

안전성·유효성 심사결과

(■ 최초, □ 변경)

2011년 11월 29일

안전성·유효성심사

담당자	연구관	과장
김차은	최선옥	신원

① 신청자	한림제약(주) 한미약품(주)	② 접수번호	20110089564(2011.08.01) 2012005870
③ 제품명	리세넥스엠정, 리도넬디정	④ 분류번호	399(따로분류되지않는대사성의약품), 전문, 제조
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1정(253mg) 중 주성분 리세드론산나트륨(USP) 172.1mg 주성분 콜레칼시페롤(EP) 0.75mg		
⑥ 성상	파란색의 타원형 필름코팅정제		
⑦ 신청 효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방		
⑧ 신청 용법·용량	1. 성인 : 이 약 1정을 한 달에 한 번 경구투여한다. 2. 노인 : 노인(60세 이상)에서 이 약의 생체이용율과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다. 3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4. 신부전환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 이하인 심한 신부전 환자에 대해서는 임상자료가 충분하지 않으므로 권장되지 않는다. 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분 전에 복용한다. 이 약이 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 이 약은 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다. - 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서는 안 된다. - 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다.		
⑨ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원및개발의 경위	새로운 조성		

⑪ 약리작용 기전	-
⑫ 국내외사용현황	-
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가신고·심사규정(식약청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→복합제)
⑭ 검토결과	시정적합
※ 참고사항	[붙임 1] 시정사항 [붙임 2] 안전성·유효성 검토요약

<붙임 1> 시정사항 - 리세넥스엠정, 한림제약(주)

1. 제조방법 중 포장재를 다음과 같이 수정하였음.

‘직접 용기 · 포장의 재질: Polyvinylidene chloride Film/알루미늄 호일 블리스터’

2. 용법용량을 다음과 같이 수정하였음.

□ 용법용량

1. 성인 : 이 약 1정을 한 달에 한 번 경구투여한다.
2. **고령자** : **고령자**(60세 이상)에서 이 약의 생체이용율과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. **신장에 환자** : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 심한 **신장에 환자에서는 금기이다. (약토넬150mg 허가사항과 동일하게 수정)**

음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분 전에 복용한다.

이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도 자극 가능성을 감소시키기 위해, 이 약은 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.

일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 한달 1회 복용으로 일일 1000 IU 비타민 D 한달 분량을 제공한다. **(리세넥스플러스정의 허가사항과 동일하게 수정)**

환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다.

- 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이 때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서는 안 된다.
- 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제2조제8호, II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감>

자료 번호	기원	구조, 결정, 물리화학적 성질	안정성				독성								약리			임상		외국 사용현황	국내 사용현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성 면역							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가속시험
4. 독성에 관한 자료
 - 면제 사유서 제출
5. 약리시험자료
 - SCI 제출
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내유사제품과의 비교검토

<안전성유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합

※ 한미약품(주) 리도넬디정은 한림제약(주) 리세넥스엠정 자료로 같음함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기원개발경위 :
 - 골다공증 치료제인 비스포스포네이트제제의 부작용인 조골세포 억제작용을 해소하기 위하여 칼슘제제 및 비타민D의 병용투여가 권장됨.
 - 비타민D는 장에서의 칼슘 흡수를 조절하며 골교체율에 관여하는 필수영양소로, 체내 결핍될 경우 이차적으로부갑상선 항진증이 초래되어 뼈로부터 칼슘의 유리를 유도하여 골량감소를 가져오게 됨.
 - 일반적으로, 25-OH vit.D 의 수치가 20ng/mL 이하인 경우 결핍, 21-29ng/mL 인 경우 부족, 30ng/mL이상인 경우 충분, 36-40ng/mL인 경우 적절하다고 봄

1.2. 국내·외 개발현황

- 국외: 리세드론산나트륨과 콜레칼시페롤의 복합제는 허가받은 제품 없음
- 국내:

	신청품목	기허가품목			
제품명	리세넥스엠정	악토넬정 5mg	악토넬정 35mg	악토넬정 150mg	리세넥스플러스정
원약분량	리세드론산나트륨 150mg 콜 레 칼 시 페 롤 30,000IU	리 세 드 론 산 나 트 른 5mg	리 세 드 론 산 나 트 른 35mg	리 세 드 론 산 나 트 른 150mg	리 세 드 론 산 나 트 른 35mg 콜 레 칼 시 페 롤 5,600IU
효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방	-폐경후 여성의 골다공증 치료와 예방 장기적으로 전신적인 부신피질 호르몬 치료 (Systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자의 골밀도 유지 또는 증가	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료
용법용량	1달 1회	1일 1회	1주 1회	1달 1회	1주 1회
제품명		포사맥스정	포사맥스70mg	포사맥스플러스정	포사맥스플러스디정
원약분량		렌드론산 10mg	알렌드론산 70mg	알레드론산 70mg 콜 레 칼 시 페 롤 2,800IU	알레드론산 70mg 콜 레 칼 시 페 롤 5,600IU
효능효과		-폐경 후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료 -글루코코르티코	- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료	- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료	- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료

