의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.10.06.	접수번호	20150171361
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜휴온스		
제 품 명		시트로스테릴액(시트르산수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		시트르산수화물		
제조/수입 품목		제조판매의약품(전공정위탁제조)		
제형/함량		이 약 100mL 중 시트르산수화물 21그램		
신청 사항	효능효과	인공신장기의 투석액 통로로부터 칼슘 및 마그네슘 침전물을 제거 및 소독		
	용법용량	1. 이 약은 구연산을 사용하여 세척이 가능하도록 희석농도와 세척시간이 규정된 인공신장투석기에 한하여 사용한다. 2. 이 약의 사용량, 희석농도 및 세척시간은 인공신장투석기의 매뉴얼에 따른다. 3. 린스 과정은 이 약의 효능을 충분히 발휘 할 수 있게 만드는 과정이므로 투석 치료 후 반드시 10분 이상 린스를 한 후 소독을 실시한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.11.27.		
	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	송주경, 이윤숙, 최영주
심사부서		종양계약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식

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**

인공신장기의 투석액 통로로부터 칼슘 및 마그네슘 침전물을 제거 및 소독

○ **용법·용량**

1. 이 약은 시트르산수화물을 사용하여 세척이 가능하도록 희석농도와 세척시간이 규정된 인공신장투석기에 한하여 사용한다. 2. 이 약의 사용량, 희석농도 및 세척시간은 인공신장투석기의 매뉴얼에 따른다(최대 희석농도: 시트르산수화물로써 0.42% 이상). 3. 헹굼 과정은 이 약의 효능을 충분히 발휘 할 수 있게 만드는 과정이므로 투석 치료 후 반드시 10분 이상 헹군 후 소독을 실시한다. 소독순서는 소독 전 헹굼(물), 열탕소독(시트르산수화물), 소독 후 헹굼(물) 순으로 진행한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 1) 이 약은 인체에 적용하는 것이 아니므로 절대 인체에 직접 투여하지 말 것 **2. 다음 환자는 이 약으로 처리된 인공신장투석기를 사용하지 말 것** 1) 이 약의 성분에 대해 민감성이 있는 환자 **3. 일반적 주의** 1) 이 약은 용법용량의 지시사항 이외의 다른 방식으로 사용되어서는 안된다. 2) 이 약을 흡입한 경우, 신선한 공기를 공급해 주고, 필요하면 코, 입, 목을 물로 헹구어 낸다. 3) 피부에 접촉하면 자극을 일으킬 수 있으므로 피부에 접촉한 경우, 오염된 옷을 벗고 많은 양의 물로 피부를 세척한다. 4) 눈에 접촉하면 눈을 자극할 수 있으므로, 접촉 즉시 10~15분간 물로 세척하고 눈을 크게 뜨고 있으며 의사의 지시에 따른다. 5) 복용하면 구강 및 목에 쏘는 듯한 느낌을 일으키고 위에 통증을 유발시킬 수 있으므로, 물

로 구강을 세척하고 물 또는 우유 2잔을 마신다. 구토를 유도하지 말고 의사의 지시에 따른다.

6) 이 제품은 인공신장투석기에만 사용되어야 한다.

7) 이 제품은 인공신장투석기의 열소독 프로그램과 함께 사용되어야 한다.

8) 사용할 때는 피부와 눈과의 접촉을 피하고 장갑, 눈 보호대 및 기타 적절한 보호 장비 또는 의류를 착용하여야 한다.

9) 사용되는 인공신장투석기의 사용설명서를 항상 참고하여야 한다.

4. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 직사광선이나 고온에서 장기간 보관하지 말아야 한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이 약 원액을 용기 그대로 보관하여야 하며, 통기구 마개를 만지지 말아야 한다.

4) 사용한 약은 어떠한 경우에도 다시 용기에 주입하지 말고 폐기한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(기준 및 시험방법), 접수번호 : 20150029191, 관련 : 종양약품과-373 (2015.03.31.)

