의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-03-06	**접수번호**	20240032974
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)유유제약		
제 품 명		세뉴벨라정400밀리그램(세벨라머탄산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세벨라머탄산염([redacted])(업체 요청에 따라 비공개)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		내용고형제 / 세벨라머탄산염 400밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2024.10.10		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		렌벨라정(세벨라머탄산염)(800밀리그램) '07.10.09.		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과 의약품정책과	**심사담당자**	(안유) 김송이 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이희진 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장 (동등성) 백지영 심사원, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (특허) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김춘래 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 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

1. 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절

2. 투석을 받고 있지 않은 만성 신장질환 환자 중 혈청 인 농도가 5.5 mg/dl 이상인 환자의 혈청 인 조절

○ 용법·용량

이 약은 1일 3회 식사와 함께 복용하여야 한다.

1) 인산결합제를 복용하고 있지 않는 환자에 투여하는 경우
이 약의 권장초기용량은 0.8g 내지 1.6g 이며, 이 약 2~4정을 다음과 같이 혈청 인 수치에 따라 매 식사와 함께 복용한다. 아래 표1은 인산결합제를 복용하고 있지 않은 환자에게 권장되는 이 약의 초기 용량을 보여주고 있다.
표1. 인산결합제를 복용하고 있지 않은 만성 신장질환 환자에서 초기 용량

혈청인	이 약 투여용량
5.5 - 7.5 ㎎/dL	1회 2정, 1일 3회 식사와 함께 복용
7.5 ㎎/dL 이상	1회 4정, 1일 3회 식사와 함께 복용

2) 세벨라머 염산염 정제를 복용하고 있는 환자에서 이 약을 대체 투여하는 경우
세벨라머 염산염 정제를 복용하고 있는 환자에게 이 약을 대체 투여할 경우에는 동일 용량을 투여한다. 목표 혈청 인 수치에 도달하기 위해 적절한 용량 조절이 필요할 수 있다. 투석을 받는 만성신장질환 환자에서 연구된 세벨라머 탄산염의 최대 1일 용량은 14g이었다.

3) 초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이 약을 대체 투여하는 경우
혈액 투석을 받는 만성신장질환 환자 84명을 대상으로 한 연구에서, 세벨라머 염산염과 초산칼슘제제는 동일한 용량(mg당 대략의 mg)에서 유사한 혈청 인의 감소를 나타냈다. 표2는 현재 초산칼슘 복용량을 기준으로 하여 권장되는 이 약의 초기 용량을 보여주고 있다.
표2. 초산칼슘제제에서 이 약으로 대체 투여할 때 투석 환자의 초기 용량

초산칼슘제제 (1정당 초산칼슘 667mg 함유)	이 약 투여용량
1회 1정, 1일 3회	1회 2정, 1일 3회
1회 2정, 1일 3회	1회 4정, 1일 3회
1회 3정, 1일 3회	1회 6정, 1일 3회

4) 세벨라머 탄산염의 정제에서 산제로 또는 산제에서 정제로 대체 투여 하는 경우

세벨라머 탄산염 정제와 산제간의 대체 투여시 동일 용량을 투여한다. 목표 혈청 인 수치에 도달하기 위해 적절한 용량 조절이 필요할 수 있다.

5) 이 약을 복용하고 있는 모든 환자에서의 용량 조절
목표한 혈청 인 수치로 조절될 때까지 필요한 경우 2주간의 간격을 두고 1일 3회 식사와 함께 이 약의 용량을 0.8g씩 증량 또는 감량한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 사용하지 말 것.
1) 이 약의 주성분 및 부형제에 과민한 환자
2) 저인산혈증 환자
3) 장폐색 환자(이 약은 장관내에서 팽윤하여 장관천공을 일으킬 우려가 있다.)

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.
장관협착 또는 변비가 있는 환자(이 약은 장관 내에서 팽윤하여 장폐색, 장관 천공을 일으킬 우려가 있다.)

3. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 매우 다양한 조건에서 실시되었기 때문에 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제의 이상반응 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.
이 약의 안전성에 대한 자료는 제한적이다. 그러나 이 약은 세벨라머 염산염 제제와 활성성분이 동일하므로 두 제제의 이상반응 프로파일은 유사할 것이다.
① 혈액투석환자를 대상으로 하여 각각 8주간 투약하고 휴약기간이 없었던 교차 연구에서 세벨라머 탄산염 정제의 이상반응과 세벨라머 염산염에서 보고된 이상반응이 유사하였다. 혈액투석환자를 대상으로 하여 각각 4주간 투약하고 휴약기간이 없었던 또 다른 교차 연구에서 세벨라머 탄산염 산제의 이상반응과 세벨라머 염산염에서 보고된 이상반응이 유사하였다.
② 52주간 진행된 세벨라머 염산염의 평행군 설계 연구에서, 세벨라머 염산염군(n=99)에서 보고된 이상반응은 활성대조군(n=101)(초산칼슘 또는 탄산칼슘 투여군)에서 보고된 것과 유사하였다. 세벨라머 염산염으로 치료 받은 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응들은 다음과 같다.: 구토(22%), 구역(20%), 설사(19%), 소화불량(16%), 복통(9%), 고창(8%), 변비(8%)
세벨라머로 치료받은 총 27명의 환자와 활성대조군으로 치료받은 10명의 환자가 이상반응 때문에 시험에서 중도탈락하였다.
③ 8-52주간의 임상시험에서 세벨라머 염산염 치료에서 중도탈락하게 된 가장 흔한 이유는 소화기계 이상반응(3-16%) 때문이었다.
④ 143명의 복막투석환자를 대상으로 하여 12주간 진행된 세벨라머 염산염 시험에서 대부분의 이상반응은 혈액투석 환자에서 관찰된 이상반응과 유사하였다. 치료 중 가장 빈번히 발생한 중대한 이상반응은 복막염이었다(세벨라머군 8명에서 8건 (8%), 활성대조군 2명에서 2건 (4%)). 세벨라머군에서 13명의 환자(14%)와 활성대조군에서 9명의 환자(20%)가 대부분이 소화기계 이상반응 때문에 치료를 중단하였다. 복막투석을 받는 환자의 경우 복막염과 관련된 증상과 증후를 즉시 파악하고 관리하며 신뢰할만한 적절한 무균요법이 사용될 수 있도록 주의깊게 모니터링해야 한다.
⑤ 투석 전 만성 신장질환 환자 49명을 대상으로 하여 8주간 진행된 세벨라머 탄산염 시험에서 가

장 흔한 이상 반응은 구역(16.3%), 변비(10.2%), 설사(6.1%) 및 구토(6.1%) 였다.
⑥ 고인산혈증의 투석 전 만성 신장질환 환자 202명을 대상으로 8주간 진행한 이중맹검 위약대조 평행군 설계 연구에서 세벨라머탄산염군과 위약군 사이에 이상반응 발생률은 유사하였다. 두 치료군에서 가장 높은 빈도로 발생한 이상반응은 고칼륨혈증이었고, 구토 및 오심이 뒤를 이었다.
2) 시판 후 경험
이들 반응은 불명확한 크기의 인구에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 신뢰할만한 빈도를 추정하거나 약물의 노출에 대한 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 다음의 이상반응은 세벨라머탄산염 및 세벨라머염산염의 시판 후에 확인된 것이다.: 과민반응, 가려움증, 발진, 복통, 대변 막힘, 흔하지 않은 케이스로 장폐색증과 장폐쇄증, 장관천공이 있다. 변비증상이 나타나거나 기존의 변비증상이 심해진 환자는 중증의 합병증을 피하기 위해 적절한 의료처치가 필요하다.
세벨라머 결정의 생성과 관련된 중대한 염증성 위장 장애 사례(출혈, 천공, 궤양, 괴사, 대장염 및 장에서의 종괴와 같은 합병증 포함)가 보고되었다 (4. 일반적 주의 참조).
3) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 세벨라머 염산염의 시판 후 조사기간 동안 1,233명을 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 20명에서 24건(1.62%)으로 보고되었으며 다음과 같다.
가. 대사 및 영양이상 : 고칼슘혈증 0.08%(1명/1,233명), 고칼륨혈증 0.08% (1명/1,233명), 산증 0.08%(1명/1,233명)
나. 중추 및 말초신경계 이상 : 현기증 0.16%(2명/1,233명), 두통 0.08%(1명/1,233명)
다. 심혈관계 이상 : 고혈압 0.08%(1명/1,233명), 저혈압 0.08%(1명/1,233명)
라. 위장관계 이상 : 소화불량증 0.41%(5명/1,233명), 구역 0.24%(3명/1,233명), 구토 0.24% (3명/1,233명), 변비 0.16%(2명/1,233명), 복통 0.16%(2명/1,233명)
마. 피부 및 부속기관 이상 : 피부질환 0.08%(1명/1,233명)
이 중 약물과의 인과관계를 배재할 수 없는 이상반응은 14명에서 18건(1.14%)으로 나타났다. 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 현기증 2건(0.16%), 고칼슘혈증, 산증, 고칼륨혈증 및 피부질환이 각 1건(0.08%)이 보고되었으며 이중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 산증과 현기증으로 나타났다. 보고된 이상반응 중 중대한 이상반응은 없었다.

