 전에, 환자의 의학적 상태에 대한 확인이 필요

- (1) 다음의 증상이 있는 환자에게는 이 약을 절대 투여해서는 안 됩니다.
 - > 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
(※ 이 설명서의 끝부분에 있는 전체 성분 목록을 참조하십시오.)
 - > 혈색소증 환자 및 기타 철분축적장애 환자
 - > 과당 불내성, 포도당-갈락토오스 흡수장애 또는 백당분해효소결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자
(※ 이 약은 전분을 포함하고 있습니다.)
- (2) 다음의 환자에게는 이 약을 신중히 투여하십시오.
 - > 최근 3개월 이내에 복막염을 앓은 환자
 - > 심각한 위장관장애 또는 간장애 환자 및 위장관 수술을 받은 환자
 - > 글루텐 알레르기 환자 또는 당뇨 환자
 - > 위장관 출혈
(※ 이 약의 주요한 부작용인 흑색변으로 인해, 외관상 위장관 출혈을 발견하기 어렵게 할 수 있습니다.)
- (3) 임신부, 수유부, 가임 여성을 대상으로 실시한 임상자료는 없습니다. 따라서 임신부, 수유부, 가임 여성에게는 치료상의 이익과 위험에 대해 신중하게 평가한 후 반드시 필요한 경우에만 투여해야 합니다.
- (4) 환자가 복용 중인 모든 의약품에 대하여 확인이 필요합니다.
(※ 전문의약품, 일반의약품, 비타민 및 영양제 포함)

■ 벨포로추어블정의 사용법

- (1) 이 약은 꼭 식사 중에 음식과 함께 씹어서 복용해야 하니, 이 약 전체를 물과 함께 그대로 삼켜서는 안 된다는 것을 환자들에게 주지시켜 주십시오.
- (2) 초기 용량: 이 약은 **1일 3정, 매 식사 시 1정씩 씹어서 복용**하여야 합니다. 식이 중의 인을 최대한 흡수하기 위해서는 한 번에 복용하지 말고 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 합니다.
- (3) 유지 용량: 목표한 혈청 인수치로 조절될 때까지 2~4주 간격으로 1일 1정씩 증량 또는 감량 가능합니다.
- (4) 최대 유지 용량: 최대 1일 권장 용량은 6정입니다.
- (5) 이 약을 복용해야 하는 시점에 복용을 놓친 경우, 다음 복용시점에 복용하여야 합니다.

■ 벨포로추어블정의 이상반응

(1) 이 약은 다음과 같은 이상반응을 일으킬 수 있습니다.

| 발현 부위 | 이상반응 | 발현빈도 |
|------------------|--------|--------|
| 대사 및 영양계 장애 | 고칼슘혈증 | 흔하지 않게 |
| | 저칼슘혈증 | 흔하지 않게 |
| 신경계 장애 | 두통 | 흔하지 않게 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 장애 | 호흡 곤란 | 흔하지 않게 |
| 위장관계 장애 | 설사 | 매우 흔하게 |
| | 흑색변 | 매우 흔하게 |
| | 구역 | 흔하게 |
| | 변비 | 흔하게 |
| | 구토 | 흔하게 |
| | 소화불량 | 흔하게 |
| | 복통 | 흔하게 |
| | 복부팽만감 | 흔하게 |
| | 치아 변색 | 흔하게 |
| | 복부 팽만 | 흔하지 않게 |
| | 위염 | 흔하지 않게 |
| | 체함 | 흔하지 않게 |
| | 삼킴 곤란 | 흔하지 않게 |
| | 위식도역류증 | 흔하지 않게 |
| | 혀의 변색 | 흔하지 않게 |
| 피부 및 피하조직 장애 | 가려움증 | 흔하지 않게 |
| | 발진 | 흔하지 않게 |
| 전신 장애 및 투여부위 상태 | 비정상적 맛 | 흔하게 |
| | 피로 | 흔하지 않게 |

(※ 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, < 1/100$))

