

# 의약품 허가보고서

|                      |                                                        |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
|----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|----|------|
| 접수일자                 | 2014.10.28.                                            | 접수번호                                                                                                                                                                                                              | 20140185095 |         |    |      |
| 신청구분                 | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품                     |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
| 신청인 (회사명)            | (주)박스터                                                 |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
| 제품명                  | 폭실리움인산액1.2mmol/L                                       |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | 염화칼슘이수화물, 염화마그네슘수화물, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨이수화물 |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
| 제조/수입 품목             | 수입품목                                                   |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
| 제형/함량                | 이 약 100mL 중                                            |                                                                                                                                                                                                                   |             |         |    |      |
|                      | 배합 목적                                                  | 원료명                                                                                                                                                                                                               | 규격          | 분량      | 단위 | 비고   |
|                      | 주성분                                                    | 염화칼슘이수화물                                                                                                                                                                                                          | EP          | 0.01838 | 그램 |      |
|                      | 주성분                                                    | 염화마그네슘수화물                                                                                                                                                                                                         | EP          | 0.0122  | 그램 | 육수화물 |
|                      | 주성분                                                    | 염화나트륨                                                                                                                                                                                                             | EP          | 0.6113  | 그램 |      |
|                      | 주성분                                                    | 탄산수소나트륨                                                                                                                                                                                                           | EP          | 0.2772  | 그램 |      |
|                      | 주성분                                                    | 염화칼륨                                                                                                                                                                                                              | EP          | 0.02982 | 그램 |      |
|                      | 주성분                                                    | 인산수소나트륨이수화물                                                                                                                                                                                                       | EP          | 0.02136 | 그램 |      |
| 신청사항                 | 효능효과                                                   | 급성신부전 환자의 지속적 신대체요법시 다음과 같은 경우에 사용한다.<br>O pH와 혈중 칼륨농도가 정상으로 회복되고, 지속적 신대체요법을 받는 동안 초여과로 혹은 투석액으로의 인 손실에 대한 인보충이 필요한 경우                                                                                           |             |         |    |      |
|                      | 용법용량                                                   | 1. 용법<br><br>의사의 지시와 처방에 따라 환자의 임상상태와 목표로 하는 체액평형상태에 의해 이 용액의 투여량이 결정된다.<br><br>혈액여과와 혈액투석여과에서 대체용액에 대한 유속은 다음과 같다.<br><br>성인과 청소년: 500-3000 ml/h<br>소아: 15-35ml/kg/h<br><br>연속 혈액투석과 연속혈액투석여과에서 투석액의 유속은 다음과 같다. |             |         |    |      |

성인과 청소년: 500-2500 ml/h

소아: 15-30ml/kg/h

성인에서 일반적인 유속은 약 2000ml/h은 약 48L의 일일 대체 체액 용량에 상응하는 분량이다.

## 2. 투여방법

정맥 주입 및 혈액투석

대체액으로 사용될 때는 체외순환회로에서 필터통과 전에 주입하는 전회석방식과 필터후에 주입하는 후회석 방식으로 모두 투여할 수 있다.

## 3. 사용방법

사용하기 전에 봉인이 열리면서 작은구획 A 에 들어 있는 용액은 큰 구획 B에 들어있는 용액과 혼합된다. 재구성된 용액은 무색투명하다.

환자에게 투여하는 과정 전반에 걸쳐 무균 기법을 사용해야 합니다.

용액이 투명하고 포장에 손상이 없어야 한다. 모든 봉인이 온전한 상태여야 한다. 용액의 누출이 발견되는 경우 멸균 상태를 더 이상 확신할 수 없으므로 용액을 즉시 폐기해야 한다.

대형 분획 B는 용액 재구성 후 기타 필요한 약품을 추가하기 위한 주입 포트에 맞는다. 갑작스런 색깔 변화 또는 갑작스러운 침전, 불용해성 컴플렉스 또는 크리스탈이 확인됨으로 인한 이 용액 추가의 적합성 판단은 의사의 책임이다.

이 용액의 추가 여부는 반드시 사전검토 받아야 한다.

