의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.11.10.	접수번호	20160268047
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)유한양행		
제 품 명		유한카나마이신황산염주사250mg/mL(카나마이신황산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		카나마이신황산염		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1mL 중 카나마이신황산염 250밀리그램		
신청사항	효능효과	○ 유효균종 임균, 결핵균, 포도구균, 인플루엔자균, 폐렴연쇄구균, 녹농균, 프로테우스, 클레브시엘라 ○ 적응증 - 폐결핵 및 기타 결핵증, 폐렴, 기관지염, 편도염 - 옹종, 연조직염, 농가진, 림프절염 - 백일해 - 창상・화상・수술 후 2차 감염, 유선염, 골수염 - 중이염 - 임균성요도염, 신우신염, 방광염 - 자궁부속기염		
	용법용량	(주사제) ○ 성인 : 카나마이신으로서 1일 1~2g(역가)을 1~2회 분할하여 근육주사한다. ○ 소아 : 1일 체중 Kg당 30~50mg(역가)을 1~2회 분할하여 근육주사한다. ○ 결핵 : 1일 2g(역가)을 아침, 저녁 1g(역가)씩 주 2회, 또는 1일 1g(역가)을 주 3회 근육주사하며 필요에 따라 국소에 투여한다. 고령자(60세 이상)의 경우 1회 0.5~0.75g(역가), 소아 또는 체중이 가벼운 환자에는 적절히 증감한다. 원칙적으로 다른 항결핵제와 병용 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		

		<이 약의 투여방법> 근육주사 시 둔근상부외측에 깊게 주사한다. 신장애 환자에게 투여할 경우 미리 그 환자의 혈청크레아티닌을 측정하고 그 측정치 mg/100mL에 9를 곱하여 여기서 얻는 숫자를 투여간격 시간으로 한다. 이 약을 투여하여 5일이 지나도 치료효과가 나타나지 않을 경우에는 감수성 검사를 다시 실시한다. 외과 수술에 의하여 배농해야 할 병소가 있거나 또는 감수성 검사시의 착오로 비감수성이 감수성으로 되었을 때에는 효과가 나타나지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2016.12.26.
	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	종양약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 김소희, 代김소희 (기시) 김동환, 윤경은
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	남상국, 정승태

* 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**

(주사제)
○ 유효균종
임균, 결핵균, 포도구균, 인플루엔자균, 폐렴연쇄구균, 녹농균, 프로테우스, 클레브시엘라
○ 적응증
- 폐결핵 및 기타 결핵증, 폐렴, 기관지염, 편도염
- 옹종, 연조직염, 농가진, 림프절염
- 백일해
- 창상·화상·수술 후 2차 감염, 유선염, 골수염
- 중이염
- 임균성요도염, 신우신염, 방광염
- 자궁부속기염

○ **용법·용량**

(주사제)
○ 성인 : 카나마이신으로서 1일 1 ~ 2g(역가)을 1 ~ 2회 분할하여 근육주사한다.
○ 소아 : 1일 체중 Kg당 30 ~ 50mg(역가)을 1 ~ 2회 분할하여 근육주사한다.
○ 결핵 : 1일 2g(역가)을 아침, 저녁 1g(역가)씩 주 2회, 또는 1일 1g(역가)을 주 3회 근육주사하며 필요에 따라 국소에 투여한다.
고령자(60세 이상)의 경우 1회 0.5 ~ 0.75g(역가), 소아 또는 체중이 가벼운 환자에는 적절히 증감한다.
원칙적으로 다른 항결핵제와 병용 투여한다.
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.
<이 약의 투여방법>
근육주사 시 둔근상부외측에 깊게 주사한다. 신장애 환자에게 투여할 경우 미리 그 환자의 혈청크레아티닌을 측정하고 그 측정치 mg/ 100mL에 9를 곱하여 여기서 얻는 숫자를 투여간격 시간으로 한다.
이 약을 투여하여 5일이 지나도 치료효과가 나타나지 않을 경우에는 감수성 검사를 다시 실시한다.

외과 수술에 의하여 배농해야 할 병소가 있거나 또는 감수성 검사시의 착오로 비감수성이 감수성으로 되었을 때에는 효과가 나타나지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

(주사제)

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단 시 유리파편이 혼입되어, 이상반응이 나타탈 수 있으므로 사용 시 우리파편의 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 소아, 고령자 사용 시에는 특히 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 다른 아미노글리코사이드계 항생물질 및 바시트라신에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 본인 또는 부모, 형제가 아미노글리코사이드계 항생물질에 의한 난청자 또는 그 외 다른 난청자인 경우에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여한다.
2) 신장애 환자(높은 혈중농도를 유지시켜 신장애를 악화시킬 수 있다. 또한 제8뇌신경장애 등의 이상반응을 발현 또는 악화시킬 수 있다.)
3) 신생아, 미숙아
4) 고령자
5) 경구 섭취가 불량한 환자 또는 비경구 영양환자, 전신상태가 나쁜 환자(비타민 K 결핍증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한다.)
6) 근육장애 환자(예 : 중증 근무력증)(신경근 차단작용이 있어 호흡억제가 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

