

의약품 허가보고서

접수일자	2014.12.22.	접수번호	20140223723			
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품					
신청인 (회사명)	대원제약(주)					
제품명	레나메진캡슐(구형흡착탄)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)	구형흡착탄(2520-15-ND)					
제조/수입 품목	제조판매품목					
제형/함량	1캡슐(382.7 밀리그램) 중					
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위
	주성분	구형흡착탄		별규	285.7	밀리그램
신청 사항	효능효과	만성신부전증(진행성)에 대한 요독증 증상의 개선 및 투석도입의 지연				
	용법용량	성인 1일 3회, 1회 2 g 복용				
최종 허가 사항	허가일자	2015.05.28.				
	효능·효과	붙임 참조				
	용법·용량	붙임 참조				
	사용상의 주의사항	붙임 참조				
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조				
	허가조건	해당 없음				
국외 허가현황	일본 허가					

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	이은비, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김호순, 오우용, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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

만성신부전증(진행성)에 대한 요독증 증상의 개선 및 투석도입의 지연

○ 용법·용량

성인 1일 3회, 1회 구형흡착탄 2g(7캡슐) 복용

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

소화관 통과장애가 있는 환자(배설에 지장을 초래할 염려가 있다)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- (1) 소화관궤양, 식도정맥류가 있는 환자(고체 그대로 소화관을 통과하기 때문에 환부를 자극할 염려가 있다.)
- (2) 변비를 일으키기 쉬운 환자(변비를 악화시킬 염려가 있고, 기초질환으로 간장해가 있는 환자에서는 혈중 암모니아치의 상승이 나타날 수 있다.)

3. 이상반응

- (1) 구형흡착탄 세립으로 총 증례 2,617명 중, 이상반응이 보고된 것은 139명(5.31%)이고, 주된 이상반응은 변비, 식욕부진, 구역·구토, 복부팽만감 등의 소화기증상(4.51%)이었다.

	1~2%	1% 미만
피부 ^{주1)}		소양감, 피진
소화기 ^{주1)}	변비 ^{주2)} , 식욕부진, 오심·구토	복부팽만감, 위중감, 복통, 설사

주1) 증상이 나타난 경우에는 감량 또는 일시적인 복용중단 등의 적절한 처치를 할 것.

주2) 증상이 심한 경우에는 투여를 중지할 것.

- (2) 국내 시판 후 조사

• 구형흡착탄 세립

- ① 국내에서 6년 동안 4,019명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.04%(122명/4,019명, 142건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.56%(103명/4,019명, 119건)으로 조사되었으며, 변비 1.00%(40명/4,019명, 40건), 오심 0.37%(15명/4,019명, 15건), 소화불량 0.32%(13명/4,019명, 13건), 식욕부진 0.20%(8명/4,019명, 8건), 구토, 가슴팽만 각 0.17%(7명/4,019명, 7건), 복부팽만 0.15%(6명/4,019명, 6건), 가슴 쓰림, 설사, 위장관 질환 각 0.10%(4명/4,019명, 4건), 체중감소, 여성회음통증, 복통, 삼킴곤란, 전신부종, 불면증, 두통, 어지러움, 가려움, 피부발진 각 0.02%(1명/4,019명, 1건) 등이 보고되었다.

중대한 유해사례의 발현율은 0.15%(6명/4,019명, 9건)로 간성 혼수, 패혈증, 요로 감염, 설사, 토혈, 발열, 알레르기, 비특이성 호흡기폐색, 거대세포바이러스감염이 각 1건씩 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.02%(1명/4,019명, 1건)로 설사가 보고되었다.

예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.67%(27명/4,019명, 27건)로 소화불량 13건, 가슴쓰림 4건, 고콜레스테롤혈증, 체중감소, 여성회음통증, 삼킴곤란, 전신부종, 두통, 어지러움, 빈혈, 불면증, 피부발진 각 1건이었다.

6개월 이상 이 약을 투약한 644명을 대상으로 실시한 장기 사용성적조사 결과, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.24%(8명/644명, 9건)로 변비 0.62%(4명/644명, 4건), 복부팽만 0.31%(2명/644명, 2건), 소화불량, 두통, 피부발진 각 0.16%(1명/644명, 1건)이었으며, 이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 소화불량, 두통, 피부발진 각 1건이었고, 중대한 유해사례는 없었다.

