의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2014.10.16.</td><td>접수번호
(접수일자)</td><td>20140176908
20140176913(14.10.16.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">제이더블유중외제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">포스레놀산 750, 1000밀리그램(탄산란탄)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">탄산란탄</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입품목</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1포 중,
탄산란탄(별규) 1431mg, 1908mg(란타늄으로서 750mg, 1000mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">혈액투석이나 복막투석을 받는 만성신부전 환자 및 음식조절만으로 혈청 인산 수치가 1.78 mmol/L 이상인 투석을 하지 않는 만성 신장 질환 환자의 고인산혈증 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 소량의 부드러운 음식(예, 사과소스 또는 이와 비슷한 음식)에 섞어서 즉시(15분 이내) 복용한다. 포는 복용할 때 개봉하고, 향후 복용을 위해 미리 음식에 섞어 놓지 않는다. 이 약은 녹지 않으므로 복용을 위해 액상에 녹이지 않는다.

1. 성인 (65세 이상 고령자 포함)
이 약을 처음 복용하는 환자는 혈청 인산농도에 따라, 다음과 같은 초기 투여량을 매식사와 함께 혹은 식후 즉시 분복한다.
<table>
<tr><th>처치전 혈청 인산 농도</th><th>1일 권장 초기 투여량</th></tr>
<tr><td>1.8 mmoL/L(5.6 mg/dL) < 농도 ≤ 2.4 mmol/L (7.4 mg/dL)</td><td>750mg</td></tr>
<tr><td>2.4 mmoL/L(7.4 mg/dL) < 농도 ≤ 2.9 mmol/L (9.0 mg/dL)</td><td>1500mg</td></tr>
<tr><td>2.9 mmol/L (9.0 mg/dL) < 농도</td><td>2250mg</td></tr>
</table>
규칙적으로 혈청 인산농도를 모니터링하면서 적정 혈청 인산농도에 도달할 때까지 2~3주 간격으로 투여량을 조정한다. 이를 위해 탄산란탄츄정(포스레놀정)의 여러 용량과 함께 복용할 수 있다.</td></tr>
</table>

		혈청 인산농도는 란탄으로서 750mg/일 용량에서 조절되기 시작하였고, 대부분의 환자에서 1500~3000mg/일 용량에서 적정 혈청 인산농도로 조절되었다. 환자들은 인산이나 물의 섭취량을 조절하기 위해서 권장된 식이요법을 준수해야 한다. 이 약은 부드러운 음식과 섞어서 복용할 의도로 개발되었으므로 물을 복용할 필요는 없다. 2. 소아 18세미만에서는 안전성 유효성이 확립되지 않았다. 3. 간장애 환자 중증의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 작용기전 및 이 약은 간 대사가 진행되지 않는다는 점으로 볼 때 용량 조절은 필요 없지만 환자 모니터링을 주의 깊게 진행해야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.6.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	김은영, 김영주, 최영주
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 조일영, 강주혜, 최기환 (기시) 이경아, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 황혜령, 우선욱, 김상봉

* 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

혈액투석이나 복막투석을 받는 만성신부전 환자 또는 인 제한 식이요법만으로 혈청 인산 수치가 충분히 조절되지 않고 1.78 mmol/L 이상인 투석을 하지 않는 만성 신장 질환 환자의 고인산혈증 치료

○ 용법·용량

이 약은 소량의 부드러운 음식(예: 사과소스 또는 이와 비슷한 음식)에 섞어서 즉시(15분 이내) 복용해야 한다. 이 약 투여 전에 약포를 미리 개봉해서는 안 된다. 또한 다음번 투여를 위해 이 약을 음식과 미리 섞어서 보관해서는 안 된다. 이 약은 녹지 않으므로 복용을 위해 액체에 녹이지 않는다.

1. 성인 (65세 이상 고령자 포함)

이 약을 처음 복용하는 환자는 혈청 인산농도에 따라, 다음과 같은 초기 투여량을 매식사와 함께 혹은 식후 즉시 분복한다.