용액을 추가하기 전에 수용성이고 이 용액의 pH (재구성전 용액의 pH 7.0-8.5)가 안정적인지 확인해야 한다.

용액은 의사의 책임 하에 다음 방법을 통해서만 용액에 추가되어야 한다.

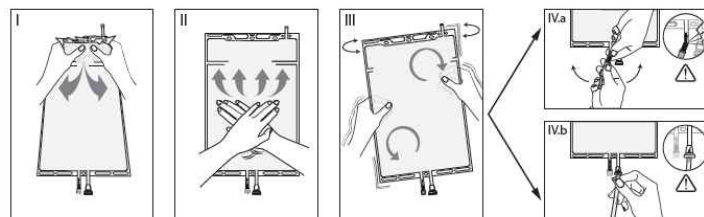
주입 포트에서 모든 유액을 제거하고 백을 거꾸로 들어 주입 포트를 통해 약품을 주입하고 완전히 혼합한다. 용액을 즉시 주입해야 한다.

부러지기 쉬운 편이 루어커넥터에 위치하면 다음 사용방법을 따르도록 한다.

- 1) 사용하기 직전에 백에서 포장을 제거하고 모든 기타 포장재를 폐기한다. 양손으로 작은 분획을 잡고 봉인을 개봉한 후 두 분획 사이에 봉인이 열릴 때까지 쥐어짤다.
- 2) 두 분획 사이에 봉인이 완전히 열릴 때까지 양손으로 큰 분획을 누른다.
- 3) 백을 조심스럽게 흔들어 용액이 완전히 섞이도록 합니다. 용액을 사용할 준비가 되면 장비에 걸 수 있다.
- 4) 투석 또는 대체용액 라인은 두 개의 유입 포트 중 어느 쪽에든지 연결할 수 있다.

4.1) 루어 주입이 사용되면, 무균기법을 사용하여 캡을 제거하고 투석라인 또는 대체라인의 수루어락을 백의 암루어수용기에 단단히 연결한다. 양손으로 부서지기 쉬운 파란 편을 아래쪽에서 분리하고 앞뒤로 움직인다. 도구를 사용하지 않는다. 편이 완전히 분리되고 유액이 문제없이 유입되는지 확인한다. 투여하는 동안 편은 루어 포트에 남아 있을 것이다

4.2) 주입 포트가 사용되는 경우 먼저 스냅오프 마개를 제거합니다. 그런 다음 고무막을 통해 스파이크를 끼웁니다. 유액이 문제없이 유입되는지 확인한다.



밸브가 루어커넥터에 위치하면 다음 사용방법을 따르도록 한다.

- 1) 사용하기 직전에 백에서 포장을 제거하고 모든 기타 포장재를 폐기한다. 양손으로 작은 분획을 잡고 봉인을 개봉한 후 두 분획 사이에 봉인이 열릴 때까지 쥐어짤다.
- 2) 두 분획 사이에 봉인이 완전히 열릴 때까지 양손으로 큰 분획을 누른다.
- 3) 백을 조심스럽게 흔들어 용액이 완전히 섞이도록 합니다. 용액을 사