4. 일반적 주의
1) 장관천공, 장폐색이 나타날 수 있으므로 심한 변비, 지속적인 복통, 구토 등 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하여야 한다.
2) 세벨라머 정제 복용과 관련하여 연하곤란 및 식도 정제 정체가 보고되었으며, 몇몇은 입원 및 치료를 필요로 하였다. 연하곤란의 병력이 있는 환자에서는 이 약의 산제 사용을 고려해야 한다. 일반적으로 연하곤란, 연하장애, 중증의 소화기관 운동 장애(조절되지 않거나 중증의 위마비, 위내용물 정체, 중증 변비를 포함한 장운동이상 또는 불규칙한 장운동 등), 염증성 장질환 또는 주요한 소화기관 수술을 받은 환자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 소화기관 질환이 있는 환자에 대해 이 약을 사용할 경우는 주의하여야 한다.
3) 이 약은 칼슘이나 알칼리 성분을 함유하고 있지 않다. 혈청 칼슘, 중탄산 및 염소치를 관찰해야 한다. 저칼슘혈증의 경우 칼슘 보급제를 복용해야 한다.
4) 만성 신장질환 환자는 섭취하는 음식과 질환의 중증도에 따라 지용성 비타민 A, D, E, K의 혈중 수치를 감소시킬 수 있다. 이 약이 음식 중에 함유된 지용성 비타민류와 결합할 가능성이 없는 것은 아니다. 또한 이 약 장기 투여 중 엽산 결핍에 대한 가능성을 배제할 수 없다. 세벨라머를 투여하면서 별도로 비타민제를 복용하고 있지 않은 환자의 혈청 비타민 A, D, E, K의 상태를 정기적으로 평가하여야 한다. 필요시 비타민 보충제를 투여할 것을 권장한다. 복막투석을 받고 있는 환자는 임상시

