의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.12.28.	접수번호	20150227274
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		코오롱제약		
제 품 명		로맥사신정100mg(로메플록사신염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		로메플록사신염산염[DMF등록번호:20051213-36-A-185-01(2)]		
제조/수입 품목		수입의약품		
제형/함량		이 약 1정 (167.500mg) 중 로메플록사신염산염 110.400 밀리그램(로메플록사신으로서 100mg)		
신청 사항	효능효과	○ 유효균종 대장균, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 헤모필루스 인플루엔자, 슈도모나스(녹농균 포함), 포도구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 장내구균, 펩토연쇄구균, 임균, 모락셀라 카타랄리스, 시트로박터, 살모넬라, 시겔라, 클레브시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 모르가넬라 모르가니, 프로비덴시아, 아시네토박터 ○ 적응증 - 모낭염, 농포성 여드름, 종기, 큰종기, 얕은연조직염(단독), 연조직염, 림프관(절)염, 손끝염(표저), 화농성 손·발톱주위염, 피하농양, 화농성땀샘염, 집족성 여드름, 감염성 죽종, 만성농피증, 항문주위농양. 유선염, 외상·열상·수술창 등의 표재성 2차감염 - 급성 기관지염, 만성 기관지염, 만성 기관염의 급격한 악화, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염, 미만성범세기관지염, 폐렴, 폐농양 - 단순요로감염증, 복합 및 재발성 요로감염증, 신우신염, 방광염, 전립선염, 임균성요도염 - 담낭염, 담관증 - 세균성 이질, 장(대장)염 - 자궁부속기염, 자궁내감염, 바르톨린샘염 - 눈꺼풀염, 다래끼, 안검농양, 누낭염, 검판선염, 각막궤양 - 중이염, 부비동염		

		- 치주조직염, 치관주위염, 악염		
	용법용량	1. 로메플록사신으로서 1회 100~200 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 2. 단, 만성 기관지염의 급격한 악화, 단순요로감염증, 복합 및 재발성 요로감염증의 경우 보통 성인 이 약으로서 1일 1회 400 mg을 식사 중 또는 공복 시에 경구투여한다. 투여기간은 감염정도에 따라 다르나 보통 14일까지이며, 감염 증상의 소실 후 적어도 2일간은 더 투여하여야 한다. 3. 신장애 환자 1) 크레아티닌 청소율이 분당 30 mL 미만인 환자는 초회량으로 이 약으로서 400 mg을 1회 투여한 뒤, 다음날부터 1일 1회 200 mg을 투여한다. 2) 혈액투석 환자는 초회량으로 이 약으로서 400 mg을 투여한 뒤, 다음날부터 1일 1회 200 mg을 투여한다. 3) 간장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없으며, 신기능에 따라서 조절한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.03.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주
심사부서		종양계약품과	심사담당자	(안유) 박소라, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식 (생동) 장정인, 엄소영, 김은희, 박상애
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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

○ 유효균종 대장균, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 헤모필루스 인플루엔자, 슈도모나스(녹농균 포함), 포도구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 장내구균, 퓁토연쇄구균, 임균, 모락셀라 카타랄리스, 시트로박터, 살모넬라, 시겔라, 클레브시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 모르가넬라 모르가니, 프로비덴시아, 아시네토박터 ○ 적응증 - 모낭염, 농포성 여드름, 종기, 큰종기, 얕은연조직염(단독), 연조직염, 림프관(절)염, 손끝염(표저), 화농성 손·발톱주위염, 피하농양, 화농성땀샘염, 집족성 여드름, 감염성 죽종, 만성농피증, 항문주위농양. 유선염, 외상·열상·수술창 등의 표재성 2차감염 - 급성 기관지염, 만성 기관지염, 만성 기관염의 급격한 악화, 기관지확장증(감염시), 만성 호흡기질환의 2차 감염, 미만성범세기관지염, 폐렴, 폐농양 - 단순요로감염증, 복합 및 재발성 요로감염증, 신우신염, 방광염, 전립선염, 임균성요도염 - 담낭염, 담관증 - 세균성 이질, 장(대장)염 - 자궁부속기염, 자궁내감염, 바르톨린샘염 - 눈꺼풀염, 다래끼, 안검농양, 누낭염, 검판선염, 각막궤양 - 중이염, 부비동염 - 치주조직염, 치관주위염, 악염

○ 용법·용량

1. 로메플록사신으로서 1회 100~200 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 2. 단, 만성 기관지염의 급격한 악화, 단순요로감염증, 복합 및 재발성 요로감염증의 경우 보통 성인이 약으로서 1일 1회 400 mg을 식사 중 또는 공복 시에 경구투여한다. 투여기간은 감염정도에 따라 다르나 보통 14일까지이며, 감염 증상의 소실 후 적어도 2일간은 더 투여하여야 한다. 3. 신장애 환자 1) 크레아티닌 청소율이 분당 30 mL 미만인 환자는 초회량으로 이 약으로서 400 mg을 1회 투여한 뒤, 다음날부터 1일 1회 200 mg을 투여한다. 2) 혈액투석 환자는 초회량으로 이 약으로서 400 mg을 투여한 뒤, 다음날부터 1일 1회 200 mg을

투여한다.
3) 간장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없으며, 신기능에 따라서 조절한다.