|                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |              | <p>용할 준비가 되면 장비에 걸 수 있다.</p> <p>4) 투석 또는 대체용액 라인은 두 개의 유입 포트 중 어느 쪽에든지 연결할 수 있다.</p> <p>4.1) 루어 주입이 사용되는 경우 마개를 당기면서 돌려 제거하고 투석 또는 대체용액 라인의 수 루어 락을 누르면서 돌려 백의 암 루어 수용기에 연결한다. 연결부가 완전히 고정되었는지 확인한다. 이제 커넥터가 열린다. 유액이 문제없이 유입되는지 확인한다. 투석 또는 대체 라인이 루어커넥터에서 분리되는 경우 커넥터가 닫히고 용액의 유입이 중단된다. 루어 포트는 바늘이 없는 포트이다.</p> <p>4.2) 주입 포트가 사용되는 경우 먼저 스냅오프 마개를 제거한다. 그런 다음 고무막을 통해 스파이크를 끼운다. 유액이 문제없이 유입되는지 확인한다.</p> <div data-bbox="541 920 1345 1200"> </div> <p>재구성된 용액을 즉시 사용해야 한다. 용액 A를 용액 B에 추가한 후 재구성된 용액을 즉시 사용하지 않는 경우 치료 시간을 포함하여 24시간 내에 사용해야 한다.</p> <p>재구성된 용액은 일회용으로만 사용한다. 사용 후 남은 용액은 즉시 폐기해야 한다.</p> <p>사용하지 않은 용액이나 잔여물은 국내 규정에 따라 처리한다.</p> |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자         | 2015.7.30.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                | 효능·효과        | 불임 참조                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                | 용법·용량        | 불임 참조                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                | 사용상의<br>주의사항 | 불임 참조                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|              |                |         |                                          |  |
|--------------|----------------|---------|------------------------------------------|--|
|              | 저장방법 및<br>사용기간 | 붙임 참조   |                                          |  |
|              | 허가조건           | 붙임 참조   |                                          |  |
| 국외 허가현황      |                | 해당 없음   |                                          |  |
| 허가부서         | 의약품심사조정과       | 허가담당자   | 구민지, 고용석, 최영주                            |  |
| 심사부서         | 소화계약품과         | 심사담당자   | (안유) 김송이, 오우용, 박인숙<br>(기시) 임종미, 송영미, 박인숙 |  |
| GMP*<br>평가부서 | 의약품품질과         | GMP 담당자 | 박정진, 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

급성신부전 환자의 지속적 신대체요법시 다음과 같은 경우에 사용한다.

○ pH와 혈중 칼륨농도가 정상으로 회복되고, 지속적 신대체요법을 받는 동안 초여과로  
혹은 투석액으로의 인 손실에 대한 인보충이 필요한 경우

#### ○ 용법·용량

### 1. 용법

환자의 임상 상태, 목적하는 체액평형상태에 따라 투여량이 결정되며, 의사의 지시에  
따라서 투여되어야 한다.

1) 혈액여과 및 혈액투석여과시 체액대용액 유속은 다음과 같다.

- 청소년 및 성인 : 500-3000 ml/h
- 어린이: 15-35ml/kg/h

2) 지속적 혈액투석 및 지속적 혈액투석여과시 투석액 유속은 다음과 같다.

- 청소년 및 성인 : 500-2500 ml/h
- 어린이: 15-30ml/kg/h

성인에서 일반적인 유속은 약 2000ml/h으로 일일 체액대용액의 용량(약 48L)에 상응  
하는 분량이다.

## 2. 최종 전해질 농도 (단위: mEq/L)

| Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | Ca <sup>2+</sup> | Mg <sup>2+</sup> | Cl <sup>-</sup> | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> |
|-----------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 140             | 4              | 2.5              | 1.2              | 115.9           | 30                            | 2.4                            |

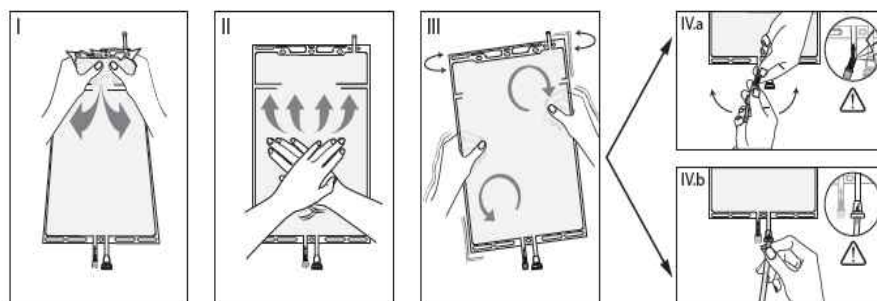
## 3. 투여방법

체액대용액으로 사용되는 경우, 여과기 통과 전(pre-dilution) 또는 후(post-dilution)에  
혈액회로로 투여 한다.