험에서 이 환자들에 대한 비타민 A, D, E, K의 수치를 측정하지 못했으므로 지용성 비타민과 엽산에 대한 추가적인 모니터링이 권장된다.
5) 만성 신장질환 환자는 저칼슘혈증이나 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 이 약은 칼슘을 함유하고 있지 않다. 그러므로 혈청 칼슘 농도를 정기적으로 모니터링 해야 하며 필요시 칼슘 보급제를 투여한다.
6) 만성 신장질환 환자들은 대사성산증으로 진행되기 쉽다. 세벨라머염산염의 임상 연구에서 다른 인산염 결합제를 세벨라머염산염으로 전환 시, 칼슘결합제보다 낮은 중탄산 수치로 산증의 악화가 보고되었다. 따라서 혈청 중탄산염 수치를 주의 깊게 관찰해야 한다.
7) 투석을 받는 환자는 투석의 형태에 따라 감염의 위험을 갖고 있다. 복막염은 복막투석을 받는 환자에게 잘 알려진 합병증이며 세벨라머염산염의 임상시험 중 대조군보다 세벨라머 투여군에서 더 많은 수의 복막염이 보고되었다. 복막투석을 받는 환자는 복막염과 관련된 증상과 징후를 즉시 파악하고 처치하며 적절한 무균요법의 올바른 사용을 확인할 수 있도록 주의깊게 모니터링 해야 한다.
8) 세벨라머염산염과 레보티록신이 동시 투여된 환자에서 갑상선기능저하증이 매우 드물게 보고되었다. 따라서 이 약과 레보티록신을 함께 복용하고 있는 환자들에 대해 갑상선 자극호르몬을 주의깊게 관찰해야 한다.
9) 1년 동안의 임상시험에서, 세벨라머의 축적에 대한 증거는 없었다. 그러나 장기간(1년 이상)의 치료에 있어 세벨라머의 축적 또는 흡수의 가능성에 대해서는 완전히 배제할 수 없다.
10) 이 약 단독으로는 부갑상선기능항진증의 조절에 사용되지 않는다. 2차성 부갑상선기능항진증 환자에서 부갑상선호르몬 수치(iPTH)를 낮추기 위한 칼슘보충제, 1,25-디히드록시 비타민 D3 또는 그 유사체 등의 복합적인 치료법 범주 내에서 사용되어져야 한다.
11) 운전과 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
12) 세벨라머 결정의 생성과 관련된 중대한 염증성 위장 장애 사례(출혈, 천공, 궤양, 괴사, 대장염 및 결장/맹장의 종괴와 같은 합병증 포함)가 보고되었다. 염증성 위장 장애는 이 약을 중단함으로써 회복될 수 있다. 중증 위장 증상이 발생한 환자의 경우 이 약의 치료는 재평가되어야 한다.

5. 상호작용
이 약의 사람 대상 약물-약물 상호작용 연구는 와파린과 디곡신에 대해서만 수행되었다. 이 약과 동일한 활성물질을 지닌 세벨라머 염산염의 사람 대상 약물-약물 상호작용 연구는 씨프로플록사신, 디곡신, 와파린, 에날라프릴, 메토프롤롤 및 철분에 대하여 수행되었다.
1) 투석환자에 대한 상호작용 연구는 수행된 바 없다.
2) 이 약은 흡수되지 않으므로 다른 약물의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 이 약과 병용투여시 혈중 농도가 변하는 경구용 약물의 경우, 안전성 또는 유효성 측면에서 임상적으로 유의한 영향이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 최소 1시간 전 또는 3시간 후에 투여하여야 하거나, 의사는 병용투여약물의 혈중농도를 모니터링하도록 한다.
3) 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서 이 약과 동일한 활성물질을 지닌 세벨라머염산염은 씨프로플록사신 단회투여시의 생체이용률을 약 50% 감소시켰다. 따라서 이 약을 씨플로플록사신과 동시에 투여해서는 안 된다.
4) 이 약과 동일한 활성물질을 지닌 세벨라머 염산염은 디곡신, 와파린, 에날라프릴,메토프롤롤 및 철분의 생체이용률에 영향을 주지 않았다.
5) 건강한 지원자 18명을 대상으로 이 약 9.6g을 식사와 함께 1일 1회 투여하였을 때 디곡신 단회용량의 약동학을 변화시키지 않았다.
6) 건강한 지원자 14명을 대상으로 이 약 9.6g을 식사와 함께 1일 1회 투여하였을 때 와파린 단회용량의 약동학을 변화시키지 않았다.
7) 항부정맥제와 항전간제를 투여받고 있는 환자는 임상시험에서 제외되었으므로, 이러한 치료를 받

