

페린젝트주(카르복시말토오스수산화제이철착염)(제이더블유증외제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용									
심의 대상 구분	재결정신청									
주성분 함량	1mL 중 카르복시말토오스수산화제이철착염(ferric hydroxide carboxy maltose complex) 180mg(철로서 50mg)									
제형 및 성상	진한 갈색의 불투명한 수용성액이 무색투명한 바이알에 든 주사제									
효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자 임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 철 결핍증 환자 									
용법·용량	<p>○ 용량</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안됨. - 총 철 투여량 결정에 다음의 표를 이용함. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Hb(g/dL)</th> <th>환자의 체중: 35kg이상 70kg미만</th> <th>환자의 체중: 70kg이상</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 10</td> <td>1,500 mg</td> <td>2,000 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 10</td> <td>1,000 mg</td> <td>1,500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - 주의: 체중 35 kg 미만의 환자는 총 철 투여량이 500mg을 초과하여서는 안됨. 과체중 환자는, 철 필요량을 결정할 때 정상 체중/혈액량의 관계를 추정해야 함. Hb 수치가 14 g/dL 이상인 환자는 초회 용량으로 500mg의 철을 투여하고, 반복 투여 전에 철분 관련 지표를 확인함. 철분 보충 후, 철분 수치가 교정 및 유지되는지 확인하기 위하여 정기적인 평가가 수행되어야 함. - <최대 1회 투여량> 1회 투여량은 1일 철로서 1,000mg(20 mL) 또는 체중 kg당 철로서 20 mg(0.4mL)을 초과하여서는 안됨. 철로서 1,000mg(20 mL)의 투여는, 1주 1회를 초과하여서는 안됨. 혈액투석-의존성 만성 신장질환 환자에의 투여 : 1일 1회 최대 투여 용량은 철로서 200mg(4mL)을 초과하여서는 안 됨. (이하 생략) 	Hb(g/dL)	환자의 체중: 35kg이상 70kg미만	환자의 체중: 70kg이상	< 10	1,500 mg	2,000 mg	≥ 10	1,000 mg	1,500 mg
Hb(g/dL)	환자의 체중: 35kg이상 70kg미만	환자의 체중: 70kg이상								
< 10	1,500 mg	2,000 mg								
≥ 10	1,000 mg	1,500 mg								
의약품 분류	322 (무기질제제)									
품목허가일	2010.6.14.(2mL, 10mL), 2017.8.1.(20mL)									
주요허가조건	-									

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 철결핍성 빈혈(iron deficiency anemia)¹⁾²⁾³⁾

- (정의) 철결핍(iron deficiency)⁴⁾은 체내로의 철 흡수에 비하여 철의 요구량이나 소실이 많아 체내 철의 양이 감소된 것으로, 철결핍이 계속 진행되어 적혈구 생성이 감소하여 빈혈이 생기는 경우 철결핍성 빈혈(iron deficiency anemia)이라 함. 저장철(ferritin)⁵⁾의 감소, 혈청 철⁶⁾의 감소, 트랜스페린 포화도의 감소⁷⁾ 및 이에 따른 순환 적혈구의 소구성⁸⁾ 및 저색소성⁹⁾ 변화를 특징으로 함.
- (유병률) 국내 철결핍성빈혈의 유병률은 남성 약 0.7%, 여성 약 8%임¹⁰⁾.
- (증상) 철이 결핍되면 세포와 조직에 해로운 영향을 끼쳐 육체적으로 정신적으로 건강 문제를 일으킬 수 있음. 또한 철결핍은 면역시스템(감염률 증가), 일의 능력과 아동의 인지 및 신체 발달에 영향을 미치며 임산부의 산후에도 부정적인 영향을 줄 수 있다.
- (진단) 철결핍이나 철결핍성 빈혈을 진단하기 위해서는 철 지표(iron marker)를 이용하는데, Hb, ferritin, TSAT(Transferrin Saturation), TIBC(Total Iron Binding Capacity)이 가장 대표적인 검사항목이며, hepcidin, sTFR(soluble Transferrin receptor), MCV(Mean Corpuscular Volume)도 가끔 검사에 이용됨¹¹⁾.