#### 4. 사용방법

##### <루어 커넥터에 부러지기 쉬운 핀이 있는 경우>

- 1) 사용하기 직전에 백으로부터 겉포장을 제거한다. 양손으로 작은 분획을 쥐고 두 분획 사이의 봉합선에 틈이 생길 때까지 짜내어 봉합선을 연다.
- 2) 두 분획 사이에 봉합선이 완전히 열릴 때까지 큰 분획을 양손으로 누른다.
- 3) 용액이 완전히 섞일 수 있도록 백을 부드럽게 흔든다. 용액은 이제 사용할 준비가 되었으므로 장치에 건다.
- 4) 투석액 또는 체액대용액 회로는 두 개의 액세스 포트(루어커넥터 또는 인젝션포트) 중 하나에 연결되어야 한다.
  - ① 루어커넥터를 사용하는 경우 : 캡을 제거하고 투석액 또는 체액대용액 회로의 슛 루어락을 백에 있는 암루어리셉터에 연결한다. 연결이 완전히 장착되고 조여졌는지 확인한다. 양 손으로 파란색 핀을 부러뜨리고 앞뒤로 이동시킨다. 이 때 도구를 사용하지 않는다.  
핀이 완전히 분리되고 용액이 잘 흐르는지 확인한다. 치료 중에 핀은 루어 포트 쪽(암루어리셉터 부분)에 남아있게 된다.
  - ② 인젝션 포트를 사용하는 경우 : 캡을 제거하고 고무 중격을 통해 스파이크를 찢어 넣는다. 용액이 잘 흐르는지 확인한다.

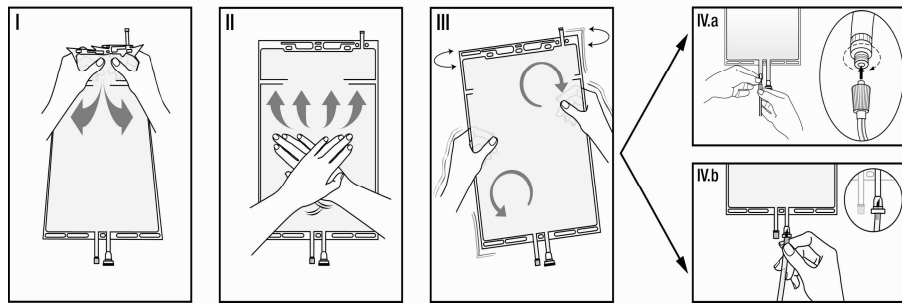


##### <루어 커넥터에 밸브가 있는 경우>

- 1) 사용하기 직전에 백으로부터 겉포장을 제거한다. 양손으로 작은 분획을 쥐고 두 분획 사이의 봉합선에 틈이 생길 때 까지 짜내어 봉합선을 연다.
- 2) 두 분획 사이에 봉합선이 완전히 열릴 때까지 큰 분획을 양손으로 누른다.
- 3) 용액이 완전히 섞일 수 있도록 백을 부드럽게 흔든다. 용액은 이제 사용할 준비가 되었으므로 장치에 건다.
- 4) 투석액 또는 체액대용액 회로는 두 개의 액세스 포트(루어커넥터 또는 인젝션포트) 중 하나에 연결되어야 한다.
  - ① 루어커넥터를 사용하는 경우 : 마개를 당기면서 돌려 제거하고 투석액 또는 체액대용액 회로의 슛루어락을 누르면서 돌려 백에 있는 암루어리셉터에 연결한다. 연결

이 완전히 고정되었는지 확인한다. 커넥터가 열리고 용액이 잘 흐르는지 확인한다. 투석액 또는 체액대용액 회로가 루어커넥터에서 분리되는 경우 커넥터가 닫히고, 용액 유입이 중단된다. 루어 포트는 바늘이 없는 포트이다.

- ② 인젝션 포트를 사용하는 경우 : 캡을 제거하고 고무 중격을 통해 스파이크를 찔러 넣는다. 용액이 잘 흐르는지 확인한다.