		이드에 의한 골다공증 치료(에스트로겐을 복용하지 않는 폐경 후 여성에 한함)			
용법용량		1일 1회	1주 1회	1주 1회	1주 1회

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 결과 통지서 제출: 소화계약품과-727(2010.06.23)

3. 안정성시험자료

3.1. 안정성시험자료

- 신청저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월
- 신청용기재질: polyvinylidene chloride film, 알루미늄 호일 또는 폴리에틸렌 용기 및 캡
- 자료의 종류: 국내시험자료(시험일지 제출)
- 장기 24개월, 가속 6개월 제출

4. 독성에 관한 자료

- 면제 사유서 제출: 제28조제4항에 따른 면제 사유서 제출

5. 약리작용에 관한 자료

- SCI문헌 (J bone and mineral research, 2002, 17(8), 1498-1511)

(1) 골손실 예방					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
골손실 예방	Ovariectomy-induced bone loss model	Rats, po (n=110)	12주	BL 1: vehicle 2: vehicle 3: R 0.1mg/kg/day 4: R 0.5mg/kg/day 5: C 0.05µg/kg/day 6: C 0.1µg/kg/day 7: R 0.1mg/kg/day C 0.05µg/kg/day 8: R 0.1mg/kg/day C 0.1µg/kg/day 9: R 0.5mg/kg/day C 0.05µg/kg/day 10: R 0.5mg/kg/day C 0.1µg/kg/day *R: Risedronate *C: Calcitriol	-리세드론산(염은 알 수 없음) 단독에 비해 칼시트리올 복합인 경우에 bone mineral density, cancellous bone area, 장골과 척추에서 더 높은 골 강도를 보임 -칼시트리올은 osteoclast 개수에 대한 리세드론산의 억제효과를 증강시킴.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

- 자료제출증명서: 국내임상시험결과보고서

6.2. 임상시험

- 요약표: 1상 2건, 3상 1건

단	임상시험제목	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
---	--------	-----	------	------	------	------

계	(번호/제명)					
1상	HL_RSMP M_101	공개 무작위 단회 교차	건강한 인 60명	성 1) 시험군: 리세덱스플러스엠정 2) 대조군: 악토넬정 150mg 1회 투여	단회 (휴약기 28일)	-약동학: 리세드론산의 Cmax, Tmax, AUC, T1/2, CL/F, Vd/F -안전성: 이상반응, 활력징후, 실험실 적 검사 등
1상	HL_RSMP M_102	공개 무작위 단회 교차	건강한 인 30명	성 1) 시험군: 리세덱스플러스엠정 2) 대조군: 콜레칼시페롤 30000IU 1회 투여	단회 (휴약기 28일)	-약동학: 콜레칼시페롤의 Cmax, Tmax, AUC, T1/2, CL/F, Vd/F -안전성: 이상반응, 활력징후, 실험실 적 검사 등
3상	HL_RSMP M_301	다기관 이중맹 검 무작위 활성대 조	폐경 후 골 다공증 여성 환자 150명 - 시험군 74 명, 대조군 76명	1) 시험군: 1개월 1회 리세덱스플 러스엠정(150mg+30000IU) + 위약 + 1일 1회 칼슘제 500mg 2) 대조군: 1개월 1회 악토넬정 (150mg) + 위약 + 1일 1회 칼슘 제 500mg 아침 공복상태에서 복용	16주	<유효성평가> -1차: 16주후 측정된 혈청 25 OHD 를 통한 비타민 D 부족(혈청 25 OHD < 20ng/mL) 피험자 비율 -2차 : ·약물투여 16주 후 측정된 혈청 25 OHD<9ng/mL인 피험자의 비율 ·Baseline 대비 투여 16주후 측정된 혈청 25 OHD 변화량, BSAP변화량, CTX변화량, 혈청 칼슘변화량, 혈청 인산변화량, 혈청PTH변화량, 하지기 능검사변화 <안전성평가> -이상반응, 실험실적검사,활력징후

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 리세드론산나트륨과 콜레칼시페롤 복합제 허가제품 없음
- 미국: 악토넬정(리세드론산나트륨 5, 30, 35, 150mg)

8. 국내유사제품과의 비교

- 악토넬정(리세드론산나트륨 5, 35, 150mg), (주)한독약품
- 리세덱스플러스정(리세드론산나트륨 35mg, 콜레칼시페롤 5,600IU), 한림제약(주). 2010.06.23