처치 전 혈청 인산 농도	1일 권장 초기 투여량
1.8 mmoL/L(5.6 mg/dL) < 농도 ≤ 2.4 mmol/L (7.4 mg/dL)	750mg
2.4 mmoL/L(7.4 mg/dL) < 농도 ≤ 2.9 mmol/L (9.0 mg/dL)	1500mg
2.9 mmol/L (9.0 mg/dL) < 농도	2250mg

규칙적으로 혈청 인산농도를 모니터링하면서 적정 혈청 인산농도에 도달할 때까지 2~3주 간격으로 투여량을 조정한다. 투여량 조정 시 탄산란탄 츄정의 다양한 함량 제형을 이용하여 투여량을 서서히 증량할 수 있다.

혈청 인산농도는 란탄으로서 750mg/일 용량에서 조절되기 시작하였고, 대부분의 환자에서 1500~3000mg/일 용량에서 적정 혈청 인산농도로 조절되었다. 환자들은 인산이나 물의 섭취량을 조절하기 위해서 권장된 식이요법을 준수해야 한다. 이 약은 부드러운 음식과 섞어 먹는 산제이므로, 복용시 물을 복용할 필요는 없다.

○ 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 탄산란탄 또는 이 약의 첨가제에 과민한 환자
2) 저인산혈증 환자
3) 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자
2) 간장애 환자
3) 급성 소화성궤양, 궤양성 대장염, 크론씨병, 장폐색 환자 및 장폐색이 발생할 우려가 있는 환자(예: 복부 외과 수술을 받은 환자, 복막염)

3. 이상반응

1) 외국 임상 시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 및 알러지 피부 반응을 제외하고 위장관계 증상이었다. 위장관계 증상은 이 약을 식사와 함께 투여 시 발생빈도가 최소화되고, 일반적으로 투여가 지속될수록 약해진다.

이상반응 발현빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

감염 및 기생충	
흔하지 않게	위장염, 후두염
혈액 및 림프계 이상	
흔하지 않게	호산구증가증
내분비계 이상	
흔하지 않게	부갑상선기능항진증
대사 및 영양계 이상	
흔하게	저칼슘혈증
흔하지 않게	고칼슘혈증, 고혈당증, 고인산혈증, 저인산혈증, 식욕부진, 식욕증진
신경계 이상	
매우 흔하게	두통
흔하지 않게	어지러움증, 미각변화
귀 및 미로 이상	
흔하지 않게	현기증
소화기계 이상*	
매우 흔하게	복통, 설사, 메스꺼움, 구토
흔하게	변비, 배탈, 속이 부글거림

흔하지 않게	트림, 소화불량, 과민성대장증후군, 구갈, 식도염, 위염, 느슨한 항문, 치아 이상, 위장장애 NOS**
피부 및 피하조직 이상	
매우 흔하게	피부 발진, 두드러기, 가려움증
흔하지 않게	탈모증, 땀 분비 증가
근골격계 및 결합조직 이상	
흔하지 않게	관절통, 근육통, 골다공증
일반적인 이상 및 투여부위 증상	
흔하지 않게	무기력, 흉통, 피로, 권태감, 말초부종, 통증, 갈증
임상검사치	
흔하지 않게	혈중 알루미늄 증가, GGT 증가, 간 트랜스아미나제 증가, 알칼리성 인산분해효소 증가, 체중 감소

* 건강한 사람을 대상으로 실시한 임상시험에서 소화기계 이상반응의 발현율은 탄산란탄 츄정을 투여했을 때보다 이 약 산제를 투여했을 때 더 높았다(4명, 6.6% vs 13명, 18.3%).
* NOS = not otherwise specified(별도로 지정하지 않은 경우)

2) 국외 시판 후 경험

국외에서 탄산란탄 츄정 시판 후 알러지 피부 반응(피부 발진, 두드러기, 가려움증 포함)이 보고되었고 이는 탄산란탄 요법과 관련된 거의 일시적인 반응이었다. 임상시험에서 알러지 피부 반응은 탄산란탄 츄정 투여군과 위약/활성대조군 모두에서 매우 흔하게(≥ 1/10) 발생하였다.

추가적으로 다른 이상반응이 일부 보고되었으나 모두 환자에서 예측된 이상반응이었다.

