

新型三价铁化合物麦芽酚铁的临床评价

王文沛,张斌,张海英*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

【摘要】 麦芽酚铁是由英国 Shield Therapeutics 公司研发的一种新型口服三价铁化合物。2019年7月25日,美国食品药品监督管理局正式批准麦芽酚铁用于成人缺铁症状的治疗。本品是由1个三价铁和3个麦芽酚分子络合稳定的口服铁剂,与亚铁盐相比,能更有效地将铁吸收到肠上皮细胞中,提高了生物利用度,还可治疗对亚铁盐不耐受的缺铁性贫血,不良反应较小。本文拟就麦芽酚铁的基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、用法用量等进行综述。

【关键词】 麦芽酚铁;口服铁剂;缺铁性贫血;临床评价

【中图分类号】 R973.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)11-0005-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.002

Clinical evaluation of a novel oral ferric iron compound—ferric maltol

WANG Wen-pei, ZHANG Bin, ZHANG Hai-ying*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

贫血是指循环血液中血红蛋白(hemoglobin, Hb)量或红细胞数低于正常值,不能满足生理功能需求而产生的一类疾病。贫血影响着世界1/4的人口,占全球疾病负担的8.8%^[1]。铁缺乏引起的缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)最为常见,婴幼儿、孕妇、乳母和老年人是缺铁性贫血高发人群。据世界卫生组织报告,在儿童及孕妇等主要贫血人群中,IDA发病率>50%^[2]。胃肠道疾病,如腹腔疾病和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)以及慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)、癌症和慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)均能增加贫血和缺铁的风险^[3-12],缺铁还与不安腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、生活质量下降、疲劳、认知功能受损和不孕有关,并可通过铁治疗逆转^[3]。治疗性铁剂分为有机铁(血红素铁)和无机铁(非血红素铁)^[13],按应用途径分为口服铁和静脉铁。三价铁离子(Fe^{3+})在肠pH下显著不溶,并立即发生水解,以聚氧-氢氧化物的形式沉淀析出,吸收很差^[14]。亚铁盐价格便宜且使用方便,是普遍使用的口服铁剂,但是由于亚铁

离子(Fe^{2+})的氧化应激作用,会引起恶心、呕吐、胃灼热、腹痛等一些胃肠道不良反应^[15]。静脉铁剂主要是一些多糖铁复合物,其补铁效果比口服补铁更好,但是可能会造成严重的过敏反应甚至导致死亡,因此被临床限制使用^[16]。口服铁制剂仍是IDA患者的主要选择。

麦芽酚铁(ferricmaltol)是由英国 Shield Therapeutics 公司研发的一种胶囊,2016年得到欧洲药品管理局的批准,用来治疗成人缺铁的症状。2019年7月25日,该药得到了美国食品药品监督管理局的批准以发挥相同功效。本品将铁元素转移至转铁蛋白的转移率较其他同类络合物高,与亚铁离子相比提高了生物利用度,能够帮助一些无法吸收亚铁盐补铁的患^[17]。本文就基本信息、药理作用、药物代谢动力学、临床评价、安全性、用法用量等信息作一综述,以为临床用药提供参考。

1 基本信息

本品是1个三价铁和3个麦芽酚(3-羟基-2-甲

*通信作者:张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

基-4-吡咯酮)分子的络合物,麦芽酚对铁具有高亲和力和高选择性,化学结构见图1。

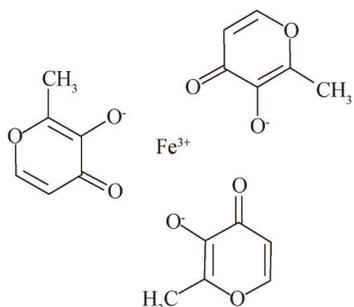


图1 麦芽酚铁化学结构式

2 药理作用

本品是一种口服铁剂,非血红素铁从小肠吸收的机制尚未完全阐明。有研究认为,铁元素进入粘膜细胞是由特定的细胞内转运中间体调节的。麦芽酚铁是一种中性稳定的络合物,在小肠中处于可溶性状态,不会生成不溶性氢氧化铁和磷酸盐的形式沉积于十二指肠,能够在穿过细胞膜时分离,从而实现铁在肠壁运输^[17]。当麦芽酚铁中的三价铁被内源性铁摄取机制摄取时,麦芽酚铁即发生解离,这种铁摄取机制可能与位于回肠和十二指肠的整合素- β_3 或二价金属转运体-1有关^[18-19],三价铁通过肠壁吸收并被转移进入血液循环,与转铁蛋白和铁蛋白相结合^[20],络合物本身不进入血液循环^[21]。还有研究认为,三价铁还原成亚铁离子,是铁得以被内源性系统吸收的前提,因为只有亚铁离子形式能被内源性肠细胞表面载体摄取,在抗坏血酸和其他还原剂的作用下,铁配合物可以生成亚铁离子^[22]。