- ② 시판 후 임상시험에서 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응은 당뇨병성 족부 궤양, 위경련, 가슴통증, 전신쇠약 각 1건이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

4. 일반적 주의

- (1) 진행성인 만성신부전으로 판단된 보존요법기의 환자를 대상으로 할 것. 이 약을 투여하기 전에는 혈청 크레아티닌의 상승에 의한 진행성 만성신부전인 것을 확인한 뒤에 투여를 고려할 것.
- (2) 투석도입의 지연에 관해서는, 이 약 투여전의 혈청 크레아티닌(S-Cr)의 상승의 경우가 중등도 이상(1개월 마다의 I/S-Cr의 변화가 0.01dL/mg이상)인 것을 확인한 후에 이 약의 투여를 고려할 것. 여기에 상당하는 혈청 크레아티닌치의 변화의 목표는 아래 표와 같다.

1개월 전의 혈청 크레아티닌 치	→	현재의 혈청크레아티닌 치
2.9 mg/dL	→	3.0 mg/dL
4.8 mg/dL	→	5.0 mg/dL
6.5 mg/dL	→	7.0 mg/dL

- (3) 이 약 복용 중에는 혈청 크레아티닌 및 요독증 증상의 변화 등의 경과를 적의 관찰하고 투여개시 6개월을 목표로 투여지속의 적부를 검토한다. 개선이 관찰되지 않는 경우에는, 중지 또는 다른 요법을 고려하는 등의 적절한 처치를 할 것.
- (4) 이 약 복용중에 개선이 기대되지 않는 상태에 이를 때에는 투석요법도입 등의 적절한 처치를 할 것.
- (5) 비타민과 호르몬 등의 생체내에 있어 항상성에 대해서는, 이제까지 특기할 이상은 나타나지 않았지만, 이 약은 흡착제인 것을 고려하여 특히 장기투여 시에는 전신 상태 등에 주의할 것.

5. 상호작용

다른 약제를 병용하는 경우, 이 약은 흡착제인 것을 고려하여 이 약과의 동시복용은 피할 것.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인 및 수유부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여할 것.

7. 소아에 대한 투여

미숙아, 신생아, 유아(乳兒), 유아(幼兒) 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자의 경우 생리기능이 저하되어 이상반응이 나타나기 쉬우므로 주의하여 투여 할 것.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 구형흡착탄

* 주성분 제조원: (주)국전약품 (경기도 화성시 향남읍 발안공단로 8)

- DMF 등록번호: 2520-15-ND

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

○ 제출(사전검토-안유)

* **(질의사항)** 신청품목의 특성*을 고려하여 흡착력시험 자료로서 생동성시험 또는 비교 임상시험자료를 갈음할 수 있는지 여부

* 주성분 크레메진은 혈중 내 흡수되지 않는 구형 미립 다공질 탄소로, 소화관 내 저분자 (요독)물질의 흡착 기전에 따라 약효를 나타냄

* **(회신사항)** '의약품의 품목허가·신고·심사규정'(식품의약품안전처고시) 제25조제2항 제3호 및 새로운제형(동일투여경로)에 따라 검토한 결과 흡착 동등성에 대한 기준을 제시하고, 시간 및 농도 등에 따른 흡착 패턴이 두 제제간 동등함을 보이는 흡착시험자료, 흡착특성에 관한 흡착시험자료와 신청한 효능·효과가 동등함을 보이는 비교 전임상(in vivo)시험 자료를 제출할 경우 흡착력시험자료로 생동성시험 또는 비교임상시험자료를 갈음할 수 있음을 알려드립니다.

- 관련 : 소화계약품과-844호(2014.10.07.)