1) 쇽 : 드물게 쇽이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 흉부불쾌감, 호흡곤란, 심계항진, 혈압저하 등이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
2) 중추신경계 : 이명, 이폐색감, 어지러움, 난청 등의 제8뇌신경장애(주로 와우기능장애)가 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타난 경우에 투여를 중지하는 것이 바람직하나 부득이 투여를 계속할 경우에는 신중히 투여한다.
3) 신장 : 드물게 급성 신부전, BUN 및 크레아티닌 상승 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있으므로, 정기적인 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상반응이 나타나는 경우 에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 드물게 부종, 단백뇨, 혈뇨, 칼륨 등의 전

해질 이상이 나타날 수 있다.

4) 과민반응 : 발진 등이 나타날 경우에는 투여를 중지한다. 재투여가 필요한 경우(결핵증 등) 감감작을 한다.

5) 비타민결핍증 : 드물게 비타민 K 결핍증상(저프로트롬빈혈증, 출혈경향 등), 비타민 B군 결핍증상(설염, 구내염, 식욕부진, 신경염 등)이 나타날 수 있다.

6) 기타 : 일과성의 두통, 입술의 마비감이 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) 다른 아미노글리코사이드계 항생물질간의 교차 알레르기 반응이 나타났다.

3) 어지러움, 이명, 난청 등의 제8뇌신경장애 또는 신장애가 나타날 수 있으므로 투여기간은 14일을 초과하지 않는 것이 바람직하나 부득이 투여를 계속할 경우에는 신중히 투여한다. 특히 신장애 환자, 고령자, 장기간 투여환자 및 대량 투여환자 등에서는 혈중농도가 높아지기 쉽고, 청력장애의 위험성이 보다 커지므로 청력검사를 실시하는 것이 바람직하다. 아미노글리코사이드계항생물질의 청력장애는 고주파음에서 시작하여 저주파음에 이르기 때문에 장애의 조기발견을 위해서 청력검사의 최고주파수인 8KHz에서 검사가 유용하다.

4) 이 약은 장기간 치료요법(예 : 결핵)에는 사용하지 않는다.

5) 이 약은 고농도에서 신장 세뇨관을 자극할 수 있으므로 수분을 충분히 공급한다.

6) 이 약에 의한 이상반응 발현 위험성은 최고혈중농도와 최저혈중농도가 비정상적으로 높은 경우에 크기 때문에 주의한다.

6. 상호작용

1) 덱스트란, 아르긴산나트륨, 히드록시에칠전분 등 신장애를 일으킬 수 있는 혈액대용제의 신독성을 증강시킬 수 있으므로 이러한 혈액대용제와는 병용투여하지 않는 것이 바람직하다. 또한 병용투여에 의해 아미노글리코사이드계 약물이 혈중에 축적되고 근위세뇨관 상피세포의 공포변성이 나타날 수 있다. 신장애가 나타난 경우 투여를 중지하고 투석요법 등 적절한 처치를 한다.

2) 쿠라레유사작용(신경근 접합부 차단작용)에 의해 호흡억제가 나타날 수 있으므로 마취제, 근이완제(투보쿠라린, 브롬화판크로늄, 브롬화베크로늄, 톨페리손, A형보툴리누스독소, 석시닐콜린, 에테르, 할로탄, 데카메토늄 등)와 병용할 경우에는 신중히 투여한다.

3) INR(국제정상화비율)의 변화 : 이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여받은 환자에서 항응고 활성의 증가가 보고되었다. 감염성질환(그리고 염증성 과정을 동반한), 환자의 연령과 일반적인 상태는 위험요소가 된다. 비록 이 약과 와파린의 상호작용이 임상시험을 통해 밝혀지지 않았지만 INR모니터링을 실시하여야 하고, 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절한다. 항생물질의 일부 종류들, 특히 플루오로퀴놀

론, 마크로라이드, 사이클린계, 코트리목사졸, 일부 세팔로스포린의 경우는 더 심하다.

4) 루프이뇨제(에타크린산, 푸로세미드, 아조세미드 등)와의 병용에 의해 신독성 및 청각기독성이 증강될 수 있으므로 이러한 이뇨제와는 병용투여하지 않는 것이 바람직하다.

5) 다음과 같은 신장애 또는 제8뇌신경장애를 일으킬 수 있는 다른 약과는 병용투여 하지 않는 것이 바람직하다. : 다른 아미노글리코사이드계 항생물질, 바시트라신, 세팔로스포린계, 비오마이신, 폴리믹신 B, 콜리스틴, 백금함유 항악성종양제(시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴 등), 반코마이신, 엔비오마이신, 사이클로스포린, 암포테리신 B, 타크로리무스 등

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중의 투여에 의해 신생아에 제8뇌신경장애를 일으킬 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 모유 중으로 이행하므로 수유 시에는 투여를 중지한다.