이 약은 혼합 후 24시간 이내(이 약을 이용하여 치료하는 시간 포함)에 사용하여야 한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 고칼륨혈증 환자
- 2) 대사성 알칼리증 환자
- 3) 고인산혈증 환자
- 4) 혈액여과 또는 혈액투석여과로 요독증이 교정되지 않는 급성신부전에 과이화상태(hyper- catabolism)를 동반한 환자
- 5) 혈관 접근 시 동맥압이 충분하지 못한 경우
- 6) 전신 항응고요법 시 출혈의 위험이 높은 경우

##### 2. 이상반응

- 1) 이상반응은 이 약 또는 치료와 관련하여 발생할 수 있다.
- 2) 혈액여과와 혈액투석을 위한 중탄산염 완충용액은 일반적으로 내약성이 있다. 혈액여과와 혈액투석에 사용하는 중탄산염완충용액과 관련된 부작용이나 이상반응은 보고되지 않았다.
- 3) 다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있다:  
고탈수증 또는 저탈수증, 전해질 불균형과 대사성 알칼리증
- 4) 혈액여과와 혈액 투석의 치료와 관련된 다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있다:  
구역, 구토, 근육 경련 및 저혈압

### 3. 일반적 주의

- 1) 이 약은 혈액여과와 지속적 혈액투석을 이용한 신부전 치료에 숙련된 의사의 지시 및 감독 하에 사용되어야 한다.
- 2) 이 약의 용법용량을 지켜서 사용한다.
- 3) 이 약은 정상칼륨혈증과 정상 또는 저인산혈증에서 사용한다.
- 4) 치료를 받는 동안 혈액동력학적 상태, 체액 평형, 전해질과 산-염기 균형이 모니터링 되어야 한다.
- 5) 체액불균형(예: 심부전, 두개관내출혈 등)의 경우 환자의 임상적 상태는 체액 평형이 정상으로 회복되는지와 함께 주의깊게 모니터링 되어야 한다.
- 6) 운전이나 기계사용 능력에 대한 영향은 보고된 바 없다.

### 4. 상호작용

- 1) 치료하는 동안 여과/투석이 가능한 약물의 혈중 농도가 감소될 것이므로 필요하면 상응하는 교정요법을 실시한다.
- 2) 다른 약물과의 상호작용은 혈액여과와 혈액투석을 위한 이 약의 정확한 용량에 의해 예방할 수 있다.
- 3) 이 약과 약물상호작용이 다음과 같이 나타날 수 있다.
  - 비타민 D 및 칼슘이 함유된 약물(예: 인산염 결합제로서 탄산칼슘 등)은 고칼슘혈증의 위험성이 증가될 수 있다.
  - 체액대용액에 탄산수소나트륨이 추가 투여 되면 대사성 알칼리증의 위험성이 증가될 수 있다.

### 5. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 또는 수유부에 대하여 이 약을 사용한 임상 자료는 없다. 임부 및 수유부에 대한 투여는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여 한다.

### 6. 과량투여시의 처치

숙련된 의료진에 의해 여과 및 투석처치가 정확히 수행되고 환자의 체액 평형, 전해질 및 산-염기 평형이 주의깊게 모니터링되면 이 용액의 과량투여는 발생하지 않는다. 그러나 체액과잉을 야기하는 과량투여는 급성 또는 만성 신부전 환자에게 발생할 수 있다. 혈액여과 또는 혈액투석여과를 사용한 지속적 치료는 초여과에 의해 제거되는 체액의 용량을 증가시켜 정상체액을 회복하고 과량투여를 교정하는데 사용될 수 있다. 즉 체액과잉의 경우에 혈액여과 또는 혈액투석여과의 초여과율을 증가시키고, 혈액 여과 또는 혈액투석여과의 체액대용액의 투여율을 감소시킨다. 혈액여과 또는 혈액투석

여과동안 심각한 탈수의 경우에 정상체액 평형으로 회복하기 위하여 초여과를 감소시키고 체액대용액의 투여를 증가시키는 것이 필요하다. 이 약의 과량 투여는 울혈성 심부전, 전해질 또는 산-염기 불균형과 같은 심각한 임상적 상태를 초래할 수 있다.

