의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.05.22.	접수번호	20240079770
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		에스케이케미칼(주)		
제 품 명		인벨라산0.8그램(세벨라머탄산염),인벨라산2.4그램(세벨라머탄산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세벨라머탄산염([redacted])(업체에서 비공개 요청)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		현탁액용산제 / 1포(3.18그램) 중 세벨라머탄산염 2400.0밀리그램. 1포(1.06그램) 중 세벨라머탄산염 800.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-04-15		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국: Renvela 0.8g, 2.4g powder for oral suspension, Genzyme Cooperation(2009.8.12.) EU: Renvela 0.8g, 2.4g powder for oral suspension, Sanofi B.V.(2009.6.10.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김미형 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이서윤 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이보라 주무관, 김은희 과장

* 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

투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절

○ 용법·용량

이 약은 1일 3회 식사와 함께 복용하여야 한다. 이 약의 산제 복용 시 이 약 2.4g은 최소 60mL의 물로, 이 약 0.8g은 최소 30mL의 물로 완전히 혼합하여 30분 이내에 복용하고, 복용 전에 재현탁하도록 한다.

1) 인산결합제를 복용하고 있지 않는 환자에게 투여하는 경우

이 약의 권장 초기용량은 0.8g 내지 1.6g이며, 다음과 같이 혈청 인 수치에 따라 매 식사와 함께 복용한다.
아래 표 1은 인산결합제를 복용하고 있지 않은 환자에게 권장되는 이 약의 초기 용량을 보여주고 있다.

표 1. 인산결합제를 복용하고 있지 않은 투석 환자에서 초기 용량

혈청 인	이 약 일일투여용량
5.5 – 7.5 mg/dL	1회 1포 (0.8g), 1일 3회 식사와 함께 복용
7.5 mg/dL 이상	1회 2포 (1.6g), 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 1일 최대 용량은 14g이었다.

3) 세벨라머 탄산염의 정제에서 산제로 또는 산제에서 정제로 대체 투여하는 경우

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

4) 초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이 약을 대체 투여하는 경우

혈액 투석을 받는 만성신장질환 환자 84명을 대상으로 한 연구에서, 세벨라머 염산염과 초산칼슘제제는 동일한 용량(mg 당 대략의 mg)에서 유사한 혈청 인의 감소를 나타냈다. 표 2는 현재 초산칼슘 복용량을 기준으로 하여 권장되는 이 약의 초기 복용량을 보여주고 있다.

표 2. 초산칼슘제제에서 이 약으로 대체 투여할 때 투석 환자의 초기 용량

초산칼슘제제 (1정 당 초산칼슘 667 mg 함유)	이 약 일일 투여 용량
1회 1정, 1일 3회	1회 1포(0.8g), 1일 3회
1회 2정, 1일 3회	1회 2포(1.6g), 1일 3회
1회 3정, 1일 3회	1회 1포(2.4g), 1일 3회

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 0.8 g 씩 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 중도 탈락하였다.

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 이상

반응은 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.

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 세벨라머 탄산염과 동일한 활성성분을 지닌 세벨라머 염산염의 시판 후에 확인된 것이다.: 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) 투석을 받고 있지 않는 만성 신장질환 성인 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

2) 장관천공, 장폐색이 나타날 수 있으므로 심한 변비, 지속적인 복통, 구토 등 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하여야 한다.

3) 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.

4) 이 약은 칼슘이나 알칼리 성분을 함유하고 있지 않다. 혈청 칼슘, 중탄산 및 염소치를 관찰해야 한다. 저칼슘혈증의 경우 칼슘 보급제를 복용해야 한다.

