

# 안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2011년 7월 18일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	(주)젠자임코리아	② 문서번호	20100112346 (2010.10.27.)						
③ 제품명	렌벨라정 (세벨라머카르보네이트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 219						
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 세벨라머카르보네이트 (별규) 800mg								
⑥ 성상	RENVELA 800이 인쇄되어 있는 백색-회백색의 타원형 필름코팅정								
⑦ 신청 효능·효과	<p>투석을 받고 있는 만성 신장질환 성인 환자 및 혈청 인 수치가 5.5 mg/dL 이상인 투석을 받고 있지 않는 만성 신장질환 성인 환자의 혈청 인 조절.</p> <p>이 약은 칼슘 보충제, 1,25-디히드록시 비타민 D3 혹은 신장성 골질환으로의 진행을 조절할 수 있는 유사체를 포함한 복합적인 치료법 범주 내에서 사용되어야 한다.</p>								
⑧ 신청 용법·용량	<p>초기 용량</p> <p>이 약의 권장 초기용량은 임상적인 필요와 혈장 인 수치에 따라 1일 2.4g 또는 4.8g 이며, 식사와 함께 1일 3회 복용한다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">혈청 인</th> <th style="width: 50%;">투여용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">5.5~7.5 mg/dL</td> <td style="text-align: center;">1회 1정, 1일 3회 (2.4g/day)*</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">7.5 mg/dL 이상</td> <td style="text-align: center;">1회 2정, 1일 3회 (4.8g/day)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*이후 지시에 따라 정량</p> <p>이미 인산결합제(세벨라머염산염 또는 칼슘 제제)를 복용하고 있는 환자들은 1일 적정 용량이 확보될 수 있도록 혈청 인 수치를 모니터링하며 그램에 근거하여 투여해야 한다.</p>			혈청 인	투여용량	5.5~7.5 mg/dL	1회 1정, 1일 3회 (2.4g/day)*	7.5 mg/dL 이상	1회 2정, 1일 3회 (4.8g/day)*
혈청 인	투여용량								
5.5~7.5 mg/dL	1회 1정, 1일 3회 (2.4g/day)*								
7.5 mg/dL 이상	1회 2정, 1일 3회 (4.8g/day)*								

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>용량조정과 유지요법</p> <p>혈청 인 수치를 관찰하고, 적절한 혈청 인 수치에 도달할 때까지 2 ~ 4주마다 이 약의 용량을 조정하고, 그 이후로는 정기적으로 모니터링 한다.</p> <p>이 약을 복용하는 환자들은 처방되는 식이요법을 따라야 한다.</p> <p>임상에서 혈청 인 수치 조절의 필요에 따라 이 약의 투여를 지속하고, 1일 용량은 평균 약 6g/day로 예상된다.</p> <p>소아 환자</p> <p>18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 이 환자들에 대한 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>투여 방법</p> <p>정제를 그대로 경구로 삼키며 투여 전 분쇄하거나 씹거나 또는 조각으로 부수지 않도록 한다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>Sevelamer hydrochloride(제품명: 레나젤정)의 염변경제제로, 레나젤정과 활성성분이 동일한 경구투여용 음이온 교환수지의 인산염 결합제</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>위장관내에서 식사를 통해 섭취되는 인과 결합하여 인의 체내 흡수를 억제하여 혈중 인의 농도를 낮춤.</p>
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>&lt;국내현황&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 제일기린약품(주) “레나젤정 400, 800 (주성분 : 세벨라머염산염)” (국내허가일 : 2002.2.2)</li> </ul> <p>&lt;외국현황&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 2009.10.6. EMEA 허가 (제품명 : Renvela 800mg film-coated tablet)</li> <li>◦ 2007.10.9. 미국 허가 (제품명 : Renvela film coated for oral use)</li> </ul>
<p>⑬ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중</li> <li>1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품</li> </ul>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p>

<참고사항>

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 렌벨라정(세벨라머카르보네이트), (주)젠자임코리아

1. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절

□ 용법·용량

인산결합제를 복용하고 있지 않는 환자에 투여하는 경우

이 약의 권장초기용량은 800 내지 1,600mg 이며, 이 약 1~2정을 다음과 같이 혈청 인 수치에 따라 매 식사와 함께 복용한다.