고 있는 환자는 이 약을 처방할 때 주의가 필요하다.
8) 이식환자에서 세벨라머 염산염과 병용투여했을 때 이식 거부와 같은 임상결과 없이 사이클로스포린, 미코페놀레이트모페틸, 타크로리무스의 혈중농도가 감소하였다. 약물상호작용을 배제할 수 없으므로 사이클로스포린, 미코페놀레이트모페틸, 타크로리무스와의 병용투여 및 투여중지 후 그 혈중농도를 관찰해야 한다.
9) 이 약과 동일한 활성성분을 가진 세벨라머염산염과 레보티록신을 병용투여한 환자에서 매우 드물게 갑상선기능저하증이 보고되었다. 이 두 약물을 병용투여하고 있는 환자들에 대해 갑상선자극호르몬(TSH)을 주의깊게 관찰해야 한다.
10) 시판 후 경험에서, 이 약과 프로톤 펌프 저해제(PPI)를 병용투여한 환자에서 매우 드물게 인 수치 증가가 보고되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
① 이 약과 유사한 동일한 활성성분을 가진 세벨라머 염산염은 임신한 랫트에 있어서 지용성 비타민 D의 흡수 감소로 인해 기관형성기의 태아의 골형성을 감소시켰으며, 기관형성기의 임신한 토끼에 있어서 사람의 최고용량의 두 배의 용량에서 초기 흡수의 발생을 증가시켰다.
② 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.
③ 임신에 있어서 비타민 및 다른 영양소의 요구가 증가한다.
④ 임부에 있어서 비타민 및 다른 영양소에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.
2) 수유부
세벨라머가 사람의 유즙으로 분비되는지 알려진 바 없다. 세벨라머의 비흡수성은 세벨라머가 유즙으로 배설될 가능성이 거의 없을 것으로 사료된다. 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.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에게 투여할 때 특별한 고려를 해야 한다는 증거는 없으나 고령자를 대상으로 충분한 수의 임상시험이 수행되지 않았으므로 고령자를 대상으로 용량을 결정할 때는 일반적으로 낮은 용량범위에서 시작하며 주의해야 한다.

9. 과량 투여시 처치
이 약의 과량 투여에 대한 보고는 없다. 이 약과 동일한 활성성분을 지닌 세벨라머염산염을 건강 지원자에게 8일간 매일 14g의 용량을 투여하였으나 이상반응은 없었다. 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자에서 연 이 약의 최대 1일 용량은 14.4g이었다.

10. 적용상의 주의
1) 의사는 환자들에게 이 약을 식사와 함께 복용하도록 알려주고 이 약을 식이 처방에 첨부시켜야 한다.
2) 동반되는 치료약은 이 약과 같이 복용하지 않도록 지시해야 한다. 이 약과 다른 경구약제를 같이 복용시 복용한 약물의 생체이용률이 감소된 경우 안전성 혹은 유효성에 대한 임상적으로 유의한 영