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식약청고시 제2014-178호, 2014.11.10) [별표1] 2. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제또는복합제→단일제)

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성									약리			임상※		외국현황	국내현황
												기타독성										
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	국소	의존성	항원성	면역	효력	일반약리	ADME	임상	가교		
	자료범위	○	×	○	×	×	※	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	※	×	×	○

※「의약품의 품목허가신고심사규정」제7조 제6항 임상시험성적에 관한자료 라. 평가 4) '살균소독제의 경우 임상시험성적에 관한 자료는 효력시험자료로 갈음할 수 있다' 적용

<심사자 종합적 검토의견>

- 자료제출의약품 중 유효성분의 새로운 조성(단일제→단일제)에 해당하여 효력시험자료(임상시험자료를 갈음함)를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함
  - 사전검토 시, 동규정 제7조제5호에 따른 효력시험자료의 자료요건을 입증할 수 있는 자료 제출을 의견으로 받은 바 있으며 허가신청 시, 외부시험기관에서 시험한 자료를 추가로 제출하였음
  - 제시된 조건에서 신청품목은 세균, 진균, 포자에 대하여 log5 이상 살균력을 입증함(EN 가이드라인)
  - 외부 위탁 시험에서 바이러스에 대한 효력은 log3 이상 살균력을 입증하였음(US EPA)
- 마그네슘, 칼슘 제거력에 대하여 자사 시험 및 외부 위탁 시험 자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

국내에서 유통되고 있는 프레제니우스메디칼케어코리아(이하 FMC로 요약 기재) 인공신장기(FMC의 모든 모델에 해당)의 소독 매뉴얼을 보면 (->첨부 1. FMC 인공신장기의 소독 매뉴얼), 인공신장기의 소독제의 하나로서 시트 로스테릴액(시트르산수화물 21g)이 지정되어 있고, 이 제품은 유럽 등 해외 에서 의료기기로 등록되어 있습니다. (-> 첨부2. FSC) 국내에서는 시트로스테릴액과 동일(주성분의 함량)한 제품의 의약품 기허가가 없어, 지정된 인공신장기 및 그 외 시트로스테릴액과 동일농도의 제품으로 세척을 필요로 하는 인공신장기에 사용하기 위해 본 제품의 허가를 신청하고자 합니다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 원료의약품(Drug substance)

대한민국약전 '시트르산수화물' 항에 따름

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

- 기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 12개월

○ 제출자료

장기: 6개월 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 12개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성시험자료

• 기허가된 헤모크린씨액보다 저함량의 시트르산을 함유하고 있으므로 독성시험자료를 제출하지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험자료

