벨포로츄어블정(수크로제이철옥시수산화물)((주)프레제니우스메디칼케어코리아)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	sucroferric oxyhydroxide(as Fe III 500mg) 2500mg
제형 및 성상	한쪽 면에 PA500이 새겨진 적갈색의 원형 저작정
효능·효과	혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절
용법·용량	이 약은 1일 3회 식사와 함께 씹어서 복용함. 식이 중의 인을 최대한 흡착할 수 있도록 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 함. 이 약을 복용하는 환자는 인의 섭취량을 조절하기 위한 권장 식이요법을 준수해야 하며, 물을 평소보다 많이 복용할 필요는 없음. 이 약은 그대로 삼키지 않고 반드시 씹어서 복용해야 함. 1. 성인 1) 초기 투여 이 약의 권장 초기 용량은 1일 3정(철로서 1,500 mg)으로, 매 식사와 함께 1정씩 씹어서 복용함. 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 감량함. 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 조절함. 약 복용을 잊은 경우에는, 다음 식사부터 1회 용량을 복용함. 3) 최대 유지 용량 이 약의 최대 1일 권장 용량은 6정(철로서 3,000 mg)임. 2. 소아 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았음. 3. 고령자 고령자에서 별도의 용량조절은 필요하지 않음.
의약품 분류	219, 기타의 순환계용약
ATC	V03AE05
약리기전	Iron-based phosphate binders[1)]
품목허가일	2018년 3월 20일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **만성 신장질환**[2)3)4)5)6)]

- 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD, 만성콩팥병)은 단백뇨 혹은 혈뇨 등의 신장 손상의 증거가 있거나 사구체여과율(GFR)이 60mL/min/1.73m^2 미만으로 감소된 상태가 3개월 이상 지속되는 상태임.
  - 만성 신장질환은 전세계적으로 급증하는 질환이며, 투석을 받는 말기신부전으로 진행하거나 심혈관계 질환 등 다양한 합병증으로 조기 사망에 이르는 심각한 질환임.
  - 국내 만성 신장질환 유병률은 연령이 높을수록 높아지며, 30세 이상의 유병률은 남자 3.8%, 여자 3.5%, 70세 이상에서는 남자 19.5%, 여자 23.6%임.

○ **미네랄-골대사 질환**[7)8)]

- 만성 신장질환 환자에서 신장 기능의 소실로 인해 인이 축적되고, 비타민 D와 fibroblast growth factor-23, parathyroid hormone 등에 이상이 나타나 무기질과 골대사에 이상을 초래함(미네랄-골 대사 질환, CKD-MBD). 이러한 변화는 골절 위험의 증가 및 혈관석회화로 이어져 심혈관계 사망률을 증가시킴.
  - 고인산혈증은 만성 신부전 환자에서 흔히 발생하는 대표적인 전해질 대사 장애로 정상 범위[9)]를 초과하는 인산혈증을 의미하며, 혈중 인 농도는 식이 제한 및 적절한 투석요법, 인결합제를 통해 조절함.

---

1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2018)

2) 질병관리본부 정책연구용역 「유형별 만성신장질환 생존 및 신기능 보존 10년 추적조사연구」, 주관연구기관: 서울대학교병원

3) 보건복지부 질병관리본부, 2016 국민건강통계
- 만성콩팥병 유병률: 만 30세 이상, 표준화, 중등도 이상(사구체 여과율(MDRD-GFR)이 60mL/min/1.73m^2 미만인 분율)

4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2018)> Chapter 48: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover

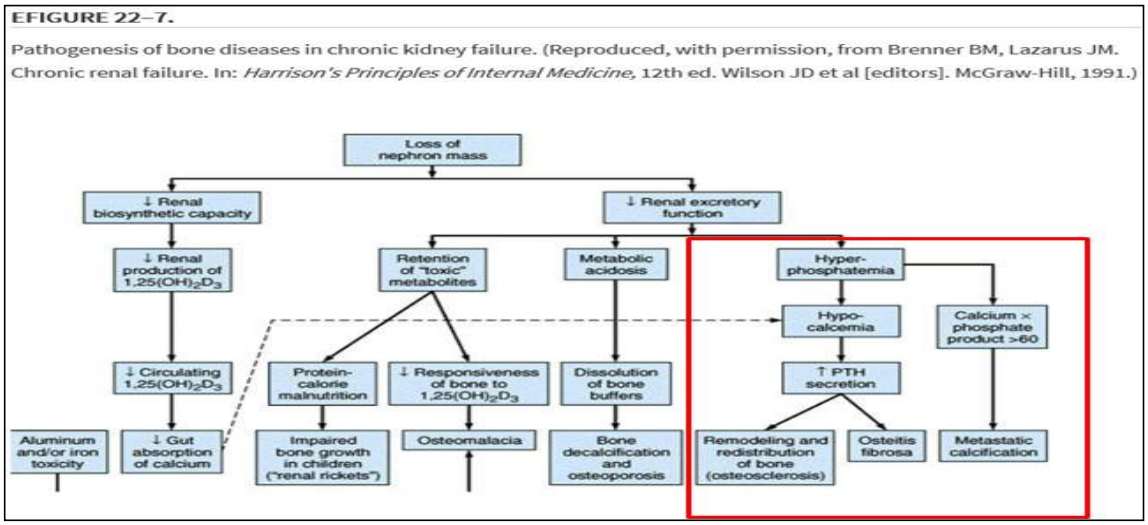
5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e (2018)> Chapter 305. Chronic Kidney Disease

6) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019(2019)> Chapter 22: Kidney Disease CHRONIC KIDNEY DISEASE

7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e (2018)> Chapter 305. Chronic Kidney Disease

8) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019(2019)> Chapter 22: Kidney Disease CHRONIC KIDNEY DISEASE

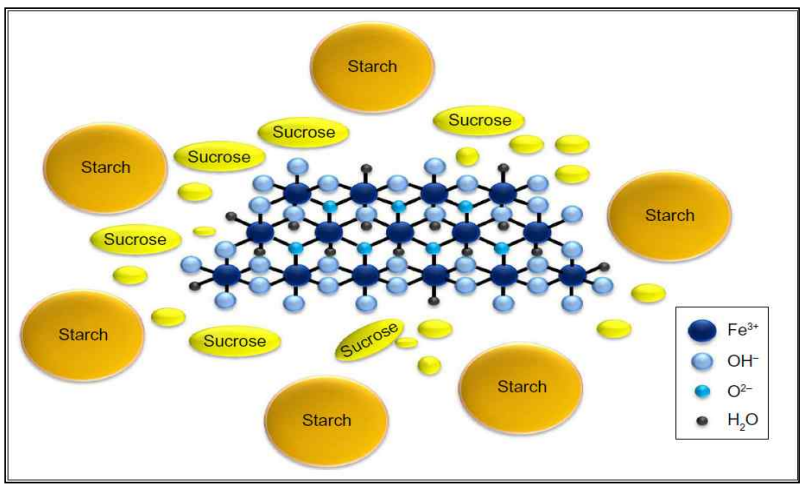
9) 임상진료지침별 혈중 인수치 권고 범위



(2)약제 특성

○ 신청품은 다핵철(Ⅲ) 옥시수산화물(polynuclear iron(Ⅲ)-oxyhydroxide) 기반 인결합제로, 위장관에서 식이 인산염(dietary phosphate)과 결합하여 혈중으로 흡수되는 것을 방지함.

- 위장관의 수용성 환경에서, 인결합은 벨포로의 히드록시기(hydroxyl groups) 및/또는 물과 식이 인산염 간의 리간드(ligand) 교환으로 발생함. 식이인산염은 옥시수산화-철(Ⅲ)과 강하게 결합하여 철-인산염이 생성됨. 이후 철-인산염은 위장관을 통해 이동하여 대변에서 제거됨.



임상진료 지침	phosphorus
대한신장학회, 만성콩팥병 진료지침(2008)	3.5-5.5㎎/㎗
Hwang, et al. (2015) Korean working group recommendations	2.4-5.0㎎/㎗
KDIGO (2009)	towards normal range
ERBP (2010)	2.4-4.5㎎/㎗
UKRA (2011)	2.78-4.64㎎/㎗
CARI (2006)	~4.95㎎/㎗
KDOQI (2003)	3.5-5.5㎎/㎗
ISDT (2013)	3.5-6.0㎎/㎗

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[10][11][12]에서 비칼슘형 인결합제로 장기간 사용에서 혈청 인 농도를 효과적으로 개선시키고, 환자에게 약물 복용 부담을 감소시키는 약물로 언급되고 있음.

– 교과서[13][14][15] 및 임상진료지침[16][17][18][19]에서 고인산혈증 치료는 식이 제한 및 적절한 투석요법, 인결합제를 통한 조절을 권고하고 있으며 인 조절을 위해 사용되는 약제는 칼슘계열 인결합제와 비칼슘계열 인결합제를 언급하고 있음.

▪ 칼슘계열 인결합제에는 calcium acetate와 calcium carbonate가 있으며 현재 가장 흔하게 사용되는 인결합제이나 효과가 떨어지고 고칼슘혈증을 유발할 수 있는 단점이 있음. 비칼슘계 인결합제로는 신청품, sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate 그리고 lanthanum carbonate가 사용되고 있으며, 안전성이 입증되어 있고 다양한 효용성이 있음.