혈청인	투여용량
5.5 - 7.5 mg/dL	1회 1정, 1일 3회
7.5 mg/dL 이상	1회 2정, 1일 3회

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.

초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이약을 대체 투여하는 경우

초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이 약을 대체 투여할 경우의 초기 용량은 초산칼슘 제제의 용량에 따라 다음과 같이 매 식사와 함께 복용한다.

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

이 약을 복용하고 있는 모든 환자에서의 용량 조절

투여용량은 혈청 인을 5.5 mg/dL 이하를 목표로 혈청인 농도에 따라 점차적으로 조정하며 필요시 다음 표를 참고하여, 2주 간격으로 매 식사 시 1정씩 증량 또는 감량할 수 있다.

혈청인	투여용량
5.5 mg/dL 초과	2주 간격으로 매 식사 시 1정씩 증량
3.5 - 5.5 mg/dL	현재의 용량을 유지
3.5 mg/dL 미만	매 식사 시 1정씩 감량

이 약과 동일한 활성성분인 세벨라머 염산염의 임상연구에서 혈청 인을 5.0 mg/dL 이하로 조절하기 위해 투여된 평균 용량은 세벨라머 염산염 800mg정 1회 3정, 1일 3회였다.

□ **사용상의주의사항**

**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) 이 약의 안전성에 대한 정보는 제한적이다. 그러나 이 약의 이상반응 프로파일은 동일 활성성분인 세벨라머 염산염과 유사할 것이다. 투석환자에서 각각 8주간 교차연구를 수행한 결과 이약의 이상반응은 세벨라머 염산염에서 보고된 것과 유사하였다.
- 2) 이 약과 동일한 활성성분인 세벨라머 염산염의 이상반응과 관련한 결과는 다음과 같다.
  - ① 2주간 투여된 위약 대조 임상시험에서 이 약(N=24)에 대해 보고된 이상반응은 위약(N=12)에 대해 보고된 것과 유사하였다. 각각 8주간 투여된 교차 연구에서 이 약(N=82)에 대해 보고된 이상반응은 초산칼슘(N=82)에서 보고된 것과 유사하였으며 두통, 감염, 통증, 고혈압, 저혈압, 혈전, 설사, 호흡곤란, 구토 및 기침

증가를 포함한다.

- ② 52주간 비교임상시험에서 이 약(N=99)에 대해 보고된 이상반응은 초산칼슘 및 탄산칼슘(N=101)에서 보고된 것과 유사하였다.

52주간의 비교 치료 연구에서의 이상반응 보고 사례

이상반응	레나젤정 투여군(%)	초산칼슘 투여군(%)
소화기계		
구토	22.2	21.8
구역	20.2	19.8
설사	19.2	22.8
소화불량	16.2	6.9
변비	8.1	11.9
감염 또는 기생충		
비인두염	14.1	7.9
기관지염	11.1	12.9
상기도감염	5.1	10.9
근골격계 및 결합조직		
늑골통	13.1	9.9
관절통	12.1	17.8
등 통증	4.0	17.8
피부		
가려움증	13.1	9.9
호흡기계, 흉부 및 종격		
호흡곤란	10.1	5.9
기침	7.1	12.9
혈관계		
고혈압	10.1	5.9
신경계		
두통	9.1	15.8
일반적 질환 및 투여관련		
임플란트의 기계적 합병증	6.1	10.9
발열	5.1	10.9

- ③ 비교임상시험에서 이 약의 주요 탈락 원인은 위장관계 이상반응이었다.
- ④ 장기 개방 연장 임상시험에서 보고된 이상반응은 이 약과 관련이 있으나 용량관련성은 없었다. 구역(7%), 변비(2%), 설사(4%), 복부팽만(4%) 및 소화불량(5%) 등이 보고되었다.

- ⑤ 12주간 97명의 복막투석환자들을 대상으로 한 염산 세벨라머 비교임상시험에서 보고된 이상반응은 혈액투석환자에서 보고된 이상반응과 유사하였다.
- ⑥ 시판 후에 이 약과의 직접적인 관련은 없다고 판단되었으나 다음의 유해사례가 보고되었다: 가려움증, 발진, 복통, 매우 드물게 장폐색
- ⑦ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 시판 후 조사기간 동안 1,233례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 20례에서 24건(1.62%)으로 보고되었으며 다음과 같다.