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e (2023) > Chapter 97: Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias

2) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition (2023) > Chapter 45: Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins

3) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e (2020) > Chapter 61: Chronic Kidney Disease

4) 철(iron)은 적혈구 내에 있는 혈색소, 즉 헤모글로빈(hemoglobin)의 가장 중요한 구성 요소임. 철이 부족하면 혈색소가 만들어질 수 없고, 혈색소가 없으면 적혈구가 만들어 지지 않으므로 빈혈이 발생함.

- 철은 호흡, 에너지 생성, DNA 합성, 세포 증식 등 생체 기능의 핵심적 역할을 함. 특히, 조혈작용에 관여하고, 헤모글로빈 형태로 산소 운반에 중요한 역할을 함.

5) 세포속이나 간, 비장의 세망내피계(reticuloendothelial system:RES)에 주로 저장되어 있음. ferritin, hemosiderin 두 가지 형태로 저장되는데 hemosiderin은 ferritin에 당이나 당단백이 결합된 형태이고, ferritin은 apoferritin이라는 단백질에 3가철이 결합하고 있는 형태임. ferritin의 경우 철분자 200개 가량과 결합하고 있음.

6) 철 운반단백질인 transferrin과 3가철이 결합한 형태로 transferrin 1분자당 철 2분자가 결합할 수 있음.

7) transferrin 단백질이 철과 결합할 수 있는 능력에 비해 혈청 내에 존재하는 철의 농도가 현저히 낮은 경우

8) microcytic, 정상 적혈구보다 세포 크기가 작은 상태

9) hypochromic, 적혈구내의 헤모글로빈의 비율이 정상치보다 현저히 낮은 상태

10) JO Lee et al, Prevalence and Risk Factors for Iron Deficiency Anemia in the Korean Population: Results of the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Med Sci. 2014 Feb;29(2):224-229.

11) Camaschella C (2015) Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med 2015;372:1832-43.

- (치료) 위장관이 정상인 무증상환자의 경우 경구용 철분 치료가 일반적으로 공복에 복용을 권장하나 위장 장애나 변비 등의 부작용이 있을 수 있음. 경구로 철분을 투여할 수 없는 환자는 정맥으로 철분을 투여할 수 있으며, 즉각적인 철분 보충이 필요한 경우 수혈을 할 수 있음.

(2) 약제 특성

- 신청품은 주성분인 ferric carboxymaltose는 3가의 철원자(Fe^{3+})가 carboxymaltose분자에 의해 둘러싸여 있는 형태이며, 신체내의 저장철 형태인 ferritin과 유사한 구조로 투여 후 신속하게 이동하여 골수의 조혈 작용에 참여함으로써 Hb 및 serum ferritin의 수치를 개선시킴¹²⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾에서 경구용 철분제가 효과가 없거나 부작용 문제로 투여할 수 있는 정맥 철분 투여제 중 하나로 언급하고 있으며 임상진료지침¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾에서 철결핍이 있는 환자에 고용량으로 단회투여가 가능한 약제로 권고되고 있음.
 - 신청품의 경우 다른 정맥용 철분제와 달리 고용량으로 단회투여가 가능한 약제이며, 주사부위 통증 등 국소 이상반응이나 두통, 저혈압, 두드러기같은 일시적인 부작용 및 anaphylatic reaction이 다른 약제들에 비해 적은 장점이 있음.