향이 있을 수 있다. 일반적으로 적용할 수 있는 모든 약물에 대한 용량지침 정보는 없으나, 이 약의 복용 최소 1시간 전 또는 3시간 후에 다른 약물을 복용해야 한다. 가능하다면, 이 약과 다른 경구약제 간에 유의적인 상호작용이 있는지 확인하기 위하여 복용하는 약물의 혈중 농도를 모니터링 하여야 한다.
3) 이 약은 그대로 삼켜야 하며, 분쇄하거나, 씹거나 또는 조각으로 부수지 않도록 하여야 한다.
4) 습기를 피해 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타
1) 이 약과 동일한 활성성분을 가진 세벨라머 염산염은 동물실험에서 사람의 최고 경구 투여량(13g)의 2배의 용량에서 랫트의 방광 이행 세포 유두종의 발생이 보고되었으며, 사람의 최고 경구 투여량의 3배의 용량에서 마우스의 종양 발생률의 증가가 나타나지 않았다.
2) 대사를 활성화시킨 In vitro 포유류 세포유전학적 시험에서 세벨라머염산염은 염색체 구조 이상의 수의 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다.
3) 세벨라머 염산염은 박테리아 복귀 돌연변이시험에서 변이원성을 나타내지 않았다.
4) 세벨라머 염산염은 암컷 또는 수컷 랫트의 생식장해를 일으키지 않았다.
5) 랫트에 있어서, 1.5 및 4.5 g/kg/day(mg/kg기준 사람 추천 용량의 약 15 및 45 배)의 용량에서 세벨라머염산염은 지용성 비타민 D의 흡수 감소 때문으로 추정되는 태아 골격의 감소된 또는 불규칙한 골화를 일으킨다. 토끼에 있어서 세벨라머 염산염은 1 g/kg/day(mg/kg 기준 사람 추천 용량의 약 10배)의 용량에서 초기 흡수 발생을 증가시키기 때문에 산전의 치사율을 약간 증가시킨다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
- 투석을 받는 만성신장질환 환자 79명을 대상으로 혈청 인 농도 조절에 있어 세벨라머탄산염과 세벨라머염산염 사이의 동등성을 보인 16주(2회의 8주)간 무작위 배정, 이중맹검, 교차임상 연구가 수행되었다. 세벨라머탄산염 정제를 1일 3회(이하 TID)로 복용하는 것은 세벨라머염산염 정제를 1일 3회 복용하는 것과 동등한 효과를 보였다(시간 가중 평균 혈청 인 농도는 세벨라머탄산염에서 4.6±0.9mg/dL, 세벨라머염산염에서 4.7±0.9mg/dL).
- 투석을 받지 않는 고인산혈증(혈청 인 농도≥5.5 mg/dL) 만성신장질환 환자 202명을 대상으로 한 8주간의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 연구가 수행되었다(인 결합제를 복용하고 있던 환자는 2주간의 washout 기간을 거침). 환자들은 세벨라머탄산염 투여군과 위약 투여군에 각각 101명씩 무작위 배정되었다. 시작 용량은 세벨라머탄산염 800mg 정제 1정 TID 복용이었으며, 치료 종료시 세벨라머탄산염의 평균 투여량은 4.52 g/d이었다. 세벨라머탄산염 투여군의 혈청 인 농도는 위약 투여군과 비교하여 유의하게 감소하였다(세벨라머탄산염 투여군에서 베이스라인(6.6 mg/dL) 대비 0.67 mg/dL 만큼 감소; 위약 투여군에서 베이스라인(6.6 mg/dL) 대비 0.14 mg/dL 만큼 증가, p<0.001).

○ 저장방법 및 사용기간

-기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
-제조일로부터 18개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜유유제약	대한민국	충청북도 제천시 바이오밸리1로 94

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청으로 비공개)

○ 주성분명 : 세벨라머탄산염

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당 없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당 없음

○ **(기타)** 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 의약품 등의 사전검토-의약품등 개발 계획-의약품-세뉴벨라정400밀리그램(세벨라머탄산염)(접수번호 20220254984)

- 사전검토 요청사항 : [redacted]