## 7. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 체온(37℃)정도의 온도로 데울 때 신중하게 관찰해야 한다.
- 2) 용액이 투명하고 혼합 전에는 겔포장과 모든 봉합선이 온전한 상태인지 확인한다. 포장이나 두 개의 분획 사이의 봉합이 파손된 경우에는 사용하지 않는다.
- 3) 지속적 혈액여과 및 혈액투석에 적절한 용액을 구성하기 위해서 용액 A는 용액 B와 사용 전에 혼합되어야 한다. 혼합액은 투명하고 무색이어야 한다.
- 4) 사용하기 전에 이 약이 투명하고 입자나 누출이 없는지 육안으로 확인해야 한다. 그렇지 않은 경우에는 이 약을 버리고 사용하지 않는다.
- 5) 혈액여과와 혈액 투석을 위한 오염된 용액의 사용은 패혈증과 쇼크를 유발 할 수 있다.
- 6) 이 약을 환자에게 사용하는 전 과정은 무균 조작한다.
- 7) 이 약의 용기에 라인을 연결하거나 분리할 때 무균 조작한다.
- 8) 이 약에 다른 약물을 첨가할 때에는 의사의 지시 및 감독 하에 두 분획 혼합 후 주입 포트에 모든 유액을 제거하고 이 약을 거꾸로 들어 주입 포트를 통해 약물을 주입하고 완전히 혼합한다. 이 약을 즉시 주입해야 한다.  
의사는 이 약에 다른 약물 첨가시 갑작스런 색깔 변화, 침전, 불용성 이물 또는 결정 등을 확인하는 등 약물의 배합적합성을 확인해야 한다. 다른 약물을 첨가하기 전에 이 약의 pH(혼합 후 pH 7.0-8.5)에서 물에 잘 녹고 안정적인지 확인해야 한다.
- 9) 적절한 체외 신장 대체 기기가 있을 경우 사용한다.
- 10) 1회용으로만 사용한다.
- 11) 사용 후 남은 용액은 버린다.

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 4℃ ~ 30℃에서 보관한다. 냉장 또는 냉동 보관하지 않는다.
- 2) 이 약의 혼합액은 즉시 사용하는 것을 원칙으로 한다. 일반적으로 혼합 후 상온에서 24시간 이상 보관하지 않는다

### ○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(4~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

### 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(관련: 의약품심사조정과-4555호, 2014.09.22.)

#### <질의사항>

- 제출한 자료를 통해 신청 효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항, 저장방법 및 사용 기간에 대한 타당성 입증 가능 여부

- 기준 및 시험방법에 관한 자료(관련: 의약품심사조정과-4994호, 2014.10.06.)

#### <질의사항>

- 제출한 자료를 통해 신청 기준 및 시험방법에 대한 타당성 입증 가능 여부

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 함량만의 증감

| 제출자료<br><br>구분 |  | 자료번호 |   |   |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|----------------|--|------|---|---|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
|                |  | 1    | 2 |   | 3  |    |    |    | 4 |   |   |   |   |   | 5 |   |   |   | 6 |   | 7 | 8 | 비고 |
|                |  |      | 가 | 나 | 가  |    | 나  |    | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 |   |   |    |
|                |  |      |   |   | 1) | 2) | 1) | 2) |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| 제출범위           |  | ○    | ○ | ○ | ×  | ×  | ○  | ×  | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | - |    |
| 제출여부           |  | ○    | ○ | ○ | ×  | ×  | ○  | ×  | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | - |    |

면제여부 : 허가규정 제28조 제2항 근거, 독성·약리 면제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 나. 완제의약품에 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 지속신대체요법(CRRT) 동안 대체용액(혈액여과시) 및 혈액투석여과 또는 투석물(혈액투석시)로 사용되는 사전포장 멸균된 제품임
- 기허가 인공관류용제(Primasol 등)에는 인이 포함되어 있지 않아 저인혈증 또는 인산 결핍증상 등의 합병증이 발생할 수 있음. 여러 합병증을 예방하기 추가 인산 공급이 필요함에 따라 인공관류용제에 인산을 첨가하여 인산 항상성을 좀 더 용이하게 조절하고 인 결핍을 더 쉽게 교정할 수 있도록 동 제품을 개발함
- 안정성에 관한 자료로서 사용기간(제조일로부터 18개월) 및 조제 후 보관 조건(24시간)에 대하여 입증하였으며, 그 내용은 타당함
- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제2항에 따라 개발국(스웨덴) 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 연도 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집(프랑스 VIDAL)에 수재된 품목인 바, 독성, 약리 자료는 면제함
- 임상시험성적에 관한 자료로서 신청품목으로 시험한 임상시험 1건(SCI 등재) 및 그 외 참고문헌을 제출함(허가당시의 자료제출증명서 포함) 제출 임상시험성적에 관한 자료(시판 후 사용경험에 대한 보고서 포함) 및 외국의약품집(프랑스)에 근거하여 신청 효능·효과 인정 가능함. 용법·용량, 사용상 주의사항의 경우 국내 유사제품, 스웨덴 CPP, 프랑스 의약품집 등을 근거로 시정함