5) 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 임상시험에서 이 환자들에 대한 비타민 A, D, E, K의 수치를 측정하지 못했으므로 지용성 비타민과 엽산에 대한 추가적인 모니터링이 권장된다.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) 세벨라머염산염과 레보티록신이 동시 투여된 환자에서 갑상선기능저하증이 매우 드물게 보고되었다. 따라서 이 약과 레보티록신을 함께 복용하고 있는 환자들에 대해 갑상선 자극호르몬을 주의깊게 관찰해야 한다.
10) 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.
11) 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.
12) 운전과 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
13) 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

세벨라머탄산염의 사람 대상 약물-약물 상호작용 연구는 와파린과 디곡신에 대해서만 수행되었다. 세벨라머탄산염과 동일한 활성물질을 지닌 세벨라머염산염의 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 단회용

량의 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 받고 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, 세벨라머 탄산염과 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 영향이 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 약 0.8그램은 복용 전에 최소 30mL 또는 6티스푼/2테이블스푼의 물에 혼합하며, 이 약 2.4그램은 복용 전에 최소 60mL 또는 12 티스푼/4테이블스푼의 물에 혼합한다.
여러 포를 사용할 경우 적절한 용량의 물과 함께 혼합한다. 이 약은 용해되지 않기 때문에 복용 직전 강하게 흔들어 복용해야 한다. 물과 혼합 후에는 30분 이내에 복용해야 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.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관
제조일로부터 36개월

○ 제조원

소분제조(제조자) Synthon Hispania, S.L
C/Castello, 1, Poligono Las Salinas, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain
일부공정위탁제조(제조자) (주)한국파비스제약
경기도 안산시 단원구 산단로83번길 127
일부공정위탁제조(제조의뢰자) 에스케이케미칼(주)
충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체에서 비공개 요청)

○ 세벨라머탄산염

* 주성분 제조원 : [redacted]

- 주소 : [redacted]

- DMF 등록번호 : [redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024.05.22	2024.05.22	2024.05.22	
보완요청일자	2024.08.14.	2024.08.14.		
보완접수일자	2025.02.17.	2025.02.17.		
최종처리일자	2025.04.15.	2025.04.15.	2025.04.15.	2025.04.15.

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
제출범위																																						
3. 함량만의 증감(단일제→단일제)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	※	X	X	X	X	△	○	※	※	○	X	○	○	주 3.4				
5. 새로운 용법 용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	△	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	○	X	○	○					
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○					
면제사유	2. 가. DMF 같음																																						

○ 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) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 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

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]

- 동 품목은 제조판매품목 허가신청(접수번호 20220122136, 2022.7.4.) 후 반려된 이력이 있음
  - [redacted](업체에서 비공개 요청)
  - 세벨라머는 위장관에서 흡수되지 않고 음식물의 인과 결합하여 배출되는 성분이므로 제제의 특성을 고려하여 생체외 동등성시험을 수행하였음(국내 및 FDA 생동성시험 권고사항 참고). 최초 [redacted](업체에서 비공개 요청)
  - [redacted](업체에서 비공개 요청)

- [redacted]
  - [redacted](업체에서 비공개 요청)

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 219(기타의 순환계용약)
- 약리작용 기전: 다수의 아민을 포함한 중합체로서 장에서 이러한 양성화된 아민은 음식물의 인산염(음전하 띰)과 이온결합하여 인산 흡수를 감소하여 혈청 내 인 농도를 낮춤

1.2. 기원 및 개발경위

- 개발경위

- 에스케이케미칼(주)은 투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 고인산혈증으로 인한 혈청인 조절을 위해 기존에 개발된 세벨라머탄산염 약제와 동일한 함량의 포장단위 뿐만 아니라 고함량 포장단위를 추가로 개발함으로써 고용량의 세벨라머탄산염 복용이 필요한 환자의 1회 복용 포 수를 감소시켜 복약순응도 향상을 도모하고자 함

- 세벨라머 특성

- 세벨라머(sevelamer)는 만성신장질환 환자의 고인산혈증을 예방하는데 사용되는 인산염 결합약물로서, 식사와 함께 복용 시 세벨라머는 음식물의 인산염과 결합하여 흡수 억제
- 세벨라머탄산염은 흡습성이 있지만 물에는 녹지 않으나, 수용성 환경에서는 부풀어 오르므로, 경구섭취 후 교차된 고분자는 위장 용액에서 부풀어 오르고 인산염이 소화기관을 통해 전달되는 동안 결합함
- 세벨라머는 흡수되지 않는 약물로 생물학적동등성시험은 가능하지 않아, Synthon BV(해외 원개발사)는 인벨라산(Synthon BV)과 렌벨라산0.8그램(Sanofi-Aventis Korea)에 대한 생체 외 동등성시험을 2

