

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.04.04.	접수번호	20160053223
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국코와(주)		
제품명	카리메트현탁액(폴리스티렌설포산칼슘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	폴리스티렌설포산칼슘		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1포(25g) 중 폴리스티렌설포산칼슘 5g		
신청 사항	효능효과	고칼륨혈증	
	용법용량	성인 : 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g을 2-3회로 나누어 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017. 08. 29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주

심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유)서현옥, 김미조, 장정윤 (기시)이나영, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 황혜령, 우선욱, 정명훈

* 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

고칼륨혈증

○ 용법·용량

성인 : 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g을 2-3회로 나누어 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 고칼슘혈증 환자
- 2) 부갑상선기능항진증 환자 (이온교환으로 혈중칼슘농도가 상승할 수 있다)
- 3) 다발성 골수종 환자 (이온교환으로 혈중칼슘농도가 상승할 수 있다)
- 4) 사르코이드증 또는 전이성 암종 환자
- 5) 폐색성 장질환 환자(장관천공이 나타날 수 있다.)
- 6) 1개월 미만의 신생아

2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

- 1) 변비가 자주 발생하는 환자 (장폐색, 장관천공이 나타날 수 있다.)
- 2) 장관협착 환자(장폐색, 장관천공이 나타날 수 있다.)
- 3) 소화관 궤양 환자(증상을 악화시킬 수 있다.)

3. 이상반응

이 약에 대한 임상시험 및 시판 후 안전성 조사결과, 총 1,182에 경구투여시 151명(12.8%)에서 169건의 이상반응이 보고되었다. 이 중 가장 많이 보고된 이상반응은 변비(109건, 9.2%), 식욕부진(18건, 1.5%), 구역(16건, 1.4%), 저칼륨혈증 (13건, 1.1%) 등이었다.

이 약을 복용한 후 장관천공, 장폐색, 대장궤양이 나타날 수 있으므로 충분한 관찰이 필요하다(4. 일반적 주의 1)항 참조).

	5% 이상	0.1~5%미만	빈도 불명
과민증			발진
소화기	변비 ^{주)}	오심, 구토, 식욕부진, 위부불쾌감	
전해질		저칼륨혈증	

주) “4. 일반적 주의” 1)항 참조

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 장관천공, 장폐색, 대장궤양이 나타날 가능성이 있으므로 심한 변비, 지속적인 복통, 구토, 하혈 등의 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 한다.
- 2) 경구투여시 환자에게 배변상태를 확인하도록 하며, 변비와 함께 복통, 복부 팽만감, 구토 등의 증상이 동반되어 나타나는 경우에는 의사 등과 상담하도록 한다.
- 3) 이 약의 투여시 혈청 칼륨치 및 혈청 칼슘치를 정기적으로 측정하여야 한다. 이에 대한 검사결과 이상 등이 나타나는 경우, 투여용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 해야한다. 특히 혈청 칼륨치가 5mmol/ℓ 이하로 떨어지는 경우 이 약의 투여를 중지한다.
- 4) 칼슘 수지를 투여 받는 투석 환자 또는 만성 신부전 환자에서 고칼슘혈증이 나타날 수 있다.

5. 상호작용

- 1) 디기탈리스, 디곡신 등 : 이 약의 혈청 칼륨치 저하 작용에 의해 디기탈리스 중독 작용이 증강될 수 있으므로 병용 투여시에는 신중히 투여한다.
- 2) 알루미늄, 마그네슘 또는 칼슘 등을 함유하는 제산제 또는 완하제 (예: 건조 수산화 알루미늄 겔, 수산화마그네슘, 침강 탄산칼슘 등) : 이 약은 양이온 공여 물질과 비가역적으로 반응하여, 이 약의 칼륨 결합능이 저하될 수 있다. 또한, 장관 내에 분비된 탄산수소 염의 중화를 방해하여 전신성 알칼리증(Alkalosis)이 나타날 수 있다.
- 3) 갑상선 호르몬제(레보티록신 등) : 이 약이 갑상선 호르몬 제제를 흡착하여 갑상선 호르몬제의 흡수가 저해될 수 있다.

6. 임부 및 수유부

임부 및 수유부에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

8. 과량투여시의 처치

과량투여시 자극반응성 착란, 사고과정 지연, 심한 근무력이나 마비 등의 저칼륨혈증 증상과 심전도상의 이상, 심부정맥이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 하제나 관장제를 이용하여 위장관으로부터 이 약을 제거하고 혈청 칼륨치를 정상치로 회복하는 등의 적절한 처치를 한다. 또한 혈청 칼슘치도 조절한다.

9. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 경구로만 투여한다.
- 2) 이 약의 유사 약물(폴리스티렌설포산나트륨)의 소르비톨 현탁액 경구투여시 소장내 천공, 장점막 괴사, 소장종양과 결장괴사 등이 보고되었다.
- 3) 이 약 경구투여시 소화관에서의 축적을 피하기 위해 변비가 발생하지 않도록 주의한다.
- 4) 이 약과 알긴산나트륨과의 병용투여로 소화관 내 불용성 겔이 발생하였다는 보고가 있다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

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 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.04.04.				
보완요청 일자		(1차)2016.05.31. (2차)2017.04.20.	(1차)2016.05.31. (2차)2017.04.20.	2017.01.10.	
보완접수 일자		(1차)2017.01.20. (2차)2017.07.10.	(1차)2017.01.20. (2차)2017.07.10.	2017.07.12.	
최종처리 일자	2017.08.29.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품
3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→단일제), 7. 동일투여경로 새로운 제형(산제→액제)