3 药物代谢动力学

在一项随机开放标签的I期临床研究中^[23],24名IBD缺铁(有或没有贫血)受试者被随机给予单剂量麦芽酚铁30、60、90 mg(正式批准剂量的1~3倍),每日2次,给药8 d,通过测定受试者血清铁参数、血浆和尿液中麦芽酚以及麦芽酚葡萄糖苷酸(maltol glucuronide)的浓度,评估麦芽酚铁的药物代谢动力学特征^[20-21]。麦芽酚铁从胃肠道吸收后解离,铁和麦芽酚分别被吸收。给药后1.5~3 h,血清铁浓度和转铁

蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)达到峰值,3个剂量组(30、60、90 mg)的平均最大血清铁浓度分别是32.3、49.1、48.7 $\mu\text{mol/L}$,平均最大TSAT分别达到45.6%、69.8%和67.3%,血清铁总浓度随累积剂量的增加而以低于剂量比例的方式增加^[23]。通过计算血清铁 C_{max} 第8天与第1天的比值、以及时间曲线下面积(Area Under Curve, AUC)第8天与第1天的比值表明,在30~90 mg每日2次给药方案下,7 d后未出现累积^[23]。

麦芽酚在体外通过葡萄糖醛酸结合和硫酸结合反应来代谢,麦芽酚被迅速代谢成麦芽酚葡萄糖苷酸^[20-21]。口服麦芽酚铁后1 h,麦芽酚血药浓度达到峰值,3个剂量组下降到基线的时间分别为3、4和6 h;口服麦芽酚铁后1.2~1.5 h,麦芽酚葡萄糖苷酸血药浓度达到峰值,在6 h后下降至基线^[23]。所有剂量组的麦芽酚和麦芽酚葡萄糖苷酸的血药浓度-时间曲线形态无明显差异。在所有剂量下,麦芽酚第1天的平均AUC为0.026~0.105 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$,麦芽酚葡萄糖苷酸第1天的平均AUC为0.0983~0.3000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$;麦芽酚的平均半衰期为0.48~1.17 h,麦芽酚葡萄糖苷酸的平均半衰期为0.84~0.97 h^[23]。在摄入的总麦芽酚中,平均有39.8%~60.0%以麦芽酚葡萄糖苷酸的形式随尿排出,在麦芽酚铁摄入后3 h内,麦芽酚和麦芽酚葡萄糖苷酸随尿大量排出,各剂量组的平均清除率一致,麦芽酚的清除率为0.80~1.52 L/h,麦芽酚葡萄糖苷酸的清除率为0.75~0.85 L/h^[23]。无透析依赖的慢性肾脏疾病患者中麦芽酚或麦芽酚葡萄糖苷酸的暴露量无临床意义的变化^[23]。食物会降低麦芽酚铁的生物利用度,目前还没有临床研究评估其潜在的药物相互作用^[23]。

Kelsey等^[24]早期的研究显示,口服10 mg麦芽酚铁的水溶液或片剂,50%受试者的血清铁浓度会在1 h后达到峰值,另外50%受试者的血清铁浓度在2 h的水平略高于1 h的水平,此时吸收曲线已稳定。给予受试者10 mg单剂量的麦芽酚铁水溶液,麦芽酚铁使缺铁患者的血清铁浓度从 $(5.1\pm 4.6) \mu\text{mol/L}$ 上升到 $(19.4\pm 9.0) \mu\text{mol/L}$,平均最大上升值约为 $(14.0\pm 6.0) \mu\text{mol/L}$ 。口服60 mg麦芽酚铁片剂1 h后,也出现类似的稳定。60 mg的剂量大约有14%的生物利用度。Reffitt等^[25]在一项受试者为12例的盲、交