건 수행하였으며, 인벨라산의 경우 인벨라정에 사용한 것과 동일한 주성분을 사용하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성콩팥병
  - 원인과 관계없이 콩팥 손상 또는 콩팥 기능 감소가 3개월 이상 지속되는 상태로, 사구체여과율이 지속적으로 60mL/분 미만으로 줄어들거나, 사구체여과율이 60mL/분 이상이더라도 단백뇨, 혈뇨 등과 같은 콩팥 손상의 지표가 지속적으로 관찰되는 경우 만성콩팥병으로 진단
  - 사구체여과율에 따라 5단계로 구분하며, 말기신부전(만성콩팥병 5기)의 경우 투석 또는 이식 필요
  - 2019년 대한신장학회 보고 자료에 따르면 우리나라의 추정 만성 콩팥병 환자는 성인 9명 당 1명인 약 460만 명에 이를 것으로 추정되며, 연간 진료 환자 수는 연평균 8.7%씩 증가함. 특히 만성 콩팥병 5기에 이르러 이식 또는 투석 등의 신대체요법을 받는 말기 신부전 환자는 매년 약 18,000여 명 이상 증가하고 있으며, 혈액투석 환자의 의료비용은 2003년 2,990억원에서 2015년 1조 4,400억 원으로 증가하는 등 국가 보험 재정의 큰 부분을 차지함
- 고인산혈증
  - 콩팥기능의 감소로 체내로부터 인의 배설이 감소함에 따라 고인산혈증이 나타나고, 고인산혈증과 동반된 저칼슘혈증, 부갑상선호르몬의 과잉생산, 비타민 D 대사의 변화, 비타민 D 내성, 만성 대사성 산증 등은 만성콩팥병 환자에서 미네랄 골질환(MBD; mineral bone disorder)을 유발할 수 있으며, 미네랄 골질환은 말기 신부전 환자의 유병률 및 사망률의 주요 원인이 됨
  - 따라서 만성콩팥병 환자의 고인산혈증에 관한 예방 및 관리가 매우 중요하며, 혈액투석 환자에서 고인산혈증을 증가시키는 요인들을 파악하여 이를 관리하는 것이 중요함
  - 미국 국립신장학회(KDOQI; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)에서는 혈청 인의 수치를 5.5 mg/dL 이상인 경우 ‘고인산혈증’으로 분류하며, 한국건강보험 심사평가원에서는 혈액투석에 대한 적정성 평가 항목에 calciumphosphorus(Ca×P) product 충족률을 중요 평가 항목으로 지정하고 있음
  - 2022년 대한신장학회의 만성콩팥병 임상진료지침에서는 만성콩팥병 환자에서(3단계 이상) 혈중 인산 수치는 정상 유지를 목표로 하며, 고인산혈증이 발생한 경우 인산 제한 식이를 포함한 치료를 고려할 수 있다고 제안하며, 인 감소 치료에는 인산 제한식이나 인결합제, 투석 등의 방법이 포함됨. 그 중 인결합제는 위장관 내에서 음식물의 인과 결합하여 인이 체내로 흡수되지 않고 대변을 통해 배설되도록 하여 혈중 인 농도를 낮추는 작용을 함. 인 결합제에는 칼슘계인 Calcium acetate, 비칼슘계인 Sevelamer, Lanthanum, Ferric citrate, Sucroferric oxyhydroxide 등이 있으며, 일반적으로 비칼슘계 인결합제를 선호하지만 특정 인 결합제의 선택은 환자의 선호도, 부작용, 경제성 등에 따라 결정됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 장관 내에서 팽윤하여 천공을 일으킬 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