○ 사용상의 주의사항

사용상 주의사항

1. 경고

레보플록사신 등의 퀴놀론계 항균제를 투여받은 환자 중에서 외과적 수술이 필요하거나 또는 장애기간의 연장을 유발하는 어깨·손·아킬레스건 등의 건파열이 보고되었다. 시판후 조사에서는 이러한 위험성은 고령자이거나 스테로이드와 병용 시 더 증가한다. 환자가 통증, 염증, 건파열을 경험하면 이 약의 투여를 중지해야 한다. 그리고 건염 또는 건파열이 아님을 확실히 진단받을 때까지 휴식을 취하고 운동을 삼가야 한다. 건파열은 이 약 투여 중 또는 투여 후에도 나타날 수 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 퀴놀론계 항균제에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
4) 이 약 및 퀴놀론계 항균제로 인한 건염, 건파열의 병력이 있는 환자
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

1) 간질 등의 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련의 위험이 있다.)
2) 중증 신장애 환자
3) 고령자

4. 이상반응

1) 쇽 : 드물게 아나필락시 쇽 및 아나필락시양 반응이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고, 혈압강하, 호흡곤란, 흉부압박감 등의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
2) 과민반응 : 때때로 발진, 드물게 두드러기, 발적, 가려움, 부종, 퀸케부종 결막충혈 등의 과민반응이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 수포, 홍반 등을 동반한 광과민반응이 나타나면 투여를 중지한다.
3) 피부 : 드물게 탈락성피부염, 과다색소침착, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중

독성표피괴사용해(리엘증후군)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4) 신장 : 저칼륨혈증, 드물게 BUN, 혈청크레아티닌 상승, 급성신부전이 나타날 수 있다.

5) 간장 : 드물게 AST/ALT, ALP의 상승, 드물게 혈청빌리루빈의 상승이 나타날 수 있다.

6) 소화기계 : 위장관의 염증, 구강의 칸디다증, 때때로 변비, 설사, 드물게 식욕부진, 소화불량, 구토, 구역, 복통, 구내염, 구각염, 구내건선, 위부 불쾌감, 복부팽만감, 위장장애, 변비, 구강건조가 나타날 수 있다. 또한 위막성대장염 등의 혈변을 동반한 심각한 대장염이 나타날 수 있으므로 복통, 빈번한 설사가 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 정신신경계 : 신경과민, 졸림, 흥분, 식욕의 변화, 혼란, 인격상실, 우울증, 착란, 드물게 두통, 어지러움, 불면, 떨림, 매우 드물게 악몽 등이 나타날 수 있다.

8) 호흡기계 : 호흡곤란, 호흡기계 감염, 코피, 인플루엔자, 기타 호흡기계 장애가 나타날 수 있고, 다른 뉴퀴놀론계 항균제에서 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구 증가 등을 동반하는 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 주의하고, 이런 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 한다.

9) 혈액계 : 단핵구 증가, ESR 상승, 때때로 백혈구 감소, 혈소판 감소, 호산구 증가, 드물게 적혈구 감소, 헤모글로빈 감소, 헤마토크릿트치의 감소, 용혈성빈혈이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 주의하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

10) 중추신경계 : 감각이상, 매우 드물게 경련을 포함한 중추신경계 자극증상이 나타날 수 있다.

11) 자율신경계 : 발한, 홍조가 나타날 수 있다.

12) 심혈관계 : 부종, 고혈압, 가사(假死), 빈맥, 부정맥, 기외수축, 정맥염, 드물게 심계항진, 정맥염, 협심증, 기외수축, 뇌혈전증이 나타날 수 있다. 또한, QT 연장, 심실 빈맥(톨사이드데폰테스 부정맥 포함)이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절히 조치한다.

13) 근골격계 : 다리의 경련, 관절통, 아킬레스건 및 건파열이 나타날 수 있다. 그리고 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 한 급격한 신기능 악화를 수반한 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 주의한다.

14) 귀 : 이명이 나타날 수 있다.

15) 생식기 : 여성에서 질염, 백대하, 월경사이의 출혈, 질의 칸디다증, 남성에서 고환염이 나타날 수 있다.

16) 전신 : 피로, 배통, 쇠약, 불안, 얼굴 또는 손의 한기와 부종이 나타날 수 있다. 드물게 권태감, 열감, 림프관부종이 나타날 수 있다.

17) 기타 : 미각상실, 시각장애, 통풍, 갈증, 드물게 권태감, 열감, 구개궁종창, 림프관부종, 저혈당, 다뇨증, 후두 및 폐부종이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.
2) 이 약에 의한 광과민반응은 드물게 나타나는 반응이지만, 광과민반응을 방지하기 위해 환자는 스스로 불필요하게 강한 햇빛이나 인공적인 자외선(예를 들면 태양광선 램프, 일광욕실 등)에 노출시키지 않도록 해야 하며, 발진 등의 광과민반응이 의심되는 증상이 발생할 시 투여를 중단해야 한다.
3) 이 약은 어지러움을 유발할 수 있으므로 자동차 또는 기계를 작동하거나 정신의 긴장을 요하는 일에 종사하는 사람은 이러한 이상반응에 대하여 잘 알고 행동해야 한다.