일시적인 QT 변화가 관찰되었으나 심혈관계 이상반응의 증가와 관련성은 없었다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 탄산란탄 츄정의 재심사를 위하여 6년 동안 3,290명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 5.84%(192/3,290명, 225건)로 보고되었고, 이 중 탄산란탄 츄정과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.07%(134/3,290명, 148건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 소화불량이 1.09%(36/3,290명, 37건)로 가장 많았고 그 다음은 저인산혈증 0.97%(32/3,290명, 32건), 저칼슘혈증 0.64%(21/3,290명, 21건), 구역 0.43%(14/3,290명, 15건), 구토 0.43%(14/3,290명, 14건), 복통 0.21%(7/3,290명, 7건), ALT 증가 0.15%(5/3,290명, 5건), AST 증가 및 변비 각각 0.12%(4/3,290명, 4건), 설사 0.09%(3/3,290명, 3건), 구갈 및 고칼륨혈증 각각 0.06%(2/3,290명, 2건), 식욕부진 및 가스팽만 각각 0.03%(1/3,290명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 탄산란탄 츄정과 인과관계를 배재할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 란탄과 관련된 심각한 위장관폐색, 장폐색, 분변매복이 보고되었으며 일부 환자는 수술이나 입원이 필요하였다. 탄산란탄 츄정에 대한 미국의 시판 후 조사에서 확인된 위장관폐색의 위험요인으로는 위장관 구조의 변화(예: 위장관 수술 이력, 대장암), 위장 운동 저하(예: 변비, 장폐색, 당뇨), 병용약물(예: 칼슘채널차단제)이 포함된다. 몇몇의 경우에는 위장관 병력이 없는 환자에서 보고되었다. 이와 같은 심각한 위장관계 이상반응의 위험을 줄이기 위해 탄산란탄 츄정을 처방 받은 환자들에게 정제를 완전히 씹어서 복용할 것을 알려주어야 한다.
2) 급성 소화성궤양, 궤양성 대장염, 크론씨병, 장폐색 환자에 대한 임상시험자료가 없으므로 이러한 환자들에서는 유익성과 위험성을 평가하여 신중히 투여해야 한다. 이 약은 변비를 유발하는 것으로 알려져 있으므로 장폐색이 발생할 우려가 있는 환자(예: 복부 외과 수술을 받은 환자, 복막염)에게는 주의를 기울여야 한다.
3) 신장애 환자에서 저칼슘혈증이 나타날 수 있고 이 약이 칼슘을 포함하고 있지 않으므로 이러한 환자들의 혈청 칼슘 농도를 일정간격으로 모니터링하고 적절히 보충해준다.
4) 이 약은 간 효소에 의해 대사되지 않으나 주로 담즙으로 배설되므로 담즙 배설이 저하될 경우 고탄란 혈증 또는 란탄의 조직내 침착이 유발될 수 있다. 그러므로 간 기능 시험 모니터링이 권장된다.
5) 동물시험에서 란탄의 조직내 침착이 관찰되었다. 이 약을 투여한 환자(일부는 4.5년 동안 투여)들에서의 105건의 뼈 생검에서 란탄의 수치가 증가하였다. 사람의 조직내 란탄의 침착과 관련된 사용 가능한 임상자료는 없다.
6) 저인산혈증이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
7) 이 약을 복용하는 환자의 복부 X-ray는 방사선 조영제에서 나타나는 전형적인 불투명한 모습을 보일 수 있다.
8) 2년 이상의 임상경험은 제한적이지만 이 약을 6년 동안 투여한 환자에서 유익성/위험성 양상의 변화는 보이지 않았다.
9) 이 약은 어지러움을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 탄산란탄은 사이토크롬 p450의 기질이 아니며, 생체외 시험에서 사람의 주요 사이토크롬 p450 동종효소(CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19)의 활성을 저해하지 않았다. 란탄은 인혈장이나 알부민, 트랜스페린, 알파1-산당단백 같은 정제된 사람 혈장 단백 조성물과의 결합력이 매우 높다. (99.7-99.9%)
2) 탄산란탄은 위장관의 pH를 증가시킬 수 있다. 따라서 제산제와 상호작용이 있는 약물(예를들어 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 케토코나졸)은 이 약 투여 2시간 이내에는 복용하지 않도록 한다.
3) 착화합물 형성의 증거는 없었으나, 이 약은 테트라사이클린, 독시사이클린, 플록사신류 같은 약물과 이론적으로 약물상호작용의 가능성이 있으므로 이러한 약물들은 이 약 투

여 2시간 이내에는 복용하지 않는 것이 권장된다.