(4) 임상시험 결과

○ [Floege J et al.][20] 18세 이상의 혈액 또는 복막투석을 받고 있는 고인산혈증 환자[21](n=1,059)를 대상으로 2:1 무작위배정, 다기관, 공개, 2단계(two-stage), sevelamer carbonate 대조, 27주 투여 3상 임상시험을 수행한 결과,

---

10) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019(2019)> Chapter 22. Kidney Disease

11) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2018)> Chapter 48: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover

12) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e (2017)> Chapter 44: Chronic Kidney Disease

13) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019(2019)> Chapter 22. Kidney Disease

14) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e(2018)> Chapter 48: Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover

15) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e (2017)> Chapter 44: Chronic Kidney Disease

16) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)

17) 2017년 KDIGO 만성 콩팥병-미네랄뼈질환 가이드라인 업데이트: 변경 사항과 주요 시사점, 대한신장학회 대외협력위원회

18) 만성콩팥병 진료지침(2008), 대한신장학회

19) Hwang E et al. Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. Kidney Res Clin Pract. 2015 Mar;34(1):4-12.

20) Floege J et al. A phase Ⅲ study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients . Kidny Int. 2014 Sep;86(3):638-647

21) 약물 세척기간 동안 혈청 인 수치가 ≥ 1.94 mmol/L(6.0mg/dL)

<statge 1: baseline ~ 24주>

- 기저상태의 혈청 인 농도는 신청품군 2.5mmol/L, sevelamer군 2.4mmol/L 이었으며 두 군 모두에서 치료 시작 후 빠른 인 감소 효과를 보였으며 이후 24주까지 효과가 유지됨

- 주요 2차 평가지표인 기저상태 대비 12주 시점의 혈청 인 감소량은 신청품군 -0.71mmol/L로 sevelamer군 -0.79mmol/L 대비 비열등성을 입증함 (Least-squares mean difference의 97.5% upper CI: 0.15, predefined non-inferiority margin: 0.19)

<statge 2: 24주 ~ 27주>

- 신청품군의 stage 1(24주) 치료를 완료한 혈액투석 환자를 유지용량군(24주 시점의 투여용량)과 저용량군(250mg/day)으로 무작위배정하여 3주동안 투여한 결과, 신청품 유지용량군에서 혈청 인 농도는 유의한 변화가 없었으나 저용량군에서 0.6mmol/L 증가하여 유지용량군의 우월성을 입증함.($p<0.001$)

- PA21 투여군에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 위장관계 장애로서 설사(23.6%), 변 색깔 변화(16.1%)순임.

○ [Long-term study][22] 상기 3상 임상시험을 완료한 환자(n=659)에게 신청품 및 sevelamer carbonate의 유지용량으로 28주간 투여한 결과,

- 1년 시점, 신청품군의 혈청 인 농도는 기저상태 대비 -0.70(SD 0.66)mmol/L, sevelamer군 -0.66(SD 0.68)mmol/L로 감소하였고 두 치료군간의 유의한 차이는 없었음($p=0.45$).

- 52주 시점, 평균 혈청 인 농도가 KDOQI 목표 범위(1.13-1.78mmol/L) 내로 유지된 환자의 비율은 신청품군 52%, sevelamer군 55%였고, KDOQI 목표범위 이하로 유지된 환자는 신청품군 60%, sevelamer군 62%로 나타남.

- 안전성 평가 결과, 치료 중단을 야기하는 치료 관련 부작용은 신청품군에서 sevelamer군 대비 많이 발생하였고(29.0 vs. 10.3%) 이는 치료 초기에 많이 발생함.

22) Floege J et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients . Nephrol Dial Transplant. 2015 Jun;30(6):1037-1046.

(5) 학회의견[23)24)]

○ 관련 학회에서는 투석환자의 고인산혈증 치료에서 신청품은 sevelamer와 동등한 유효성을 나타내는 한편, 하루에 복용하는 알약 수가 적어 환자의 순응도를 높이고, 혈청 인 수치를 정상범위로 유지하는데 도움이 될 수 있다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인조절”치료에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가되어 급여되는 sevelamer, lanthanum 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토 결과(약제급여기준 소위원회. 2018년 12월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[219] Sucroferric oxyhydroxide 경구제 (품명: 벨포로츄어블정)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 투석을 받고 있는 말기 신부전증 환자(ESRD)중 인 제한 식이요법에도 불구하고, 동 약제 투여 전 혈중 인(P) 수치가 6.0mg/dL 이상인 경우 - 다만, 동 약제 유지요법의 경우 혈중 인(P) 수치가 4.0mg/dL 이상에서 인정함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 모두에 수재되어 있음.

23) 대한신장학회([redacted])

24) 대한내과학회([redacted])