• 효능효과: 인공신장기의 투석액 통로로부터 칼슘 및 마그네슘 침전물을 제거 및 소독

<table>
<tr><th>시험기관</th><th>균종</th><th>노출조건</th><th>대상균주</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>자사연구소</td><td>세균(EN13727)
진균(EN1456)
포자(EN13704)</td><td>5 분, 10분 20도 청정 및 오염(알부민) 조건</td><td>① Staphylococcus aureus ATCC 6538
② Psudomonas aeruginosa ATCC 9027
③ Escherichia coli ATCC 8739
① Aspergillus brasiliensis ATCC 16404
② Candida albicans ATCC 10231
Bacillus subtilis ATCC 6633</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">균주명</th><th colspan="6">청정조건</th></tr>
<tr><th colspan="2">구연산 0.7%</th><th colspan="2">구연산 0.525%</th><th colspan="2">구연산 0.42%</th></tr>
<tr><th>5 분</th><th>10 분</th><th>5 분</th><th>10 분</th><th>5 분</th><th>10 분</th></tr>
<tr><td>Bacillus subtilis(ATCC 6633)</td><td>6.0</td><td>6.2</td><td>5.7</td><td>6.4</td><td>5.7</td><td>5.8</td></tr>
<tr><td>Staphylococcus aureus(ATCC 6538)</td><td>6.4 이상</td><td>5.4</td><td>6.1</td><td>6.3 이상</td><td>5.8</td><td>6.3 이상</td></tr>
<tr><td>Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027)</td><td>6.1 이상</td><td>6.4 이상</td><td>6.1 이상</td><td>6.4 이상</td><td>6.1 이상</td><td>6.4 이상</td></tr>
<tr><td>Escherichia coli(ATCC 8739)</td><td>6.0</td><td>6.3</td><td>5.3</td><td>6.3 이상</td><td>6.0</td><td>6.3 이상</td></tr>
<tr><td>Candida albicans(ATCC 10231)</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td></tr>
<tr><td>Aspergillus brasiliensis(ATCC 16404)</td><td>6.0 이상</td><td>5.9 이상</td><td>6.0 이상</td><td>5.9 이상</td><td>6.0 이상</td><td>5.9 이상</td></tr>
<tr><th rowspan="2">균주명</th><th colspan="6">오염조건</th></tr>
<tr><th colspan="2">구연산 0.7%</th><th colspan="2">구연산 0.525%</th><th colspan="2">구연산 0.42%</th></tr>
<tr><th>5 분</th><th>10 분</th><th>5 분</th><th>10 분</th><th>5 분</th><th>10 분</th></tr>
<tr><td>Bacillus subtilis(ATCC 6633)</td><td>5.4</td><td>5.9</td><td>5.3</td><td>5.5</td><td>5.3</td><td>5.8</td></tr>
<tr><td>Staphylococcus aureus(ATCC 6538)</td><td>5.0</td><td>5.1</td><td>5.8</td><td>5.2</td><td>5.4</td><td>5.4</td></tr>
<tr><td>Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027)</td><td>6.1 이상</td><td>6.4 이상</td><td>5.5</td><td>6.4 이상</td><td>6.1 이상</td><td>6.4 이상</td></tr>
<tr><td>Escherichia coli(ATCC 8739)</td><td>5.2</td><td>6.3 이상</td><td>6.0 이상</td><td>5.0</td><td>6.0</td><td>6.3</td></tr>
<tr><td>Candida albicans(ATCC 10231)</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td><td>5.4 이상</td><td>5.5 이상</td></tr>
<tr><td>Aspergillus brasiliensis(ATCC 16404)</td><td>6.0 이상</td><td>5.9 이상</td><td>6.0 이상</td><td>5.9 이상</td><td>5.3</td><td>5.9 이상</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>경상대 농업생명과학연구원</td><td>세균(EN13727)
AOAC 6.3.05 966.04
PrEN1456</td><td>5 분, 10분 20도 청정 및 오염(알부민) 조건</td><td>① Staphylococcus aureus ATCC 6538
② Psudomonas aeruginosa ATCC 9027
③ Escherichia coli ATCC 8739
① Aspergillus niger ATCC 16404
② Candida albicans ATCC 10231
Bacillus subtilis ATCC 6633</td><td>
5.1.1. 일반세균에 대한 살균효과 (Staphylococcus aureus, Escherichia coil, Pseudomonas aeruginosa)
가. 휴온스 시트르산 소독액의 살균력을 측정한 결과 (구연산 농도:0.42, 0.525 및 0.7%), 일반세균 3종 (Staphylococcus aureus, Escherichia coil, Pseudomonas aeruginosa)에 대하여 반응온도 20°C 에서 5 분, 10 분의 접촉시간 안에 청결 및 오염 조건에서 요구하는 기준인 5 log 이상의 살균소독력을 보였다.

5.1.2. 아포세균에 대한 살균효과 (Bacillus subtilis)
가. 휴온스 시트르산 소독액의 살균력을 측정한 결과 (구연산 농도:0.42, 0.525 및 0.7%), 아포세균 1종 (Bacillus subtilis)에 대하여 반응온도 20°C 에서 5 분, 10 분의 접촉시간 안에 청결 및 오염 조건에서 요구하는 기준인 5 log 이상의 살균소독력을 보였다.