■ 임상시험을 통해 확인된 중요한 위해성의 상세 정보

(1) 중요한 규명된 위해성(Important Identified Risk): 설사

| | |
|------------------------|---|
| <p>임상시험을 통해 확인된 결과</p> | <p>임상시험에 참여한 1,209명(벨포로추어블정을 투여한 환자는 835명)의 환자 중, <u>1) 중대하지 않은 사례: 총 244건(145건은 이 약물과 관련된 것으로 평가)</u> ① 예후: '203건은 회복 및 소실, 2건은 후유증을 동반한 회복, 21건은 회복 및 소실 중, 16건은 회복 및 소실되지 않음, 2건은 더 악화되었음'으로 보고되었습니다. 그리고 설사로 인해 중단된 사례는 29건이었습니다. ② 위해성의 중증도: 180건은 경증(mild), 62건은 중등증(moderate), 2건은 중증(severe) <u>2) 중대한 사례: 총 3건(이 약물과 관련된 사례는 없었음.)</u> ① 예후: '2건은 회복 및 소실, 1건은 후유증을 동반한 회복'으로 보고되었습니다. ② 위해성의 중증도: 2건은 경증(mild), 1건은 중등증(moderate)</p> |
| <p>기전</p> | <p>위장관계에서 설사 관련 병태생리는 매우 복잡합니다. 이 약에 의한 관찰된 설사의 정확한 기전을 알려져 있지 않기 때문에 기전에 대한 모든 견해는 추측에 근거합니다. 그러나 철분을 함유한 경구용 화합물 투여는 다양한 GI 증상, 설사 뿐 아니라 변비를 유발할 수 있다는 것이 잘 알려져 있습니다. 잠재적 기전에는 GI 벽과의 물리화학적 상호작용, 미생물총 및/또는 GI 분비물 변화가 포함될 수 있습니다.</p> |
| <p>예방가능성</p> | <p>투석을 받는 만성 콩팥병 환자의 경우, 설사의 발생에 영향을 줄 수 있는 다양한 원인(동반질환, 병용 약물, 입원 빈도 증가 및 영양 행동 등)이 있지만, 일반적으로, 이들 환자는 정기적인 임상 감시를 받고 있어 환자의 상태를 모니터링하고 모든 약물 요법의 사용과 의학적 지원 제공을 위한 적절한 조치를 적시에 취할 수 있습니다. 설사의 증상 완화를 위해 <u>대변을 굳게 하고, 수분 흡수를 위한 더 많은 시간을 허용하기 위해 연동 운동 속도를 늦추거나 체액이 장으로 분비되는 것을 감소시키는 조치가 필요합니다.</u> 이 위해성을 부적절하게 치료하면 보다 심각한 결과가 초래될 수 있기 때문에, 일상적인 임상 환자 진료(질병 상태에 대한 정기적인 평가 및 치료 요구의 적응 포함) 및 구체적인 처방(약물 치료 및 식단 요구 등)을 통해 중증 설사의 발병 위험을 감소시켜야 할 것입니다.</p> |
| <p>이 위해성의 잠재적 영향</p> | <p>중증의 설사는 탈수 및 전해질 이상, 흡수장애, 체중 감소 및 항문주위 피부 파괴로 이어질 수 있다. 하지만, 임상시험 결과에 따르면 설사가 공중 보건에 미치는 잠재적 영향은 유의하지 않은 것으로 간주된다. 보고된 설사 사례 중 대다수는 치료 초기에 발생하였으며, 중증도가 경증 또는 중등도로 일시적이었고, 지속적인 이 약물의 투여에도 해결되었거나 개선되었다.</p> |

(2) 중요한 잠재적 위해성(Important Potential Risk): **흑색변으로 인한 잠재적 GI 출혈의 가림(Masking)**

| | |
|-----------------|--|
| 임상시험을 통해 확인된 결과 | 이 약의 철 성분으로 인해 대부분의 시험대상자가 대변의 변색을 예상하였으나, 임상시험에서 일부의 환자에서만 이상사례로 대변의 변색이 보고되었습니다.(2상 임상 시험에서 11.7%, 3상 임상시험에서 16.1%) 중증으로 기술된 사례도 없었으며, 대변의 변색으로 인해 치료 중단으로 이어진 경우도 3상 임상시험에서 5명(0.7%) 뿐이었습니다. |
| 기전 | 이 약의 철 성분(철(III)-옥시수산화물)으로 인해 이 약을 투여받은 환자에게서 변색/흑색 대변이 나타날 가능성이 매우 높습니다. GI 병리학적 상태 및 GI 출혈의 원인은 감염, 암, 혈관질환, 약물이상사례 및 혈액 응고 장애 등 다양할 수 있습니다. |
| 예방가능성 | 이 약의 활성 물질의 속성 및 작용기전으로 인해 이 약의 투여로 나타나는 변색/흑색 대변은 예방 가능성이 없으나, GI 출혈을 진단할 수 없게 한다는 것은 아닙니다. 이 약에는 철 성분이 있어 <u>대변 잠혈 검사를 사용하여 GI 출혈로 인한 대변 변색(흑색)을 구별해낼 수 있습니다. 이 약은 대변 잠혈 검사에 영향을 미치지 않으며, 필요한 경우, 의사는 임상적 증상 및 환자의 병력 등을 파악하고 주기적인 대변 잠혈 검사를 실시하여야 합니다.</u> |
| 이 위해성의 잠재적 영향 | 이 약을 치료하는 동안 <u>변색/흑색 대변이 GI 출혈로 인한 대변 변색을 시각적으로 가릴 수 있습니다.</u> 일반적으로 이 약으로 인한 대변 변색은 임상적으로 관련성이 없으나, 만성 콩팥병 환자의 경우, 대변 잠혈이 투석을 실시하는 환자의 경우 6~7%에서, 투석을 실시하지 않는 환자에서는 약 20%에서 나타났으며, 대변 출혈 양성 반응이 있는 환자들 중 약 60%에서 GI 병리학적 상태(대부분 위 및 십이지장)가 후속 위내시경에서 확인되었습니다. 투석 중인 만성 콩팥병 환자를 담당하고 있는 의사들 사이에서 이 환자들에게 공존하는 요독증, 혈소판 기능장애 및 항혈전제 사용으로 인해 출혈 사례의 위험이 높다는 사실이 잘 알려져 있어 GI 출혈 가능성에 대한 의심이 상당히 높습니다. 따라서 GI 출혈이 의심되는 경우에는 구체적인 진단 및 치료를 위해 표준 임상 실무를 따라야 합니다. |

■ 벨포로추어블정의 성분

- (1) 주성분: 수크로페릭옥시수산화물
- (2) 첨가제: 우드베리형, 네오헤스피리딘디히드로찰콘, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘

* 제조자 Vifor SA, Route de Moncor 10, 1752 Villars-Glane
Valida, Lehnstrasse 38, 9014 St. Gallen (2차 포장 공정에 한함.)

* 수입자 (주)프레제니우스메디칼케어코리아, 서울특별시 강남구 강남대로 308, 랜드마크타워 7층

제정/개정: 2017.11