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 폭실리움인산액1.2mmol/L
- 새로운 조성의 인공신장관류용제(자료제출의약품)
- 동 제품은 용액 A(작은 분획, 전해질)와 용액 B(큰 분획, 완충액)의 2-compartment로 구성된 멸균 용액으로 사용시 peel seal을 열어 혼합하여 사용함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청제품은 지속신대체요법(CRRT) 동안 대체용액(혈액여과시) 및 혈액투석여과 또는 투석물(혈액투석시)로 사용되는 사전포장 멸균된 제품으로 개발함
- 인산을 제외하고 EP monograph 0861, Solutions for haemofiltration and for haemodiafiltration과 유사한 구성으로 개발되었으며, 인산 농도 1.2mmol/L는 정상 혈중농도 이내로 개발함
- 지속신대체요법 및 급성신부전 치료에 이용되는 인공관류용제(Primasol 등)에는 인이 포함되어 있지 않아 저인혈증 또는 인산 결핍증상 등의 합병증이 발생할 수 있음. 여러 합병증을 예방하기 추가적으로 인산 공급이 필요함에 따라 인공관류용제에 인산을 첨가하여 인산 항상성을 좀더 용이하게 조절하고 인 결핍을 더 쉽게 교정할 수 있도록 동 제품을 개발함
- 아울러, Martine Leblanc et al.은 대체용액 내 인산 농도 1.2mmol/L에 의해 인산 보충이 가능함을 보였음.
- 동 제품은 용액 A와 용액 B의 2-compartment로 구성되어 있으며, 칼슘 및 마그네슘은 중탄산나트

를 및 인산과 분리하여 A액에 담아 침전이 생기는 것을 방지함. 탄산수소나트륨은 B액의 큰 compartment에 담아 농도 및 CO2 압력이 낮게 유지하여 좀 더 안정한 제품으로 개발

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 염화칼슘이수화물, 염화마그네슘수화물, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨이수화물

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 유럽약전(EP) 규격에 따름

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input checked="" type="checkbox"/> 시정치 ( <input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 제제시험<br><input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험<br><input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험<br><input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험<br><input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 |

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항
  - 밀봉용기, 실온(4~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월
- 제출자료

- 용기형태 : 폴리올레핀 용기(반투과용기)

| 시험종류       | 시험조건              | 용기형태/재질                | batch                                    | batch scale                        | 측정시기*<br>(month)      | 결과      |  |
|------------|-------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------|--|
| 장기보존<br>시험 | 30±2℃<br>/65±5%RH | polyolefin<br>(solmed) | 561352(2006.11.10)                       | 2840L<br><br>(industrial<br>scale) | 0, 3, 6, 9,<br>12, 18 | 기준 내 적합 |  |
|            |                   | polyolefin<br>(APP)    | 551353(2006.11.10)<br>561354(2006.11.10) |                                    |                       |         |  |
| 가속<br>시험   | 40±2℃<br>/40±2%RH | polyolefin<br>(solmed) | 561352(2006.11.10)                       |                                    | 0, 3, 6, 9            |         |  |
|            |                   | polyolefin<br>(APP)    | 551353(2006.11.10)<br>561354(2006.11.10) |                                    |                       |         |  |