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제2조 제8호(자료제출의약품), 새로운 제형 (동일투여 경로), 제25조제2항제3호제가목

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고													
		2								3				4				5					6		7	8	9								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나		다	라				가	나						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
제출자료		○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	○	○	주2	
제출여부		○	x	x	x	○	x	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	
면제사유		- 원료의약품은 DMF 등록대상성분으로서 DMF 검토시 기검토됨																																	
비고		* 흡착력시험 자료로 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 같음																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험(6개월) 또는 가속시험자료(6개월)
6. 임상시험성적에 관한 자료: 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(in-vitro 흡착력시험)로 같음
7. 외국의 사용 현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교 검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 구형흡착탄을 세립제에서 캡슐제로 제형 변경한 것임
- 구형흡착탄 생산법에 따라 흡착력이 다를 수 있으며, 체내로 흡수되지 않는 점을 고려하여 생물학적동등성시험 대신 in-vitro 흡착력 시험을 실시하여, 대조약 “씨제이크레메진세립”과 흡착력이 동등함을 입증하였으며, 기준 및 시험방법 검토결과 적합하였으므로 인정 가능함
- 안정성 시험자료(장기 6개월, 가속 6개월) 검토결과, 외삽에 의한 신청 저장방법 및 사용기간 12개월 타당함
- 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항은 기허가 씨제이크레메진세립의 허가사항에 근거하여 작성함.
- 용법용량, 사용상의 주의사항 문구 수정사항 있음

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
- 약리작용 기전

1.2. 기원 및 개발경위

- 씨제이헬스케어(주)의 씨제이크레메진세립제의 경우 구강내에 약물이 잔류하거나 불쾌한 맛으로 인해, 환자들이 한 포분량(2g)을 삼키는 데 어려움이 있음(복약 지도 시 오브라이트(Oblate)로 세립을 포장하여 복용하도록 권장됨).
- 레나메진캡슐(크레메진)은 환자들이 오브라이트와 같은 복약 보조용품 없이, 정확한 양을 한 번에 쉽게 삼킬 수 있도록, 캡슐(0호 elongated)에 크레메진 세립을 충전시킨 제제임.
- 씨제이크레메진세립의 원개발사인 일본 Kureha社는 일본 내수용으로 세립제와 캡슐제 모두 일본 PMDA로부터 허가를 득하였으며, 실제로 시판 중임.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 구형흡착탄
- 일반명 : Spherical carbonaceous adsorbent
- 분자식 : C
- 구조식 : C

2.1.2 원료의약품 시험항목

정상 확인시험 시성치 (pH 비선광도 굴절률 용점 기타 : 탭밀도)
 순도시험 (유연물질 잔류용매시험 중금속 기타)
 건조감량/강열감량/수분 강열잔분/회분/산불용성회분
 특수시험 기타시험 : 흡착성능시험 , 염기소비량, 산소비량 정량법 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

정상 확인시험 시성치 (pH 비중 기타)
 순도시험 (유연물질 기타) 건조감량/수분
 특수시험 기타시험 : 흡착성능시험 함량시험 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.*

제제시험
 봉해/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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시험항목: 정상, 확인, 봉해, 제제균일성, 함량
- 시험결과 : 모든 시험결과 기준 내 적합

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(Al-foil/PVDC)	6개월 까지 자료제출, 안정
가속시험	40℃/75% RH	PTP(Al-foil/PVDC)	6개월 까지 자료제출, 안정

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성 시험 검체의 포장용기 재질은 신청사항과 동일함
- 장기 및 가속 6개월 결과 모든 항목에서 기준 내 적합함
- 외삽에 의한 신청 사용기간 12개월 인정 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 생물학적동등성시험자료(in-vitro 흡착력시험)로 같음

7. 외국 사용현황 등에 관한 자료

- 제출(Kyucal[®] 및 구형흡착탄(마이란)[®])

8. 국내 유사제품과의 비교 검토 및 당해 의약품의 특성에 관한자료

- 기허가 '씨제이크레메진세립'(유사품목)과 허가사항 비교표 제출

9. 생물학적 동등성 시험자료

- 동 품목의 약리기전, 장관 내 요독 원인물질의 흡착 과정이 약물의 전신적인 효과를 결정짓는 약효 발현단계로, 흡착력 측정을 통하여 약물의 전신효능을 평가할 수 있으므로 대조제제와 흡착력 비교평가를 통해 시험제제와의 동등성을 확보함
- 요독 물질 및 소화 효소 모두에서 대조제제와 동등성을 보임