

# 안전성유효성검토서

(■최초, □변경)

2014년 10월 29일

담당자	연구관	과장
안충열	오우용	박인숙

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	동국제약(주)		② 문서번호	20130118778호(2013.07.15)							
③ 제품명	포스무스액(알렌드론산나트륨수화물)				④ 구분	의약품, 수입, 전문, 399 (따로 분류되지 않는 대사성 의약품)					
⑤ 원료약품분량 (주성분)	전체단위 100ml 중				세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위
		주성분	알렌드론산나트륨수화물	알렌드론산으로서 70.0mg	EP	91.4	밀리그램				
⑥ 성상	오렌지 맛과 향의 주황색을 띠는 액이 든 투명한 병										
⑦ 신청효능·효과	폐경후 여성의 골다공증 치료 남성의 골다공증 치료										
⑧ 신청용법·용량	1주 1회 1병(알렌드론산으로서 70밀리그램)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 복용한다. 최소 30ml 이상의 물을 이어서 복용한다.(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 6. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성은 감소시키기 위해 최소 30ml 이상의 물을 이어서 복용한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 5. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). 1주에 1회씩 70밀리그램 1병을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 70밀리그램 1병을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2병을 복용해서는 안										

	된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	기존 정제 제형에서 액제로 제형변경
⑪ 약리작용기전	파골세포의 골흡수(Bone resorption) 과정 억제
⑫ 국내외 사용현황	국내: 정제제형으로 시판 중 (포사맥스정 10, 70mg) 국외: 미국(70mg/75mL), 영국(70mg/100mL) 액제 시판중
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고심사규정(식약처고시) 제8조
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	
1) 기존 알렌드로네이트 정제(70mg)에서 액제로 새로운 제형 개발 2) 원개발사 정제와 액제간의 생물학적동등성시험(국외에서 실시) 자료 제출	
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

## <붙임 1> 시정사항 - 동국제약(주) 포스무스액

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 식약처고시 제2014-151호, 2014.9.4)에 따라 검토한 결과 아래와 같이 시정하였습니다.

### - 다음 -

#### □ 사용상의 주의사항

##### <중략>

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
- 2) 적어도 30분 동안 똑바로 앓거나 서 있을 수 없는 환자
- 3) 이 약의 성분에 과민증인 환자
- 4) 저칼슘혈증 환자('일반적 주의'항 참조)
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분 해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

##### <중략>

#### 5. 일반적 주의

##### <중략>

- (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 입안에서 머금거나 가글하여서는 안된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

##### <이하생략>

끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 동국제약(주) 포스무스액

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식품의약품안전처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 중 5. 새로운 용법용량 의약품 및 7. 새로운 제형(동일 투여 경로)

구분 제출자료	1	3				4						5			6		7	8	비고			
		가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나				
		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
5. 새로운 용법 용량 의약품	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	o	x	o o			
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	o	x	x	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	o	o			
제출여부	o	x	x	o	x	x	x	x	x	x	x	o	x	x	x	x	o	x	o o			

### ○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
  - 기시검토서 참고
- 안정성에 관한 자료
  - 완제의약품에 관한 자료
    - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 비임상시험성적에 관한 자료
  - 국소독성시험
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 임상시험자료집
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

### <안전성 유효성 검토 요약>

### <심사자 종합적 검토의견>

- 본 신청제품은 연하 곤란이 있는 환자의 복용 편의성을 위해 알렌드론산나트륨의

정제 제형을 액제 제형으로 개발함

- 기허가 알렌드로네이드 정제와 생물학적동등성 입증
  - 생동성시험에서 106명의 피험자 중 62건의 심각하지 않은 이상반응이 보고됨  
대조약에서 30건, 시험약에서 31건  
이에 따른 중단은 1명 발생(설사)
- 액제 제형에 따른 위점막 안전성 평가자료 제출함  
비스포스포네이트 계열의 약물은 상부 위점막 및 식도 점막에 국소자극, 염증, 궤양 등이 현저한 약물로 알려져 있음. 액제와 정제간에는 주성분이 점막에 닿는 양과 시간에서 차이가 발생하므로, 액제 형태에서의 식도 및 상부위장관에 대한 안전성에 대한 비교 검토 자료로서,
  - 인체에서의 위장관도달시간 비교 자료 및 토끼 위점막 국소 독성 시험자료 제출함

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 국내 알렌드론산나트륨은 경구제로서 정제만 허가되어 있으며, 본 의약품의 특성상 많은 물과 복용하도록 용법용량에 기재됨. 이에 액제 제형으로 개발하여 복용의 편이성을 향상시키고자 함

### 1.2. 약리작용기전

- 비스포스포네이트 계열 약물로서 뼈의 파골세포에서 전신순환혈로의 칼슘 흡수(resorption)를 억제함

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 자료 참고

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	30°C/75% RH				0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	기준 내 적합 24개월간 안정
가속시험	40°C/75% RH				0, 3, 6	기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정
시험종류	시험조건	용기형태 /재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과

장기보존시험	25°C/75% RH				0, 3, 6	기준 내 적합 6개월간 안정
가속시험	40°C/75% RH				0, 3, 6	기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정

### 3.2 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기 15~30°C 보관, 제조일로부터 24개월
- 기밀용기, 15~30°C, 24개월로 인정가능함

## 4. 독성시험에 관한 자료

### 4.1. 국소독성시험

- 암컷 토끼에 알렌드로네이트를 6개월간 1회/1주 간격으로 인체용량의 1배, 3배 해당하는 용량(3.1mg/mL/kg, 9mg/mL/kg)의 액제를 경구 투여 후 전신 또는 위장 점막의 국소 독성을 관찰되지 않았음

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 오리지날 제품인 포사맥스정제와 액제간의 생물학적동등성시험자료 제출

평가 파라메타	Total Ae(0~36 hr) (μg)		Umax(=Rmax) (μg/hr)		Tmax (hr)	
	대조약	167.28±147.32	대조약	54.37±50.27	대조약	1.58±0.67
평균치	시험약	140.70±109.95	시험약	47.35±37.44	시험약	1.69±0.72
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.8184~1.0574		0.8171~1.0615		-3.2171~17.0626	
CV(%)	55.6558		56.8386		-	
신뢰구간	0.05					

- 해당 자료는 약효동등성과에서 검토 후 적합회신((약효동등성과-1618, 2014.10.01))
- 액제 제형이 위점막에 미치는 영향을 관찰한 임상시험에서는, 알렌드로산 경구 액제와 정제간의 위장관체류시간(Gastrointestinal Tract Transit Time) 비교하였을 때, 경구 액제의 소장 도달 시간이 장내 정제의 봉해 시간 보다 짧았음. 아울러, 일부 정제는 식도 등에 계속 머무는 등, 위장 도달 시간의 편차가 심했음. 아울러, 별도의 시험에서는, 정제와 액제형태의 유사제형(알렌드로네이트 70mg 밀포정을 100mL에 녹임)을 복용하였을 때, 위배출시간은 정제와 밀포정 간 유사한 양상을 나타내었으며, 위 배출 50% 시점에서 평균 pH는 시험약(밀포정)이 대조약보다 유의하게 높게 나타남, 90% 시점에서는 유사함

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 아일랜드 허가사항 제출(Bonasol Once weekly 70mg oral solution)

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

- 포사맥스70mg 정제 비교자료