12) Funk F. et al. (2010) The new generation of intravenous iron chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60(6a):345-353

13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e (2023)> Chapter 97: Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias

14) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition (2023)> Chapter 45: Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins

15) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e (2020) > Chapter 61: Chronic Kidney Disease

16) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy 2020

17) Asian Pacific Society of Cardiology Consensus Statements on the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure 2023

18) 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery

19) 대한심부전학회 심부전진료지침 2022

20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Growth Factors. Version 2.2023 — March 6,2023

21) ECCO(European Crohn's and Colitis Organization) guideline 2015

(4) 임상 연구 결과

- [임산부, 비열등성시험]²²⁾ 중등도 및 중증의 철결핍성빈혈($60\text{g/L} < \text{Hb} < 100\text{g/L}$)을 동반한 임산부($n=100$)를 대상으로 신청품군과 대조군으로 1:1 무작위배정, 각 환자의 철 필요량²³⁾을 계산 후 신청품과 Iron sucrose를 12주간 투여²⁴⁾하여 안전성과 유효성을 평가한 결과,
 - 1차 평가지표인 12주 시점에서 기저상태 대비 평균 Hb 수치 상승은 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군보다 유의하게 높게 나타났으며 (29g/L vs 22g/L ; p value <0.001), 비열등성을 입증함.(95% CI $-6.5(-8.0,-5.0)$, 비열등성 마진 -10g/L)
 - 2차 평가지표인 페리틴 혈청 수치 상승은 신청품 투여군이 투여 후 3주차에서 유의하게 높게 나타났으나($178\mu\text{g/dL}$ vs $187\mu\text{g/dL}$; $p=0.30$), 12주차가 되는 시점에서는 양 투여군간 차이는 발견되지 않았음($112\mu\text{g/dL}$ vs $107.5\mu\text{g/dL}$; $p=0.60$).
 - 안전성 평가결과 양 투여군 모두 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 부작용으로 인한 투여 중단은 없었음. 주사부위의 반응은 신청품군에서 1건 대조군에서 2건이 있었으나 일시적인 가벼운 증상이었음.
- [염증성 장질환, 비열등성시험]²⁵⁾ 염증성 장질환(크론병, 궤양성 대장염 등)이 있는 철결핍성 빈혈 환자(여자 Hb $7-12\text{g/dL}$, 남자 Hb $7-13\text{g/dL}$, $n=485$)를 대상으로 신청품군과 대조군을 1:1 무작위배정, 신청품과 iron sucrose를 12주간 투여²⁶⁾하여 안전성과 유효성을 평가한 결과,
 - 1차 평가지표인 기저상태 대비 12주시점에서 Hb 수치가 2g/dL 이상 증가한 환자 비율은 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높았으며, 비열등성을 입증함.(65.8% vs 53.6% ; $p=0.004$; 95% CI $3.07-20.97$; 비열등성 마진 -7%)
 - 2차 평가지표인 정상 Hb 수치(여성 $\geq 12\text{g/dL}$, 남성 $\geq 13\text{g/dL}$), TSAT 수치($20\%-50\%$), ferritin 수치($\geq 100\mu\text{g/dL}$) 도달 비율 또한 신청품 투여

22) Jose A et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy randomised controlled trial. Jose et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:54

23) Ganzoni's formula에 따라 계산

Iron requirement(mg) = Total iron deficit [mg] = BW[kg] × (target HB(14g/dL) - actual Hb)[g/dL] × 0.24 + storage iron(1000) [mg]

24) 신청품군: 1회 투여시 최대 투여용량 1000mg, 200ml의 normal saline에 희석하여 30분이상 투여, 주 1회 간격 투여
iron sucrose군: 1회 투여시 300mg을 200ml normal saline에 희석하여 15~20분간 투여, 주 2회 간격 투여

25) Evstatiev R et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. GASTROENTEROLOGY 2011;141:846-853

26) 신청품군: 1회 투여시 최대 투여용량 1000mg, 200ml의 normal saline에 희석하여 30분이상 투여, 주 1회 간격 투여
iron sucrose군: 1회 투여시 300mg을 200ml normal saline에 희석하여 15~20분간 투여, 주 2회 간격 투여

군에서 iron sucrose투여군 대비 유의하게 높았음.