4) 건강한 지원자에서 구연산 병용투여는 란탄의 흡수와 약물동태에 영향을 미치지 않았다.

5) 건강한 지원자에서 이 약이 와파린, 디곡신, 메토프롤롤의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.

6) 이 약은 혈청내 지용성 비타민 A, D, E, K에 영향을 미치지 않았다.

7) 인공위액을 이용한 생체외 시험에서 이 약이 와파린, 디곡신, 프로세미드, 페니토인, 메토프롤롤, 에날라프릴과 불용성 화합물을 형성하지는 않았다.

8) 이 약은 레보티록신의 흡수를 감소시키므로 이 약 투여 2시간 이내에 갑상선 호르몬 대체 요법을 실시해서는 안된다. 이 약과 레보티록신을 모두 투여하는 환자에서 TSH 수치의 면밀한 모니터링이 권장된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서 이 약의 투여에 대한 적당한 자료가 없다. 동물시험 결과, 고용량 투여시 생식독성이 발생하였으며, 사람에서의 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 따라서 임부에게는 사용하지 않도록 한다.

2) 란탄이 사람의 모유로 이행되는지는 알려지지 않았다. 모유에 대한 동물시험도 이루어지지 않았다. 따라서 수유의 잠재적 유익성과 이 약 투여의 잠재적 유익성을 고려하여 수유의 지속여부나 이 약 투여의 지속여부를 결정하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대해서는 평가되지 않았다. 이 약의 작용기전과 이 약이 간에서 대사되지 않는다는 점을 고려할 때 간장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않지만 환자를 주의깊게 모니터링 해야한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 보고되지 않았다. 1상 임상시험에서 건강한 자원자에게 3일 동안 1일 4718mg을 투여했을 때, 오심 및 두통을 포함한 경증 ~ 중등증의 이상반응이 발생했다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

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

○ 안전성 유효성에 관한 자료 사전검토

• 해당없음

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

• 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형(동일투여 경로)

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)														
제출자료																																			
3. 함량증감	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	○	○	주4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	- 주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 '의약품동등성시험관리규정'에 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음																																		

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
   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
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 동일 성분인 탄산란탄의 기허가된 정제(츄정)를 산제로 개발한 품목에 해당함. 주성분인 탄산란탄은 체내로 거의 흡수되지 않고 위장관에서 인과 결합하여 대장을 통해 체외로 배설됨을 고려할 때 제형간 동등성을 약력학적으로 입증한 점은 타당하다고 보여짐
- 산제 750mg에 대한 별도의 임상시험 자료는 제출되지 않았으나 주성분인 탄산란탄의 작용 기전(체내로 거의 흡수되지 않고 위장관에서 인과 결합하여 대장을 통해 체외로 배설됨) 및 동 품목의 용법용량(환자마다 혈청 인산 농도에 따라 투여량을 적정함)을 고려할 때 산제 1000mg이 정제(츄정)와의 약력학적 동등성을 입증한 바, 이를 750mg에도 적용할 수 있다고 판단됨
- 동 품목은 동일성분의 기허가 츄정인 '포스레놀정'과 성상만 상이하며 1상 임상시험을 통해 치료적 동 등성을 입증한 바, 동 품목의 허가사항 중 '사용상의 주의사항' 작성 시 츄정의 안전성·유효성 결과를 동 품목에 그대로 적용하여 작성하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 동 품목은 기허가된 제이더블유중외제약(주), 포스레놀정을 산제로 개발한 품목으로서 츄정을 복용하기 어려운 환자에서 복용의 편리성을 높이기 위해 개발되었음
- 주성분인 탄산란탄은 위장관에서 거의 흡수되지 않고 인산과 결합하여 배설되므로 두 가지 제형(정제 vs 산제)간 생물학적동등성을 약력학적으로 입증하였음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