(업체 요청에 따라 상세 내용 비공개)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.03.06.		
보완요청일자	2024.07.02.	2024.07.02.	2024.07.02.
보완접수일자	2024.09.10.	2024.09.10.	2024.09.10.
재보완 요청일자	2024.09.24.	2024.09.24.	2024.09.24.
재보완 접수일자	2024.10.04.	2024.10.04.	2024.10.04.
최종처리일자	2024.10.10.	2024.10.10.	2024.10.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(세뉴벨라정400밀리그램(세벨라머탄산염))은 국내 기허가된 의약품인 세벨라머탄산염 800mg*을 근거로 개발되는 저함량제제로, 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절 치료목적으로 개발하고자 하며, 동 규정 [별표 1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위 제1부 전문의약품 Ⅱ.자료제출의약품-3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)에 해당하는 품목으로 검토함
  * (원개발품목) 렌벨라정[(주)사노피-아벤티스코리아], (자사 고함량제제) 세뉴벨라정[(주)유유제약]
- 신청 함량 개발 타당성 : 사전검토 결과회신 ※순환신경계약품과-355(2023.04.04.)
- 임상시험자료 : 주성분인 세벨라머탄산염이 전신 흡수가 되지 않아 생물학적동등성시험이 불가능하여「생동성시험을 위한 권고사항 - 세벨라머탄산염」(식품의약품안전처)를 근거로 생체외 결합 평형시험 및 생체외 결합동태시험으로 생물학적동등성시험자료 갈음함
- 주성분의 물리화학적 특성의 동일성(API sameness), 생체외 평형결합시험, 생체외 동태결합시험 자료 : 기허가된 자사 고함량제제와 주성분이 동일함에 따라 주성분의 물리화학적 특성의 동일성(API sameness)이 인정되며(고함량제제 최초허가시 제출자료와 동일), 자사 고함량제제와의 생체외 평형 결합시험 및 생체외 동태결합시험자료에서 의약품동등성이 확인되었음(약효동등성과 검토의견 참조)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 세뉴벨라정400밀리그램(세벨라머탄산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 세벨라머탄산염

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목(세뉴벨라정400밀리그램(세벨라머탄산염))은 국내 기허가된 의약품인 세벨라머탄산염 800mg을 근거로 개발되는 저함량제제*로, 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절 치료목적으로 개발하고자 함
  * 자사 고함량제제와 제형, 주성분의 종류, 제조방법은 동일하나, 함량만 감소시켜 개발하고자 함(세발라머탄산염 800→400mg)
- 신청품목은 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」[별표 1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위 제1부 전문의약품 Ⅱ.자료제출의약품-3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)에 해당하는 품목이며, 세벨라머탄산염이 전신 흡수가 되지 않아 생물학적동등성시험이 불가능하여 「생동성시험을 위한 권고사항_세벨라머탄산염」(식품의약품안전처)를 근거로 생체외 평형 결합시험자료로 생물학적동등성시험자료 갈음을 요청함

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

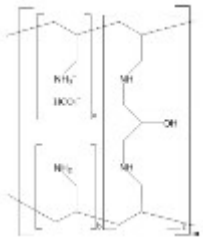
2.1.1. 일반정보

- 명 칭: 세벨라머탄산염 (Sevelamer Carbonate)
- 일반명: Poly(allylamine-co-N,N′-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) carbonate salt
- 분자식: $(C_3H_7N \cdot nH_2CO_3)_{810Z}$ $(C_9H_{18}N_2O) \cdot nH_2CO_3)_{95Z}$

  a, b= 1차 아민그룹의 수 ; a + b = 9

  C = 교차결합된 그룹의 수 = 1

  m = 폴리머 네트워크의 큰 수

- 구조식: 

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 12개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(18개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) : 해당사항 없음(제출 임상자료 없음)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제출자료 : 주성분 동일성 입증자료, 생체외 평형 결합시험, 생체 외 동태 결합시험자료 제출

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험자료 : 주성분인 세벨라머탄산염이 전신 흡수가 되지 않아 생물학적동등성시험이 불가능함에 따라, 「생동성시험을 위한 권고사항 -세벨라머탄산염」(식품의약품안전처)를 근거로 생체외 결합 평형시험 및 생체외 결합동태시험로 생물학적동등성시험자료 갈음할 수 있음. 기허가된 자사 고함량제제와 주성분이 동일함에 따라 주성분의 물리화학적 특성의 동일성(API sameness)이 인정되며(고함량제제 최초허가시 제출자료와 동일), 자사 고함량제제와의 생체외 평형 결합시험 및 생체외 동태결합시험자료에서 의약품동등성이 확인되었음
- 약효동등성과 검토의견 : 적합

※ (참고자료) 식품의약품안전평가원 생동성시험을 위한 권고사항(세벨라머 탄산염)

❑ **제형**

○ 정제

❑ **동등성 평가방법**

○ 생체 외 평형 결합 시험

❑ **시험대상**

1. **원료의약품 물리·화학적 특성의 동일성**(API sameness)