- 안전성 평가결과 부작용 발생률은 신청품 투여군 13.9%, iron sucrose 투여군 11.3%로 두 군간 유의한 차이는 발견되지 않았으나(p=0.413), 신청품군에서 중대한 이상반응인 폐색전증 1건이 보고됨.

○ **[비투석만성신부전증, 비열등성시험]**²⁷⁾ 18세 이상 비투석 만성신부전증²⁸⁾이 있는 철결핍성 빈혈 환자(Hb<11.5g/dL, n=2,584)를 대상으로 신청품군과 대조군으로 1:1 무작위배정, 신청품과 Iron sucrose를 56일간 투여²⁹⁾하여 안전성과 유효성을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 기저상태 대비 56일동안 가장 높은 Hb 수치간 차이의 평균값에서 신청품 투여군과 iron sucrose 투여군간 비열등성을 입증함.(1.13g/dL vs 0.92g/dL; 95% CI 0.13-0.28g/dL; 비열등성 마진 -0.2g/dL)
- 2차 평가지표인 56일간의 기저상태 대비 Hb 수치가 1g/dL 이상 상승한 이력이 있는 환자의 비율은 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높고 비열등성을 입증하였으며(48.6% vs 41.0%; 95% CI 3.6-11.6%; 비열등성 마진 -7.5%), 평균 ferritin, TSAT 변화도 신청품 투여군이 iron sucrose 투여군 대비 유의하게 높았음.
- 안전성 평가결과 응급치료가 필요한 이상반응(사망, 비치명적인 심근경색, 비치명적인 뇌졸중 및 심근경색, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 저혈압)의 비율은 신청품 투여군 13.7%, iron sucrose 투여군 12.1%로 유의한 차이가 없었음(95% CI -1.10-4.25%).

○ **[비정상 자궁출혈]**³⁰⁾ 비정상 자궁 출혈³¹⁾이 있는 철결핍성 빈혈 환자(60.0g/L~109.9g/L, n=60)를 대상으로 신청품군과 대조군을 1:1 무작위배정, 각 환자의 철 필요량³²⁾을 계산하여 신청품과 iron sucrose를 12주간 투여³³⁾하여 안전성과 유효성을 평가한 결과,

27) Onken JE et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant. 2014 Apr;29(4):833-42.

28) 다음 두가지 경우에 속하는 경우로 규정함

① 사구체여과율 60mL/min/1.73m² 미만 또는

② 사구체여과율 90mL/min/1.73m² 미만이면서 screening동안 Framingham Model에 따른 소변 구성성분 이상 또는 심혈관 질환 위험 증가로 신장의 손상이 확인되는 경우

29) 신청품군: 1회 투여시 15mg iron/kg을 100mg/min 속도로 투여(최대 투여 함량 750mg), 2주간 2회 최대 1500mg 투여
iron sucrose군: 1회 투여시 200mg을 2~5분간 투여, 2주간 5회 최대 1000mg 투여

30) Mahey R et al. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Apr;133(1):43-8.