叉、随机的评估麦芽酚铁体内吸收的研究中发现,血清铁水平在 90 min 时达到峰值,然后逐渐下降,大约 5 h 达到稳态水平。

4 临床评价

Harvey 等^[26]研究了麦芽酚铁对硫酸亚铁盐不耐受患者的治疗效果。试验共纳入 24 例患者,其中 1 例在治疗期间被诊断出腹腔疾病的患者被排除在外,剩余 23 例患者中有 15 例患有 IBD,IBD 患者往往难以用口服铁剂治疗。对上述缺铁性贫血及对硫酸亚铁不耐受的患者每次口服含铁 30 mg 的麦芽酚铁,每日 2 次,治疗期 3 个月。结果显示:23 例患者中有 19 例完成了治疗,有 2 例患者在研究的第 1 周因克罗恩病加重(非不良反应)选择退出,另有 2 例克罗恩病患者失去随访。19 例患者中,14 例(74%)贫血得到完全纠正,不良反应的发生率低。完成治疗的患者平均 Hb 浓度从(106±15)g/L 上升到(126±16)g/L,14 例达到了正常范围;平均铁蛋白浓度从(8.1±3.5)μg/L 上升到(17.4±11.4)μg/L,11 例达到了正常范围。在完成研究的 11 例 IBD 患者中,有 9 例完全纠正了贫血。这表明,在不耐受亚铁化合物的患者中,麦芽酚铁可纠正缺铁,且不良反应发生率低。

2 个随机、安慰剂对照多中心 III 期临床试验 AEGIS1(NCT01252221)和 AEGIS2(NCT01340872)评估了麦芽酚铁治疗缺铁性贫血的安全性和有效性^[20,27],共纳入了 128 例患有静止 IBD 患者。男性患者和女性患者的 Hb 浓度基线分别为 95~120 g/L 和 95~130 g/L,铁蛋白<30 μg/L,所有患者先前均接受过亚铁产品治疗,但因为无效或不耐受而没有继续先前的治疗。受试者按 1:1 的比例分别口服本品(每次 30 mg、每日 2 次)或安慰剂,共持续 12 周。主要疗效终点是从基线到第 12 周麦芽酚铁组 Hb 浓度变化与安慰剂组相比的平均差异。在第 4 周、第 8 周和第 12 周,使用麦芽酚铁组与安慰剂组相比,Hb 浓度有显著改善。与基线的最小二乘均数标准误差分别为(10.4±1.1)、(17.3±1.5)和(21.8±1.9)g/L($P<0.001$),麦芽酚铁组 2/3 的患者在第 12 周时 Hb 浓度恢复正常。麦芽酚铁组的铁蛋白基线平均浓度为 8.6 μg/L,该组第 12 周时铁蛋白平均浓度在 26.0 μg/L,整体平均改善

了 17.3 μg/L。麦芽酚铁的安全性与安慰剂相当,对炎症性肠病的严重程度没有影响。试验提示,麦芽酚铁能迅速且具有临床意义地改善 Hb 浓度,使大多数患者的 Hb 浓度恢复正常,并显示出良好的安全性和耐受性。

在完成上述 12 周安慰剂对照阶段的试验后,符合条件的患者均继续参加开放标签的后续试验。患者均口服麦芽酚铁,每次 30 mg,每日 2 次,试验持续 52 周^[28]。接受麦芽酚铁治疗且继续参与后续非盲试验的患者构成维持组,先前安慰剂对照组转为接受麦芽酚铁治疗的患者构成转换组。从基线到 64 周,维持组的平均 Hb 浓度提高了(30.7±14.6)g/L,转换组提高了(21.9±16.1)g/L,所有患者平均 Hb 浓度提高了 31 g/L。所有患者在 64 周时平均血清铁蛋白浓度增加到 68.9 μg/L,与基线相比整体平均提高了 60.3 μg/L。71% 的患者在 12 周时血红蛋白浓度达到正常值,78% 的患者在 16 周时达到正常值,86% 的患者在 64 周时达到正常值。

另一项双盲 III 期临床试验 AEGIS3(NCT02968368)评估了麦芽酚铁治疗 CKD 患者的缺铁性贫血的安全性和有效性^[20]。该试验纳入了 167 例无透析依赖的 CKD 患者,其基线 Hb 浓度在 80~110 g/L 之间,铁蛋白<25 μg/L 且转铁蛋白饱和度(TSAT)<25% 或铁蛋白<50 μg/L 且 TSAT<15%。受试者随机以 2:1 的比例口服本品(每次 30 mg,每日 2 次)或安慰剂,持续 16 周。主要的疗效终点为第 16 周时,麦芽酚铁组的 Hb 浓度变化与安慰剂的平均差异。从基线到 16 周,麦芽酚铁组 Hb 浓度变化的最小二乘法平均值是 5 g/L,对照组是 -0.2 g/L,麦芽酚铁组与对照组的平均差异为 5.2 g/L($P=0.0149$)^[21];从基线到 16 周,麦芽酚铁组的铁蛋白浓度平均上升了 49.3 μg/L,对照组则上升了 6.6 μg/L,麦芽酚铁组与对照组的平均差异为 42.7 μg/L^[21]。结果显示,与安慰剂相比,麦芽酚铁对 Hb 浓度的提高具有临床意义和显著的统计学意义。