- 가. 대사 및 영양이상 : 고칼슘혈증 0.08%(1례/1,233례), 고칼륨혈증 0.08% (1례/1,233례), 산증 0.08%(1례/1,233례)
- 나. 중추 및 말초신경계 이상 : 현기증 0.16%(2례/1,233례), 두통 0.08%(1례/1,233례)
- 다. 심혈관계 이상 : 고혈압 0.08%(1례/1,233례), 저혈압 0.08%(1례/1,233례)
- 라. 위장관계 이상 : 소화불량증 0.41%(5례/1,233례), 구역 0.24%(3례/1,233례), 구토 0.24% (3례/1,233례), 변비 0.16%(2례/1,233례), 복통 0.16%(2례/1,233례)
- 마. 피부 및 부속기관 이상 : 피부질환 0.08%(1례/1,233례)

이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 14례에서 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%)가 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 삼킴곤란 및 식도 정제 정체가 보고되었으며, 몇몇은 입원 및 치료를 필요로 하였다. 일반적으로 삼킴곤란, 삼킴장애, 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 평가되어야 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. 세벨라머 염산염의 임상연구에서 다른 인산염 결합제를 세벨라머 염산염으로 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 세벨라머 염산염의 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) 세벨라머 염산염과 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 사용되어야 한다.
- 12) 운전과 기계사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

## 5. 상호작용

- 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 세벨라머 염산염은 씨프로플록사신 단회투여시의 생체이용률을 약 50% 감소시켰다. 따라서 이 약을 씨프로플록사신과 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.
- 6) 항부정맥제와 항전간제를 투여받고 있는 환자는 임상시험에서 제외되었으므로, 이러한 치료를 받고 있는 환자는 이 약을 처방할 때 주의가 필요하다.
- 7) 이식환자에서 세벨라머 염산염과 병용투여했을 때 이식 거부와 같은 임상결과 없이 사이클로스포린, 미코페놀레이트모페틸, 타크로리무스의 혈중농도가 감소하였다. 약물상호작용을 배제할 수 없으므로 사이클로스포린, 미코페놀레이트모페틸, 타크로리무스와 병용투여 및 투여중지 후 그 혈중농도를 관찰해야 한다.
- 8) 이 약과 동일한 활성성분을 가진 세벨라머 염산염과 레보티록신을 병용투여한 환자에서 매우 드물게 갑상선기능저하증이 보고되었다. 이 두 약물을 병용투여하고 있는 환자들에 대해 갑상선자극호르몬(TSH)을 주의깊게 관찰해야 한다.

## 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 소아 및 청소년에 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 세벨라머 염산염을 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.
- 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 세벨라머 염산염은 염

색체 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 세벨라머 염산염은 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. 끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품

구분	제출자료	자료번호 <sup>주1)</sup>																				비고											
		2								3				4				5			6		7	8									
		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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출자료		○	○	○	×	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	
면제사유		제28조제2항에 의거 약리작용에 관한 자료 면제																															

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 혈액투석 중인 만성 신장질환 환자를 대상으로 평균 인 농도를 레나젤정(세벨라머염산염)과 비교하여 동등한 결과를 나타냄을 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 시정하였음

#### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

##### 1.1. 기원 및 개발경위

- Sevelamer carbonate(제품명: 렌벨라)는 동일한 회사(젠자임)가 이미 개발하여 시판중인 sevelamer hydrochloride(제품명: 레나젤)의 염변경제임
- 국외현황: 미국 (2007.10.9.허가), 유럽 (2009.10.6.허가)

##### 1.2. 약리작용기전

- 장관내에서 식사를 통해 섭취되는 인과 결합하여 인의 체내 흡수를 억제하여 혈중 인의 농도를 낮춤

#### 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

#### 3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존시험자료 (36개월)
- 가속시험자료 (12개월)

#### 4. 독성에 관한 자료

- 랫드에 대한 경구투여(식이 혼합물) 및 2주 관찰시의 단회투여독성시험
- 랫드에 대한 4주간 경구투여(식이혼합물)시의 독성시험
- 비글견에 대한 4주간 경구투여(캡슐)시의 독성시험