가. 탄산란탄

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 탄산란탄
- 일반명 Lanthanum Carbonate
- 분자식 $La_2(CO_3)_3 \cdot 4H_2O$

2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 탄산란탄

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) ■ 수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 제제균일성시험 ■ 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. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존	25℃/60% RH	PET/Al/PE 포장	기준내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		PET/Al/PE 포장

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 안정성시험자료가 기준 내 적합하므로 신청사항(기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월) 은 인정 가능함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1편(1상 1편)
  - 1상 시험으로 건강한 성인에서 혈장 란탄의 약동학적 특성 및 뇨 중 인산 배출에 대한 탄산란탄 츄정과 산제의 비교를 위한 약력학적 동등성 시험 (시험번호 SPD405-127).

6.2. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험						
1상	SPD405-127	건강한 성인에서 탄산란탄 츄정과 산제의 약동학적 양상, 뇨 인산 배출에 대해 비교	무작위배정 공개 2군 2기 교차	건강한 성인 72명 1군: 39명 2군: 33명	1군: A(산제)→B(츄정) 2군: B(츄정)→A(산제) · A(산제): 1일 3회, 1회 1000mg을 식후에 1 테이블스푼의 사과 소스에 섞어 30초 이내에 복용(약물이 용출되는 것을 방지하기 위해)하고 이후 물 240mL를 마심 · B(츄정): 1일 3회, 1회 1000mg을 식후에 완전히 씹어 삼키고 즉시 1 테이블스푼의 사과 소스를 먹음	**<약력학>** 1차: 3일간 뇨중 P 배설량의 평균값에 대해 베이스라인으로부터의 변화 2차: 4일째 뇨중 P 배설량에 대해 베이스라인으로부터의 변화 **<약동학>** 혈장 란탄의 Cmax, tmax,	**<약력학>** 1) 1차 평가변수인 3일간 뇨 중 P 배설량의 평균값에 대해 베이스라인으로부터의 변화는 탄산란탄 츄정과 산제의 약력학적 동등성을 입증하였음 2) 2차 평가변수인 4일째 뇨중 P 배설량에 대해 베이스라인으로부터의 변화는 탄산란탄 츄정과 산제의 약력학적 동등성을 입증하였음

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
					* 투여기간: 3일간 1일 3회 식후 복용하고 4일째에는 아침 식후에만 복용 * 휴약기: 최소 14일 * 채혈: 투여 1, 2, 3일째 0hr, 4일째 0, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 36, 48hr * 채뇨: 아래 기간에 대해 24시간 동안(아침 식전 30분 ~ 다음날 식전 30분까지) 채뇨 - 2일 ~ - 1일 - 1일 ~ 1일 1일 ~ 2일 2일 ~ 3일 3일 ~ 4일	AUC_{0-48}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 심전도, 활력징후, 신체 검사	<약동학> · 탄산란탄 츄정과 산제의 약동학적 동등성은 입증되지 않았음. 산제가 츄정에 비해 AUC는 34%, Cmax는 26% 높았으나 동 성분이 체내 거의 흡수되지 않음을 고려할 때 임상적 유의성은 없다고 판단됨 <안전성> · 가장 흔한 약물이상반응은 오심과 두통이었고 산제가 츄정에 비해 약물이상반응 발생률은 높았으나 대부분 경증으로 일시적이었음

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동일 성분인 탄산란탄의 기허가된 정제(츄정)를 산제로 개발한 품목에 해당함. 주성분인 탄산란탄은 체내로 거의 흡수되지 않고 위장관에서 인과 결합하여 대장을 통해 체외로 배설됨을 고려할 때 제형간 동등성을 약력학적으로 입증한 점은 타당하다고 보여짐
- 산제 750mg에 대한 별도의 임상시험 자료는 제출되지 않았으나 주성분인 탄산란탄의 작용 기전(체내로 거의 흡수되지 않고 위장관에서 인과 결합하여 대장을 통해 체외로 배설됨) 및 동 품목의 용법용량(환자마다 혈청 인산 농도에 따라 투여량을 적정함)을 고려할 때 산제 1000mg이 정제(츄정)와의 약력학적 동등성을 입증한 바, 이를 750mg에도 적용할 수 있다고 판단됨