在一项名为 AEGIS-H2H 的 III 期多中心、随机阳性对照试验中^[29],纳入了 242 名 IBD 患者,Hb 测量值低至 80 g/L。该研究是为了评估麦芽酚铁与静脉补铁药物及麦芽糖铁(ferric carboxymaltose,FCM)的有效性是否具有差异,以 Hb 正常化或较基线升高 >20 g/L 为有效。AEGIS-H2H 研究的初步分析显示,

麦芽酚铁在12周时达到了研究方案所定的非劣效性标准。

5 安全性

在Ⅲ期临床试验AEGIS1、AEGIS2和AEGIS3中,研究对象包含128例患有静止IBD患者^[27]和167例无透析依赖的CKD患者^[20]。其中,接受麦芽酚铁治疗的患者共计175例(IBD 64例和CKD 111例),其他120例为安慰剂对照组。在试验中,治疗组常见不良反应发生率(>1%)均超过安慰剂组。麦芽酚铁最常见的不良反应为胃肠道反应,主要为轻到中度,包括胃肠气胀(4.6%)、腹泻(4.0%)、便秘(4.0%)、粪便变色(4.0%)、腹痛(2.9%)、恶心(1.7%)、呕吐(1.7%)、腹部不适(1.1%)、腹胀(1.1%)。在双盲安慰剂对照研究期间,因麦芽酚铁不良反应而停止治疗的患者比例为4.6%,导致中止治疗最常见的不良反应是腹痛(患者的1.7%)^[20]。

Ⅲ期临床研究AEGIS1中^[27],有128例患有静止IBD患者随机接受治疗,其中共55例麦芽糖铁治疗患者和53例安慰剂患者完成了12周的双盲治疗,提前退出的原因主要是由于不良反应或缺乏疗效。麦芽糖铁和安慰剂组分别有60例患者的数据计入试验统计结果。研究者认为与药物治疗相关的不良反应在麦芽酚铁组中有15例,与用药相关的最常见不良反应是腹痛、便秘和胀气,每种各发生在4例患者身上。因不良反应而提前停用麦芽酚铁的患者有8例,其中药物治疗相关的不良反应有4例,均为胃肠道不良反应,分别为1例腹痛、1例腹泻、1例胀气、1例便秘。总体来说,麦芽酚铁最易发生的不良反应是胃肠道不良反应,但通常较轻。对于活动性IBD发作患者,有增加其胃肠道炎症的风险。

6 用法用量

麦芽酚铁胶囊每粒含30 mg铁。推荐剂量为每次30 mg,每日2次(早晚各1次),餐后1~2 h服用,不要打开、弄破或咀嚼。治疗时间取决于缺铁的严重程度,但一般至少需要12周的治疗^[20]。治疗时间应尽可能地延长,直到铁蛋白水平在正常范围内。有以下情形的患者禁用:①对活性物质或任何赋形剂过

敏,因为可能导致休克、临床上显著的低血压、意识丧失和(或)衰竭;②血色素沉着症和其他铁超载综合征;③反复出血,若使用会导致铁过载。此外,同时使用铁制品和二巯基丙醇可能会增加肾毒性的风险,因此需要避免与二巯基丙醇同时使用。由于使用该药可能会增加活动性IBD发作的风险、铁过载风险、儿童意外服用过量风险,因此用药过程应注意监测血药浓度,并远离儿童。

综上,麦芽酚铁作为一种三价铁、非铁盐、稳定的新型复合物,具有独特的吸收机制,生物利用度高于亚铁盐。对于亚铁盐药物不耐受的患者,麦芽酚铁胶囊是理想的替代疗法。在一系列Ⅲ期临床对照试验中,麦芽酚铁胶囊已被证实是一种稳定、耐受性良好、高效的治疗成人铁缺乏症(有无贫血症状均可)的口服药物,有望使缺铁性贫血患者无需使用静脉注射铁剂,从而改变铁缺乏症患者的治疗模式。