31) pictorial bleeding assessment chart(PBAC) score 100이상 기준

32) Ganzoni's formula에 따라 계산

Total iron deficit(mg) = Patient weight(kg) × (150-Patient HB[g/L]) × 2.4 + 500

- 1차 평가지표인 기저상태 대비 Hb 수치 상승은 6주차에서는 신청품군이 iron sucrose군 대비 유의하게 높게 나타났으나($48 \pm 13 \text{g/L}$ vs $37 \pm 15.3 \text{g/L}$, $p=0.005$), 12주차에서는 양 투여군간 유의한 차이가 발견되지 않았음. ($p=0.11$)
- 2차 평가지표는 정상 Hb 수치 도달 환자 비율, 기저상태 대비 혈청 ferritin 수치 상승, 환자 피로 단계 개선 등으로 설정하였음.
 - 정상 Hb 수치($\geq 120.0 \text{g/L}$) 도달 환자 비율은 12주 시점에서 신청품 투여군 75%(22명), iron sucrose 투여군 65%(19명)로 두 군간 유의한 차이는 없었음. ($p=0.38$)
 - 기저상태 대비 12주 이후 혈청 ferritin 수치 변화량은, 신청품 투여군 ($10.0(3.9-28.0) \mu\text{g/L} \rightarrow 92(30-600) \mu\text{g/L}$)이 iron sucrose 투여군 ($8.8(2.3-20.0) \mu\text{g/L} \rightarrow 57(10-150) \mu\text{g/L}$) 대비 유의하게 높았음. ($p < 0.001$)
 - 기저상태에서 신청품 투여군의 100%, iron sucrose 투여군의 93% 환자가 피로를 경험하였으나³⁴⁾. 12주 이후 두 군 모두에서 유의한 피로도 감소가 나타났으며($p < 0.001$), 두 군간 유의한 차이는 없었음. (numeric-scale score $p=0.49$, LASA score $p=0.5$)
- 안전성 평가결과 이상반응은 양 투여군에서 유사하게 나타났으며, 신청품군에서 위염 2건, 가려움증 2건, 일시적 발열 1건이 보고되었으며, iron sucrose군에서 발열 2건, 위염 2건, 구토 2건, 주사부위 통증 3건, 가려움증 1건이 보고되었음.

○ [월경과다, 국내임상]³⁵⁾ 철결핍성 빈혈($\text{Hb} < 10 \text{g/dL}$ and ferritin $< 30 \text{ng/mL}$) 증상을 동반한 월경과다³⁶⁾ 여성 환자의($n=101$) 수술 전 치료에 신청품군과 대조군을 1:1 무작위배정, 신청품과 iron sucrose를 2주간 투여³⁷⁾하여 안전성과 유효성을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 첫 투여 후 2주 안에 $\text{Hb level} \geq 10 \text{g/dL}$ 까지 수치가 상승한 환자의 비율은 신청품군(78.8%)과 iron sucrose군(72.3%) 사이에 유의한 차이가 없었음($p=0.452$).

33) 신청품군: 1회 투여시 최대 투여용량 1000mg, 200ml의 noraml saline에 희석하여 15분이상 투여, 주 1회 간격 투여
iron sucrose군: 1회 투여시 300mg을 200ml normal saline에 희석하여 2시간 이상 투여, 주 2회 간격 투여

34) assessed using four-point numeric scale (숫자평가척도) and LASA(linear analog scale assessment)

35) Lee SH et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.45, No.4:858-864, April 2019.

36) 3주기 이상 연속적으로 주기별 중증 월경 출혈(주기당 80mL 이상)

37) 신청품군: 1회 투여시 최대 투여용량 1000mg, 15분이상 투여, 주 1회 간격 투여
iron sucrose군: 1회 투여시 200mg 투여, 주 3회 간격 투여

- 2차 평가지표인 Hb level $\geq 10\text{g/dL}$ 도달시간은 신청품군이 7.7일, iron sucrose군은 10.5일로 Hb 수치 교정시간의 유의한 차이를 보였으며 ($p=0.013$), Hb level 평균값은 신청품군(10.6 ± 1.1)이 iron sucrose군 (10.3 ± 0.9)보다 높게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았음. ($p=0.079$)
- 안전성 평가결과 양 투여군 모두 사망이나 아나필락틱 반응, 수혈 요구 등의 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 가장 흔한 부작용은 두통이었음.

○ [심혈관질환, 메타분석]³⁸⁾ 철결핍을 동반한 만성심부전 환자의 치료에 정맥주사 철분제의 효과를 평가하기 위해 신청품과 위약대조군의 안정성 및 유효성을 평가한 RCT문헌 4편을 선정하여 메타분석을 실시한 결과,

- 주요 평가지표인 심혈관 질환으로 인한 입원과 사망률 지표에서 신청품군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였음(RR 0.59, 95%CI 0.40-0.88; $p=0.009$).