제출 자료	자료번호																				비 고														
	1	2							3				4					5				6		7	8										
		가							나				가	나			가	나	다	가		나	다												
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나			
3.제출 범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○
7.제출 범위	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	x	x	x	x	△	△	x	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

면제여부 : 동 규정 제28조제4항에 따라 효력시험자료 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 폴리스티렌술폰산칼슘은 양이온 교환수지로서 흡수되지 않고 대장의 칼륨을 흡착하여 배설함
- 신청제품은 용시조제하여 사용하는 산제의 편의성을 개선하기 위하여 경구투여용 현탁액을 개발한 품목임
 - 기허가된 현탁액(25%)에 비하여 투여 전 농도가 낮으나(22%), 기허가된 산제의 용법용량 범위(10~50%) 내에 있음. 또한 기허가된 제제와 투여경로가 동일하며, 흡수되지 않고 대장에서 칼륨을 흡착하여 배설하는 양이온 교환수지임을 고려할 때 추가적인 임상시험이 필요하지는 않을 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 카리메트현탁액
- 기타의 순환계용약(219)
- 신청사항
 - 효능효과: 고칼륨혈증
 - 용법용량: 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15~30g을 2~3회로 나누어 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.
- 약리작용 기전: 이온교환수지

1.2. 기원 및 개발경위

- 카리메트산을 근거로 복용의 편의성 증대를 위하여 용시조제가 필요 없는 현탁액 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고칼륨혈증
 - 혈액 검사 결과 혈청 칼륨 농도 3.5~5.5 mmol/L를 초과하는 경우
 - 원인: 신장의 배설기능 저하, 알도스테론과 같은 호르몬의 결핍, 대사성 산증 등
 - 치료법 : 혈액 투석, 중탄산나트륨의 정맥 투여, 칼륨 교환 수지의 경구 및 직장 투여, 포도당과 인슐린 투여, 글루콘산 칼슘 투여(심장독성 예방)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리스티렌설포산칼슘
- Calcium Polystyrene sulfonate

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리스티렌설포산칼슘
- 스티렌과 디비닐벤젠과의 공중합체에 설포산기를 결합시켜 칼슘형으로 한 양이온교환수지

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질	■ 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 증금속 <input type="checkbox"/> 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시성치 (■ pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		
제제시험		
<input type="checkbox"/> 봉해/용출시험	■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
<input type="checkbox"/> 무균시험	■ 미생물한도시험	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PET/AL/PET/LLDPE 필름	유의적인 변화없이 기준내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월(직접용기 : PET/AL/PET/LLDPE 필름)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 장기 36개월 및 가속 6개월 결과, 유의적인 변화없이 기준 내 적합하므로 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처고시 제2016-60호, 2016.06.30) 제5조에 따라 제조일로부터 36개월의 사용기간이 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 폴리스티렌설포산칼슘의 특성을 고려하여 이온 교환능 시험으로 임상시험자료를 갈음함

6.3. 생물약제학시험

- in vitro 시험
 - pH 1.2, 6.8, 7.4, 물에서 칼륨 교환능을 카리메트산과 비교하였을 때 카리메트산과 유사함
- in vivo 시험
 - 랫드의 신장 적출 모델에서 카리메트현탁액 또는 카리메트산을 투여하고 혈중 칼륨 농도 비교시 동등

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 기허가된 현탁액(25%)에 비하여 투여 전 농도가 낮으나(20%) 기허가된 산제의 용법용량 범위(10~50%) 내에 있으며, 기허가된 제제와 투여경로가 동일하며 흡수되지 않고 대장에서 칼륨을 흡착하여 배설하는 양이온 교환 수지임을 고려할 때 추가적인 임상시험이 필요하지는 않을 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 폴리스티렌설포산칼슘: 일본의약품집(2014, calcium polystyrene sulfonate),
- 일본 CPP 제출

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3	신청품목
제품명	카리메트산 알보젠코리아	카슈트현탁액 동인당제약	아가메이트젤리 제이더블유중외제약	카리메트현탁액 한국교와주식회사
투여전 농도	·경구: 10~50 % ·직장: 30 %	·경구: 25 %	·경구: 20 %	·경구: 20 %
효능 효과	고칼륨혈증			
용법 용량	1. 경구투여 ·성인: 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g을 2-3회로 분할하고 1회량을 물 30-50ml에 현탁하여 경구투여한다. 2. 직장투여 ·성인: 1회 30g을 물 또는 2% 메칠셀룰로오스 용액 100ml에 현탁하여 직장에 투여한다.	·성인 : 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g을 2-3회로 나누어 경구투여한다. ·연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	·통상 성인1일 75~150g (폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g)을 2-3회로 나누어 경구투여한다. ·증상에 따라 적절히 증감한다.	·성인 : 폴리스티렌설포산칼슘으로서 1일 15-30g을 2-3회로 나누어 경구투여한다. ·연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3	신청품목
제품명	카리메트산 알보젠코리아	카슈트현탁액 동인당제약	아가메이트젤리 제이더블유중외제약	카리메트현탁액 한국교와주식회사
투여진 농도	·경구: 10~50 % ·직장: 30 %	·경구: 25 %	·경구: 20 %	·경구: 20 %
	<p>현탁액을 체온정도로 가 온하고 30분-1시간 장 관내 방치한다. 액이 누 출되는 경우에는 베개로 둔부를 올려주거나 잠시동 안 슬흉위 사이를 잡아준 다. 물 또는 2% 메칠셀 룰로오스 대신 5% 포도 당용액을 사용할 수 있 다.</p> <p>·연령, 증상에 따라 적절 히 증감한다.</p>			