6. 상호작용

1) 펜부펜, 플루르비프로펜과 병용 시 경련을 일으킨다는 보고가 있으므로 이 약과 병용투여하지 않는다.
2) 기타 페닐초산계 또는 프로피온산계 비스테로이드소염제와의 병용에 의해 경련을 일으킬 위험성이 있으므로 신중히 투여한다.
3) 수크랄페이트, 알루미늄 또는 마그네슘 함유 제산제와 병용 시 킬레이트 복합체를 형성하면서 이 약의 흡수가 저하되어 효과가 저하되는 경우가 있으므로 이 약 투여 전후 2시간 이내에는 병용하지 않는 것이 바람직하다.
4) 프로베네시드는 이 약의 관 분비를 저해하여 이 약의 요로감염 치료효과를 감소시킬 수 있다.
5) 비교임상실험 결과, 이 약과 테오필린과는 아무런 약물 상호작용이 없음이 밝혀졌다.
6) 라니티딘은 이 약의 흡수 및 배설에 아무런 영향을 미치치 않는다.
7) 이 약은 와파린과 같은 경구 항응고제와 단백결합부위에서 경쟁적으로 작용하여 항응고제의 작용을 증강시켜 출혈, 프로트롬빈시간 연장 등이 나타났다는 보고가 있으므로 항응고제의 용량을 줄여야 하며, 병용 시 적절한 혈액학적 모니터링이 필요하다.
8) 음식물과 함께 복용 시 이 약의 흡수를 늦추지만, 생체이용률은 큰 변화가 없다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
2) 이 약은 모유 중으로 이행되므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 이 약은 몇몇 어린 동물종(어린 개, 어린 랫트)을 이용한 동물실험결과 관절이상이 보고되었다.
2) 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 발현하기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 보고는 없으나, 과량투여 했을 경우에는 구토 유도, 위세척, 적절한 수액요법 유지 등을 실시한다. 혈액투석이나 복막투석은 약물의 제거에 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있다

11. 기타

광발암성에 대한 다른 퀴놀론계 항균제와의 비교동물실험 결과, 이 약을 장기간 복용하면서 자외선에 오랜 시간 노출시킨 결과 다른 퀴놀론계 항균제보다 빠른 기간 내에 피부암이 발생되었다는 보고가 있었다. 그러나 약물 투여용량이나 기간 또는 자외선 노출시간 등을 고려할 때 이 실험결과가 사람에게 임상적으로 관련이 있다는 명확한 결론에는 도달하지 못했다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 로메플록사신염산염(로메플록사신으로서 100밀리그램)

* 주성분 제조원 : Nakoda Chemicals Ltd.,

- 주소 : D-30 Phase-1, IDA, Jeedimetla, Hyderabad-500055, Andhra Pradesh, INDIA.
- DMF 등록번호 : 20051213-36-A-185-01(2)

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

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)

- 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

자료번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성								5. 약리				6. 임상		7. 외국현황	8. 국내현황
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라 상호작용	가. 임상	나. 가교		
				1) 장기가속	2) 가혹	1) 장기가속	2)] 가혹						국소	의존	항원면역								
자료범위	○	-	-	-	-	-	-	△	×	×	×	×	△	△	△	△	△	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 "생물학적동등성시험기준"에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.																						

[심사자 종합의견]

- 자사 기허가품목 동일제형 400mg의 유효성분의 함량만의 증감(고→저)의 자료제출의약품(400mg→100mg)의 제조판매품목허가 신청 건으로 비교용출시험자료로서 동등성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

1.2. 기원 및 개발경위

• 자사 기허가품목 400mg 제제의 함량만의 증감(고→저)의 자료제출의약품임.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 원료의약품(Drug substance)

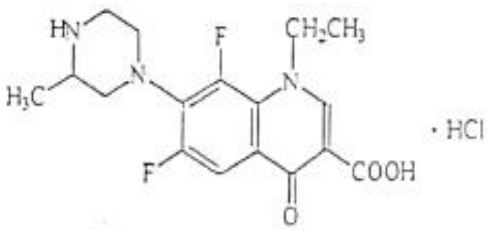
2.1.1. 일반정보

• 화학명 : 1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid)

• 일반명 : 로메플록사신염산염

• 분자식 : $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3.HCI$: 387.8

• 구조식 :



2.1.2. 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

○ 신청 저장방법 및 사용(유효)기간

- 차광기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제출자료

장기: 12개월 간 안정성자료, 가속: 6개월 간 안정성자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 별표1 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(고→저)에 따라 의약품동등성시험자료로서 비교용출시험자료(400mg(대조약) vs. 100mg(시험약)) 제출
- 비교용출시험

: 동일사 동일제형 400mg 제제와 원료약품 및 분량은 비율적으로 유사하고(변경수준 C), 제조방법은 의동기준에 따라 C수준에 해당하여 의동조건에 따라 비교용출시험 수행하였으며 시험 결과 적합함