결과지표	총발생건수, n(%)		RR(95% CI)	p-value
	신청품군 (n=504)	위약군 (n=335)		
CV hospitalisations and CV mortality	69(23.0)	92(40.9)	0.59(0.40-0.88)	0.009
HF hospitalisations and CV mortality	39(13.0)	60(26.7)	0.53(0.33-0.86)	0.011
CV hospitalisations and all-cause mortality	71(23.7)	94(41.8)	0.60(0.41-0.88)	0.009
HF hospitalisations and all-cause mortality	41(13.7)	62(27.6)	0.54(0.34-0.87)	0.011
All-cause hospitalisations and all-cause mortality	108(36.1)	118(52.5)	0.73(0.52-1.01)	0.060
HF hospitalisations	22(7.3)	43(19.1)	0.41(0.23-0.73)	0.003
CV hospitalisations	52(17.4)	75(33.3)	0.54(0.36-0.83)	0.004
All-cause hospitalisations	89(29.7)	99(44.0)	0.71(0.50-1.01)	0.056

- 심부전 악화로 인한 입원기간의 중간값은 ferric carboxymaltose 투약군은 10일(최소 3일~최대 31일)이었으며, 위약군은 12일(최소 1일~최대 165일)로 나타남.
- 안전성 평가결과 부작용을 경험한 환자의 비율은 두 투여군 간 차이가 없었고 부작용의 종류, 발생빈도 모두 유사하였으며, 심각하거나 중증의 과민반응이 보고된 내용은 없었음.

○ [염증성장질환, 체계적문헌고찰]³⁹⁾ 염증성 장질환 환자의 철결핍 빈혈 치

38) Anker SD et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018 Jan;20(1):125-133.

39) Aksan A et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017 May;45(10):1303-1318.

료에 정맥용 철분주사제의 효과와 내약성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰(15편 연구, n=1,746) 및 bayesian 네트워크 메타분석(5편 RCT, n=1,143)을 수행하였음.

A. 체계적 문헌고찰

- 1차 평가지표는 기저상태 대비 혈액학적 반응으로 Hb 수치 of 정상화 또는 기저상태 대비 Hb 수치의 2g/dL이상 상승으로 정의하였음.
 - 4편의 RCT 연구에서 정맥주사 철분제(신청품, iron sucrose, iron isomaltoside)는 경구 철분제 대비 효과지표가 우월한 것으로 나타났음.
 - 1편의 RCT 연구에서 신청품과 iron sucrose를 직접 비교하였으며, 신청품이 iron sucrose 대비 효과지표가 우월한 것으로 나타났음.
 - 환자 대조군 연구 1편 및 비무작위 연구 1편에서 경구 철분제와 iron sucrose의 효과를 비교하였으며, 경구 철분제가 iron sucrose가 경구 철분제에 비해 더 나은 효과지표를 보인 것으로 나타났음.
 - 신청품, iron sucrose, iron dextran 단일군 연구는 6편이 검색되었으며, 해당연구에서 세 성분의 반응률이 각각 70-86%, 65-80%, 51%로 나타났음.
 - 종합적으로 전체 반응률은 5편의 연구에서 신청품이 79%(401/505), 8편의 연구에서 iron sucrose가 68%(344/508), 2편의 연구에서 iron isomaltoside가 67%(147/219), 1편의 연구에서 iron dextran이 42%(33/78)인 것으로 나타났음.
- 2차 평가지표인 약물관련 이상반응 또는 중대한 이상반응으로 정맥주사 철분제는 전반적으로 내약성이 좋은 것으로 보고되었음.
 - 5편의 연구에서 신청품을 투여한 543명의 환자 중, 12.0%(65/543)가 치료와 관련된 이상반응을 경험하였음. 가장 흔한 이상반응은 일시적인 간효소증가(2.2%), 두통(1.7%), 고페리틴혈증(1.3%), 저인산혈증(1.7%)이었음. 1건(1/543, 0.2%)의 중대한 이상반응(폐색전증)이 약물 관련 이상 반응으로 보고되었음.
 - 1편의 RCT 연구에서 신청품과 iron sucrose 간의 부작용 및 심각한 부작용에 해당하는 환자비율에는 유의한 차이가 없었음.