5.1.3. 진균에 대한 살균효과 (Candida albicans, Aspergillus niger)
가. 휴온스 시트르산 소독액의 살균력을 측정한 결과 (구연산 농도:0.42, 0.525 및 0.7%), 진균 2종 (Candida albicans, Aspergillus niger)에 대하여 반응온도 20°C 에서 5 분, 10 분의 접촉시간 안에 청결 및 오염 조건에서 요구하는 기준인 5 log 이상의 살균소독력을 보였다.
</td></tr>
<tr><td>한국화학시험연구원</td><td>바이러스 EN14476:2013</td><td>5 분, 10분 실온, 85도</td><td>① influenza virus
② Herpes simplex virus
③ poliovirus
④ adenovirus</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Virus</th><th rowspan="2">Reaction Time (min)</th><th colspan="6">"시트르산소독액 21 g"농도와 반응온도</th></tr>
<tr><th colspan="2">0%</th><th colspan="2">2%</th><th colspan="2">4%</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>RT</th><th>85℃</th><th>RT</th><th>85℃</th><th>RT</th><th>85℃</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Influenza A virus (H1N1) strain PR8</td><td>0</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td></tr>
<tr><td>5</td><td><0.00</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td></tr>
<tr><td>10</td><td><0.00</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td><td>>4.49</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Herpes simplex virus type 1 strain F</td><td>0</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td></tr>
<tr><td>5</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td></tr>
<tr><td>10</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td><td>>3.04</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Poliovirus type 1 strain Chat</td><td>0</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td></tr>
<tr><td>5</td><td><0.00</td><td>>5.00</td><td><0.00</td><td>>5.00</td><td><0.00</td><td>>5.00</td></tr>
<tr><td>10</td><td><0.00</td><td>>5.00</td><td><0.00</td><td>>5.00</td><td><0.00</td><td>>5.00</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Adenovirus type 5 strain Adenoid 75</td><td>0</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td><td><0.00</td></tr>
<tr><td>5</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td><0.00</td><td>>3.04</td></tr>
<tr><td>10</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td><0.00</td><td>>3.04</td><td><0.00</td><td>>3.04</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>자사연구소</td><td>칼슘, 마그네슘 제거력</td><td>매뉴얼</td><td>칼슘, 마그네슘 잔류량</td><td>인공신장투석장치의 투석 후 시편과 투석 후 시트르산소독액 21g 및 헤모크린씨액(대조약)액을 이용하여 살균 후 시편을 채취하고 예상되어지는 칼슘 과 마그네슘을 확인하기 위하여 AA 를 사용하여 분석하였다.

8.3, 8.4 에서 AA 값의 확인결과 투석 후 검출됐던 칼슘과 마그네슘이 시트르산소독액 21g 및 헤모크린씨액(대조약)액을 이용하여 살균 후 검출되지 않는 것을 확인하였다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험
기관</th><th>균종</th><th>노출
조건</th><th>대상균주</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>한국
고분
자시
험연
구소</td><td>칼슘,
마그네슘
제거력</td><td>매 뉴
얼</td><td>칼슘, 마그네슘 잔류량</td><td>표1. 휴온스시트르산소독액 칼슘/마그네슘 검체의 칼슘 및 마그네슘의 양
<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">구분</th><th rowspan="2">세척전 검체</th><th colspan="2">세척후 검체</th></tr><tr><th>대조군</th><th>시험군</th></tr><tr><td rowspan="2">검출량</td><td>칼슘
(Calcium)</td><td>88.5 ug</td><td>11.2 ug</td><td>15.0 ug</td></tr><tr><td>마그네슘
(Mgnesium)</td><td>49.3 ug</td><td>21.8 ug</td><td>22.5 ug</td></tr></table>* 결과값은 약 2cm 튜브내 검출된 이온의 양 (ug/L X 0.1 L)
대조군: 인공신장기 투석 전(사용 전) 검체</td></tr>
</table>

5.2. 검토의견

• 자료제출의약품 중 유효성분의 새로운 조성(단일제→단일제)에 해당하여 효력시험자료(임상시험자료를 갈음함)를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함

- 사전검토 시, 동규정 제7조제5호에 따른 효력시험자료의 자료요건을 입증할 수 있는 자료 제출을 의견으로 받은 바 있으며 허가신청 시, 외부시험기관에서 시험한 자료를 추가로 제출하였음
- 자사 시험 및 외부 위탁 시험 모두 제시된 조건에서 신청품목은 세균, 진균, 포자에 대하여 log5 이상 살균력을 입증함(EN 가이드라인)

• 바이러스: 신청품목은 '피막'바이러스 살균효과가 있음

- EN 가이드라인은 피막균주에 대하여 언급하고 있지 않으나 인플루엔자와, HSV는 소독제 효력시험에서 많이 사용되고 있는 균주
- HSV에 대하여 log4 이상 살균력을 입증하지 못하였으나 시험 시작 시의 낮은 역가(세포독성 작용)로 인한 시험조건에서의 제약 및 국외 가이드라인을 참고하여 '피막'바이러스 살균효력을 인정함

• 마그네슘, 칼슘 제거력에 대하여 자사 시험 및 외부 위탁 시험 자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함

- 자사 시험에서 대조군을 헤모시크린액(양성대조군)으로 설정하여 무기물 제거 효과가 비슷함을 보였으며 외부 위탁 시험에서 세척 전후 비교 및 대조군을 사용 전(음성대조군)으로 설정하여 사용 전과 세척 후가 유사함을 보였음