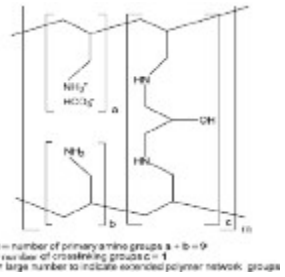
- 동일민원 반려 이력 있음(접수번호 20220122136, 2022.7.4.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 세벨라머탄산염
- 일반명: Sevelamer Carbonate
- 분자식: $[(C_4H_9NO_3)_a(C_3H_7N)_b(C_9H_{18}N_2O)_c]$ m, Where (a+b):c=9:1 (MW 3.47 ~ 4.47 x 10^{16})
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 세벨라머탄산염(별첨규격)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치(□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(탄산염양, 팽윤지수, 수용성올리고머, 염화물)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도, 입자도) ■ 정량법(인산염결합능) □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 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	[redacted] (업체에서 비공개 요청) sachet foil	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표1] II. 자료제출의약품 중 3. 및 5에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 3. 및 5에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC(2022.9.) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료:

- 생동성시험 갈음 자료로서

  생체 외 평형 결합 시험(*In vitro* equilibrium binding study) 1건,

  생체 외 동태 결합 시험(*In vitro* kinetic binding study) 1건 제출

  ※ 주성분의 물리·화학적 특정 비교(API Sameness) 자료는 제출하지 않았으나 신청사의 기허가 제품과 동일한 주성분으로 검토 생략됨.

6.3. 생물약제학시험

- 이전 품목허가신청 건의 1차 보완자료로 제출한 시험관내 동등성 시험자료 제출
  - [redacted](업체에서 비공개 요청)

- 생체외시험 자료 요약
  - 시험약 및 대조약

	대조약	시험약
제품명	렌벨라산0.8그램(세벨라머탄산염)*	인벨라산2.4그램(세벨라머탄산염)
회사명	㈜사노피-아벤티스코리아	에스케이케미칼(주)
허가일	2011.11.23.	-

* 렌벨라산0.8g(세벨라머탄산염) : 레나젤정(세벨라머염산염)의 염변경 제제로 허가(2011.11.23. 허가)

  - 제출자료
    ① 생체 외 평형 결합시험(In vitro equilibrium binding study):[redacted](업체에서 비공개 요청)
    ② 생체 외 동태 결합시험(In vitro kinetic binding study):[redacted](업체에서 비공개 요청)
    ③ 주성분의 물리화학적 특성 비교(API Sameness): 신청사의 기허가 품목인 인벨라정과 동일한 주성분을 사용하여 면제
  - 시험결과
    ① 생체 외 평형 결합시험(In vitro equilibrium binding study): 대조약과 시험약의 랭뮤어 결합상수 K2의 90% 신뢰구간이 80.0~120.0%로 동등
    ② 생체 외 동태 결합시험(In vitro kinetic binding study): 전반적으로 5~120분 동안 시험약과 대조약의 인산결합 비율은 100~117%로 유사함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 세벨라머는 만성신장질환 환자의 고인산혈증에 사용하는 인산염 결합 약물로, 소화관에서 흡수되지 않기 때문에 성분의 특성을 고려하여 생체 외 동등성시험(생체 외 평형 결합시험 및 생체 외 동태 결합시험)을 실시하여 기허가된 렌벨라산0.8그램과의 동등성을 입증함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Renvela 0.8g, 2.4g powder for oral suspension(세벨라머탄산염)
  - 미국: Genzyme Cooperation(2009.8.12.)
  - EU: Sanofi B.V.(2009.6.10.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	렌벨라산0.8그램 (세벨라머탄산염)	렌벨라정 (세벨라머탄산염)	인벨라산 (세벨라머탄산염)(신청품목)
회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	(주)사노피-아벤티스코리아	에스케이케미칼(주)
허가일	2011-11-23	2011-10-10	-
주성분	세벨라머탄산염	세벨라머탄산염	세벨라머탄산염
효능효과	투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절	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	투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절