B. bayesian 네트워크 메타분석⁴⁰⁾

40) FCM (ferric carboxymaltose) vs. IS(iron sucrose): 1편, Evstatiev et al.(2011)FCM vs. oral iron: 1편, Kulnigg et al.(2008), IS vs oral iron: 2편, Lindgren et al. (2009), Schroder et al. (2005) (통계적 이질성 분석 결과, 유의하지 않았음(p<0.10, I²=10%).), ISM(iron isomaltoside) vs oral iron: 1편, Reinisch et al. (2013)

- 신청품은 경구 철분제 대비 우월한 유효성을 보였고(OR=1.9, 95%CrI:(1.2;3.2)), Iron sucrose, iron isomaltoside 정맥주사 철분제 또한 경구 철분제 대비 더 나은 반응률을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았음.(OR=1.3, 95%CrI:(0.79;2.2) / OR=1.3, 95%CrI:(0.80;2.1))
- 신청품, iron sucrose, iron isomaltoside 성분 간 유효성은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 신청품이 iron sucrose, iron isomaltoside 대비 더 좋은 결과를 보였음.(iron sucrose 대비 OR=0.70, 95%CrI:(0.48;1.0) / iron isomaltoside 대비 OR=0.69, 95%CrI:(0.34;1.4))
- Rank probability matrix에 따르면, 신청품, iron sucrose, iron isomaltoside, 경구용 철분제 순서로 치료 효과를 보였음.⁴¹⁾

(5) 학회 의견

- 관련 학회⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾에서는 정맥철분주사제는 경구용 철분제의 치료 실패, 위절제술이나 염증성 장질환 등으로 경구철분제의 흡수가 어려운 경우, 수혈을 원하지 않는 경우 등에 사용할 수 있으며, 특히 암환자, 심부전 환자 등 만성 염증질환 철결핍 환자의 경우 경구용 철분제 흡수가 어려워, 1차 치료 약제로 고용량 정맥 철분 주사제가 권고 된다는 의견임.
- 신청품은 기존의 정맥철분주사제가 갖는 저용량의 다회 투여의 불편함을 극복하고 효과와 안전성을 높인 제제로 철 결핍환자에게 신속하게 고용량의 철분을 공급할 수 있는 장점이 있는 약제로 언급함.

41) 상기 결과를 뒷받침하고 근거수준을 올리기 위해 추가적인 무작위배정 임상시험이 필요하다고 언급되어 있음.

42) 대한산부인과학회()

43) 대한신장학회()

44) 대한혈액학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자” 및 “임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 철 결핍증 환자”에 허가받은 약제로, 현재 관련 적응증에 사용 가능한 iron hydroxide sucrose complex 약제가 등재되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 영양급여 대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회, 2023년 10월 23일