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 개에 28일간 반복경구투여시 혈중 약동학, 배설 균형 및 방사성의 조직분포 평가
- 면제사유 (제28조제2항에 의거)

#### 6. 임상시험에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

###### 6.1.1. 개요

- 치료적탐색 및 치료적확증 임상시험
  - 혈액투석을 받고 있는 환자를 대상으로 Sevelamer carbonate 산제 1일 3회 요법과 Sevelamer hydrochloride 정제 1일 3회 요법의 동등성 입증을 위한 무작위 교차시험 (SVCARB-00205)
  - 혈액투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자에서 Sevelamer carbonate 산제 1일 1회 투여 요법과 Sevelamer hydrochloride 정제 1일 3회 투여요법을 비교하기 위한 무작위, 평행, 공개 시험 (GD3-199-301)
  - 혈액투석 중인 만성 신장질환 환자에 대한 Sevelamer Hydrochloride (Renagel®)와 Sevelamer Carbonate의 이중맹검 교차 임상시험 (GD3-163-201)

- 투석을 받지 않는 고인산혈증의 만성 신장질환 환자를 대상으로 한 Sevelamer carbonate 정제 1일 3회 투여의 open label, 용량 적정 시험 (SVCARB-00105)

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수	시험군	대조군	시험군 용법용량
GD3-163-201	다기관 무작위 이중눈가림 교차 활성대조	혈액투석중인 만성신장질환환자	8주/period	79명	79명	79명	평균 1일 처방 용량 7.2±3.1 g/day

### 6.1.2. 검토의견

•제출된 임상시험에 근거하여 효능·효과, 용법·용량을 다음과 같이 시정하였음

- **효능·효과:** 투석을 받고 있는 만성 신장질환 환자의 혈청 인 조절
- **용법·용량:**

인산결합제를 복용하고 있지 않는 환자에 투여하는 경우

이 약의 권장초기용량은 800 내지 1,600mg 이며, 이 약 1~2정을 다음과 같이 혈청 인 수치에 따라 매 식사와 함께 복용한다.

혈청인	투여용량
5.5 - 7.5 mg/dL	1회 1정, 1일 3회
7.5 mg/dL 이상	1회 2정, 1일 3회

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.

초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이약을 대체 투여하는 경우

초산칼슘제제를 복용하고 있는 환자에게 이 약을 대체 투여할 경우의 초기 용량은 초산칼슘 제제의 용량에 따라 다음과 같이 매 식사와 함께 복용한다.

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

이 약을 복용하고 있는 모든 환자에서의 용량 조절

투여용량은 혈청 인을 5.5 mg/dL 이하를 목표로 혈청인 농도에 따라 점차적으로 조정하며 필요시 다음 표를 참고하여, 2주 간격으로 매 식사 시 1정씩 증량 또는 감량할 수 있다.

혈청인	투여용량
-----	------

5.5 mg/dL 초과	2주 간격으로 매 식사 시 1정씩 증량
3.5 - 5.5 mg/dL	현재의 용량을 유지
3.5 mg/dL 미만	매 식사 시 1정씩 감량

이 약과 동일한 활성성분인 세벨라머 염산염의 임상연구에서 혈청 인을 5.0 mg/dL 이하로 조절하기 위해 투여된 평균 용량은 세벨라머 염산염 800mg정 1회 3정, 1일 3회였다.

#### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (2007.10.9.허가), 유럽 (2009.10.6.허가)

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

- 레나젤정, 제일기린약품(주)

<별지2>

## 의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	(주)젠자임코리아	제 품 명	렌벨라정													
성분명	세벨라머탄산염	제 형	정제													
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	219													
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>															
제출자료	구분 \ 제출자료	자 료 번 호														
		2														
		가							나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품															
자료범위	○	○	○	x	○	○	○	○	x	△	△	○	○	○	○	x
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x
비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)															
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	Allylamine polymer with 1-chloro-2,3- epoxypropane, carbonate salt	Sevelamer Carbonate	(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N·nH <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ) <sub>810z</sub> (C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O·nH <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ) <sub>95z</sub>													
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>															
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>															
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉쇄/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험															

	*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
종합 검토의견	적합

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등