【参考文献】

- [1] Kassebaum N J, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010[J]. Blood, 2014, 123(5):615-624.
- [2] 中国营养学会“缺铁性贫血营养防治专家共识”工作组. 缺铁性贫血营养防治专家共识[J]. 营养学报, 2019, 41(11):417-426.
- [3] Jimenez K, Dabsch S K, Gasche C. Management of iron deficiency anemia[J]. Gastroenterol Hepatol, 2015, 11(4):241-250.
- [4] Hershko C, Hoffbrand A V, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia[J]. Haematologica, 2005, 90(5):585-595.
- [5] Corazza G R, Valentini R A, Andreani M L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia [J]. Scand J Gastroenterol, 1995, 30(2):153-156.
- [6] Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24 (11/12):1507-1523.
- [7] Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain [J]. Inflamm Bowel Dis, 2000, 6(2):142-150.
- [8] De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics [J]. Am J Nephrol, 2010, 32(6):533-540.
- [9] Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(12):3035-3045.
- [10] Baribeault D, Auerbach M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia [J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(Suppl 10):S4-S14.
- [11] Jankowska E A, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart fail-

- ure[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15):1872-1880.
- [12] Klip I T, Comin-Colet J, Voors A A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4):575-582.
- [13] 毛宇, 陈博, 顾宁. 口服补铁剂的研究现状与发展趋势[J]. *药学研究*, 2017, 36(11): 621-626.
- [14] Kelsey S M, Blake D R, Hider R C, et al. Absorption of ferric maltol, a novel ferric iron compound, in iron-deficient subjects [J]. *Clin Lab Haematol*, 1989, 11(3):287-290.
- [15] Pereira D I, Couto Irving S S, Lomer M C, et al. Arapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014 (14):103.
- [16] Shi Q, Li J, Yao Q, et al. Intravenous iron sucrose: an alternative for oral iron in pregnancy with iron deficiency anemia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(3):523-525.
- [17] Barrand M A, Callingham B A, Hider R C. Effects of the pyrones, maltol and ethyl maltol, on iron absorption from the rat small intestine[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1987, 39(3):203-211.
- [18] Barrand M A, Callingham B A. Evidence for regulatory control of iron uptake from ferric maltol across the small intestine of the rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1991, 102(2):408-414.
- [19] Stallmach A, Buning C. Ferricmaltol (ST10): a novel oral iron supplement for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(18):2859-2867.
- [20] FDA. ACCRUFER (ferric maltol) [EB/OL]. (2019-07-25) [2020-03-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212320Orig1s000lbl.pdf.
- [21] EMA. Feraccru (ferric maltol) [EB/OL]. (2016-03-18) [2020-03-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/feraccru-epar-product-information_en.pdf.
- [22] Barrand M A, Hider R C, Callingham B A. The importance of reductive mechanisms for intestinal uptake of iron from ferric maltol and ferric nitrilotriacetic acid (NTA) [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1990, 42(4):279-282.
- [23] Bokemeyer B, Krummener A, Maaser C, et al. Randomized open-label Phase 1 study of the pharmacokinetics of ferric maltol in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency [J]. *Eur J Drug Metab Ph*, 2016, 42(2):229-238.
- [24] Kelsey S M, Hider R C, Bloor J R, et al. Absorption of low and therapeutic doses of ferric maltol, a novel ferric iron compound, in iron deficient subjects using a single dose iron absorption test [J]. *J Clin Pharm Ther*, 1991, 16(2):117-122.
- [25] Reffitt D M, Burden T J, Seed P T, et al. Assessment of iron absorption from ferric trimaltol [J]. *Ann Clin Biochem*, 2000, 37(4):457-466.
- [26] Harvey R S, Reffitt D M, Doig L A, et al. Ferrictrimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(9):845-848.
- [27] Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferricmaltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase 3 clinical trial program [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(3):579-588.
- [28] Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferricmaltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a phase 3 study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(3):259-270.
- [29] Shield. Positive results for Feraccru® in AEGIS-H2H non-inferiority study [EB/OL]. (2019-07-26) [2020-03-10]. <https://www.shieldtherapeutics.com/wp-content/uploads/2019/03/STX-AEGIS-H2H-study-results.pdf>.

收稿日期: 2020-04-10 本文编辑: 郭美晨