- 측정시기\* : 매트릭스 디자인의 1/3생략 시험과 유사

- 투과도 시험 결과: 계산된 수분손실이 5% 이내임 확인

|                            | 용기형태/재질                | 투과도 결과(%) | 수분손실 속도비                     | 계산된 수분손실률(%) |
|----------------------------|------------------------|-----------|------------------------------|--------------|
| 장기보존시험<br>(18개월)<br>5±5%RH | polyolefin<br>(solmed) | 0.47      | 1.9<br>(ICH Q1A에<br>제시되어 있음) | 0.89         |
|                            | polyolefin (APP)       | 0.39      |                              | 0.74         |
| 가속시험<br>(9개월)<br>25%RH 이하  | polyolefin<br>(solmed) | 1.04      | 1.3                          | 1.35         |
|                            | polyolefin (APP)       | 0.92      |                              | 1.2          |

- 안정성시험 조건의 타당성 입증

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 18개월, 가속 6개월 안정성 자료를 제출하였으며, 제출된 안정성시험자료가 기준 내 적합

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적에 관한 자료 :  
- 신청품목으로 시험한 임상시험 총 1건(SCI 등재문헌)

- 그 외 참고문헌 제출 (허가당시의 자료제출증명서 포함)

| 단<br>계 | 임상시험<br>(번호/<br>저널명)                               | 디자인                    | 대상환자                                    | 투여용량                                                                                                                      | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 결과 |
|--------|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| -      | Acta<br>Anaesthesi-<br>ol Scand<br>2010 :<br>1 - 7 | 단 일 기<br>관, 비무<br>작위배정 | CRRT 치료<br>가 요구되는<br>환자 42명<br>(군당 14명) | I: 표준치료(Hemosol<br>B0)+필요시* 인산 iv<br>(*인산<0.8mmol/l)<br>II: Hemosol B0<br>+인산액(투석액만)<br>III:폭실리움(인산함유)<br>CRRT 모드: CVVHDF | 4주       | [평가항목]<br>- 혈청 Na, K, Ca <sup>2+</sup> , pH, CO <sub>2</sub> , Mg,<br>NaHCO <sub>3</sub><br>- 저인산혈증(<0.81mmol/L) 발현율<br>[결과]<br>- 저인산혈증은 그룹I(표준치료+필요시<br>인산공급)에서 14명 중 11명, 그룹II(인<br>산액+Hemosol B0)에서 14명중 5명이<br>발생함. 그룹III(폭실리움)에서 인산혈중<br>농도 안정적인<br>- 인산 함유하는 대체 및 투석액이<br>CRRT동안 혈청 인산수치의 가변성을<br>낮추고, 저인산혈증의 발현을 감소<br>- 칼륨, 칼슘, 마그네슘, pH, pCO <sub>2</sub> , 염<br>기, 젖산, 중탄산염 정상 수준 범위내에<br>있음 |    |

CRRT: 지속적 신대체요법

CVVHDF : Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration (지속적 정정맥 혈액투석여과)

#### • 임상에 대한 심사자의견

- 제출 임상시험성적에 관한 자료(시판후 사용경험에 대한 보고서 포함) 및 외국의약품집(프랑스)에 근거하여 신청 효능효과 인정 가능함
- 지속적 신대체요법 중 지속적 정정맥 혈액투석여과요법이 필요한 환자에 대한 임상시험에서 신청품목(폭실리움인산)을 투여한 군이 대조약(헤모솔)을 공급하고 필요시 인산을 정맥 내 주입한 군과 비교하여 저인산혈증의 발현율이 낮게 나타났고(시험군 0명/14명, 대조군 11명/14명), 혈중 인산농도가 대조군 대비 통계학적으로 유의하게 높게 나타남(p<0.001)
- 추가적인 안전성에 관한 자료로서 시판 후 사용경험에 대한 보고서(2009.02.05~2013.07.31) 제출 함. 제출한 시판후 사용경험에 대한 보고서(2009-2013)에서 중대한 이상반응이 보고되지 않았고, 임상적으로 유의할만한 이상반응이 보고되지 않았으므로 안전성 양호할 것으로 예측됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스웨덴 CPP(2013.10.15.)
- 프랑스의약품집(Vidal) 수제

#### 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출(헤모졸비제로액, 한국갬브로(주) 2002.09.10 허가)