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[322]</p> <p>철분주사제 (품명: 베노훼럼, 페린젝트주 등)</p>	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여한 경우로서 요양급여비용 청구 시 매월 혈액검사 결과지, 철결핍을 확인할 수 있는 검사결과지, 투여소견서가 첨부된 경우에 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 일반 환자</p> <p>1) 헤모글로빈(Hb) 10g/dL(단, 임신부는 11g/dL) 이하이고 경구투여가 곤란한 경우로서 출혈 등이 있어 철분을 반드시 신속하게 투여할 필요성이 있는 철결핍성 빈혈 환자로 혈청 페리틴(Serum ferritin) 30ng/mL 미만 또는 트랜스페린 포화도(Transferrin saturation) 20% 미만인 경우</p> <p>2) 수술, 출산 등으로 인한 출혈로 신속한 투여가 필요한 환자는 Hb 10g/dL 이하인 경우</p> <p>나. 투석중이 아닌 만성신부전증 환자</p> <p>Hb 10g/dL 이하인 경우에 투여하고, 목표(유지) 수치는 Hb 11g/dL까지 요양급여를 인정하며,</p> <p>○ Serum ferritin 100ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 20% 미만인 경우(다만, 경구투여가 곤란한 경우만 인정)</p> <p>다. 투석중인 만성신부전증 환자</p> <p>Hb 11g/dL 이하인 경우에 투여 시 인정하며</p> <p>1) 혈액투석환자는 Serum ferritin 200ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 20% 미만인 경우</p> <p>2) 복막투석환자는 경구투여가 곤란한 경우에 한하여 Serum ferritin 100ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 20% 미만인 경우</p> <p>3) 충분한 양의 Erythropoietin 주사제를 투여함에도 빈혈이 개선되지 않는 Erythropoietin 주사제 저항인 경우에는 Serum ferritin 300ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 30% 미만인 경우</p> <p>라. 항암화학요법을 받고 있는 비골수성 악성종양을 가진 환자</p> <p>Hb 10g/dL 이하인 경우로서</p> <p>1) 경구투여가 곤란한 환자로 Serum ferritin 100ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 20%미만인 경우</p> <p>2) 충분한 양의 Erythropoietin 주사제를 투여함에도 빈혈이 개선되지 않는 Erythropoietin 주사제 저항인 경우에는 Serum ferritin 300ng/mL 미만 또는 Transferrin saturation 30%미만인 경우</p> <p>※ 대상약제</p> <ul style="list-style-type: none"> · iron hydroxide sucrose complex 주사제(품명: 베노훼럼주 등) · ferric hydroxide carboxymaltose complex 주사제(품명: 페린젝트주)

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국 약가집(미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)에 수재되어 있음.

- 제외국 평가 결과
 - SMC (2011년 5월): 제한적 사용으로 권고함
 - 허가사항에 해당하는 경구철분제의 효과가 불충분하거나, 불가능한 철결핍 환자(진단은 검사결과를 반드시 참조해야함)로, 혈액 투석을 받고 있는 환자는 제외하고 권고함.
 - 제약사에서 제출한 경제성 평가에서는 정맥일시주사(iv bolus)와 혈액 투석 환자는 고려하지 않았음.

 - PBAC (2013년 3월, 11월⁴⁵⁾): 권고함
 - 철결핍성빈혈에 제한 없이 권고됨(현행 제한 없이 권고되는 기존 등재약품인 Iron polymaltose 주사제와의 형평성에 근거함).
 - 제약사에서는 iron polymaltose 대비 비용-최소화 분석을 제출하였으며, 동등한 유효용량은 총 철 필요량에 근거하여 1:1이었음.
 - 신청품과 비교약제의 직접 비교 임상시험이 없었으며, 의미 있는 간접 비교를 수행할 수 없는 점을 고려시, 두 약제의 상대적 효과 및 안전성은 정량적으로 평가할 수 없었음.
 - 위원회는 잔량 폐기 및 임상적 이익이 조금이거나 없는 환자들에게서 사용될 가능성을 고려한 협상이 필요하다고 평가함.

 - HAS (2015년 3월, 2019년 2월⁴⁶⁾): ASMR V(개선 없음)
 - 신청품은 철분 경구 제제가 효과적이지 않거나 사용할 수 없는 경우 철결핍증 치료에 있어 다른 정맥 철분제에 비해 효과나 내약성 측면에서 실제 개선점이 없음(ASMR V). 그러나 투여시간 및 주입빈도 감소에 관한 실제적인 가치가 있음.
 - 2019년 ASMR 재평가에서 좌심실 박출률 감소와 페리틴이 감소한 증상이 있는 심부전 성인 환자를 대상으로 한 3개의 임상시험 결과를 검토하였으며, 기심의 대비 변경사항 없음.

45) 최초 평가시 제약사에서는 2mL(100mg), 10mL(500mg) 신청하였으나, 최종 평가시 10mL만 신청하여 등재되었음.

46) ASMR 재평가 내용