- 원료의약품의 합성경로가 동일해야 할 것을 권고

① 가교도(Degree of crosslinking, 총아민 중 가교화된 아민의 비율) : ^{13}C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance (^{13}C SSNMR) spectroscopy으로 측정할 것을 권고

② 프로톤화 정도(Degree of protonation, 탄산염 함량) : Thermogravimetric analysis (TGA)로 측정할 것을 권고

③ 총 적정가능한 아민(Total titratable amine)

④ 입자도(Particle size)

⑤ 원소 분석(Elemental analysis) : C, H 및 N 포함

⑥ 팽윤 지수(Swelling index)

⑦ 추가적으로 적외부스펙트럼측정법(Fourier transformation infrared spectroscopy), 라만분광분석법(Raman spectroscopy), X-선 회절측정법(X-ray diffraction), 시차주사열량분석법(Differential scanning calorimetry)으로 화학구조 및 물리화학적 특성 규명

2. 생체 외 평형 결합 시험(*In vitro* equilibrium binding study)

① 용량 : 세벨라머탄산염 800 mg

② 시험방법 : pH 4 와 pH 7에서 산으로 전처리한 것과 산으로 전처리하지 않은 조건에서 각각 최소 8개의 서로 다른 농도의 인산염을 시험약 및 대조약(800 mg)과 함께 배양한다. 1정(whole tablets)으로 시험해야 하며, 인산 함유 배양액은 80 mM NaCl, 100 mM N,N-bis (hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (BES)를 사용한다. 모든 배양은 37℃에서 수행하고, 12회 이상 반복하며, 선택한 배양 시간이 최대 결합을 나타내는 시간임이 입증되어야 한다.

* 상세 시험방법은 'Swearingen et al., Determination of the Binding Parameter Constants for Renagel® Using the Langmuir Approximation at Various pH Values by Ion Chromatography." J. Pharm. Biomedical Anal. 29 (2002) 등 세벨라머 관련 문헌 참고

3. 생체 외 동태 결합 시험(*In vitro* kinetic binding study)

① 용량 : 세벨라머탄산염 800 mg

② 시험방법 : 동태 결합시험은 평형 결합시험을 보충하기 위하여 실시한다. pH 4 와 pH 7에서 산으로 전처리 한 것과 산으로 전처리 하지 않은 조건에서 각각 2개의 서로 다른 농도의 인산염을 최소 8 개의 서로 다른 시험 시간으로 시험약 및 대조약과 함께 배양한다. 1정(whole tablets)로 시험해야 하며, 인산의 농도는 평형 결합 시험에서 사용하였던 최저 및 최고 농도로 한다. 인산 함유 배양액은 80 mM NaCl, 100 mM N,N-bis (hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (BES)를 사용하고, 배양 시간은 최대 결합이 이루어지는 시간을 포함하도록 한다. 모든 배양은 37℃에서 수행하고, 결합 시험은 12회 이상 반복한다.

* 상세 시험방법은 'Swearingen et al., Determination of the Binding Parameter Constants for Renagel® Using the Langmuir Approximation at Various pH Values by Ion Chromatography." J. Pharm. Biomedical Anal. 29 (2002) 등 세벨라머 관련 문헌 참고

❑ 분석대상

❍ 여과액 중 결합하지 않은 인산염 (Unbound phosphate)

- 생체 외 평형 결합시험으로 랭뮤어 결합 상수(Langmuir binding constants) k_1, k_2를 산출함. k_1에 대한 시험약/대조약의 비를 산출하고, k_2의 90% 신뢰구간은 80%-120%가 허용 기준임
- 생체 외 동태 결합 시험에서는 각 시간에 대하여 시험약과 대조약에 결합한 인산의 비를 비교함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 세벨라머탄산염 :

- 렌벨라정 800mg(세벨라머탄산염), ㈜사노피-아벤티스코리아, 2011.10.10.
- 렌벨라산 0.8g(세벨라머탄산염), ㈜사노피-아벤티스코리아, 2011.11.23.