8. 소아에 대한 투여

신생아, 미숙아는 신장의 발달이 미숙하므로, 혈중농도의 반감기가 연장되고 높은 혈중농도가 장기간 지속될 수 있으므로 투여간격을 연장하는 등 신중히 투여한다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에는 다음 사항에 주의하고 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

1) 이 약은 주로 신장으로 배설되지만 고령자의 경우 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로, 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고, 제8뇌신경장애, 신장애 등의 이상반응이 나타나기 쉽다.

2) 비타민 K 결핍증상에 의한 출혈경향이 나타날 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 신장애, 청각장애, 전정장애, 신경근차단증상, 호흡마비가 나타날 수 있다.

2) 처치 : 혈액투석, 복막투석의 약물을 사용한다. 신경근 차단증상, 호흡마비에 대해서는 콜린에스테라제저해제, 칼슘제제의 투여 또는 호흡보조 기계를 사용한다.

11. 적용상의 주의

1) 베타락탐계 항생물질과의 혼합주사는 이 약의 활성을 저하시킬 수 있으므로 병용투여시 각각 다른 경로로 투여한다.

2) 국소사용하는 경우에는 장기간 연용하지 않는다.

12. 기타

1) 구연산 항응고처리 혈액을 대량 수혈한 환자에게 아미노글리코사이드계 항생물질을 투여하면, 투여경로에 관계없이 신경근 차단증상, 호흡마비가 나타날 수 있다. 2) 국내(2001년)에서 아미노글리코사이드에 대해 아시네토박터 61% 이상의 내성이 보고되었다.

○ **저장방법 및 사용기간**

차광한 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.11.10.				
보완요청 일자				2016.11.29.	
보완접수 일자				2016.12.20.	

최종처리 일자	2016.12.26.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일 투여경로)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 카나마이신황산염 기허가품목(분말 바이알)의 새로운 제형(액상 앰플)으로 개발함
- 신청품목과 기허가 품목(유한카나마이신황산염주)의 이화학적동등성시험 결과(제형 특성 반영)를 제출함.
  - 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항제2호를 준용하여 첨가제의 종류 또는 분량이 상이한 경우에 따라 '이화학적동등성시험자료' 제출에 대한 자료로 검토함.
- 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 적합함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 유한카나마이신황산염주사250mg/mL(카나마이신황산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 주로 항산성균에 작용하는 것 (613)

1.2. 기원 및 개발경위

- 카나마이신황산염 기허가된 분말 바이알에서 액상 앰플 주사제 개발
- 국외 허가현황 : (일본) Meiji 카나마이신황산염주사 1000mg
- 국내 허가현황 : 유한카나마이신황산염주((주)유한양행), 동아카나마이신황산염주(동아에스티(주))

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당사항 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

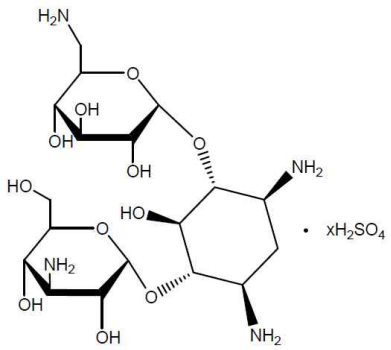
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 6-O-(3-amino -3 -deoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-O-(6 - amino – 6- deoxy-α-D- glucopyranosyl) -2-deoxystreptamine sulphate
- 일반명 : 카나마이신황산염
- 분자식 : $C_{18}H_{36}N_4O_{11}\cdot nH_2SO_4$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 카나마이신황산염 : 별규

■ 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)

- 아황산수소나트륨, 시트르산나트륨수화물, 주사용수

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	갈색 유리 앰플	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광한 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고

9개월간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 18개월)은 인정되는 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기허가 품목인 유한카나마이신황산염주과의 이동시험자료로 갈음함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (일본) Meiji 카나마이신황산염주사 1000mg
  (1앰플 4mL 중 주성분 카나마이신황산염 1g(역가))

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목	신청품목
제품명	유한카나마이신황산염주 (1975.12.10.)	유한카나마이신황산염주사250mg/mL (2016.12.26.)
성상	본품은 백색분말을 충진한 바이알	연한 황색의 투명한 액이 갈색유리앰플에 든 주사제
주성분	1바이알 중 카나마이신황산염 1그램	1mL 중 카나마이신 250mg
효능 효과	○ 유효균종 임균, 결핵균, 포도구균, 인플루엔자균, 폐렴연쇄구균, 녹농균, 프로테우스, 클레브시엘라 ○ 적응증 - 폐결핵 및 기타 결핵증, 폐렴, 기관지염, 편도염 - 옹종, 연조직염, 농가진, 림프절염 - 백일해 - 창상·화상·수술 후 2차 감염, 유선염, 골수염 - 중이염 - 임균성요도염, 신우신염, 방광염 - 자궁부속기염	○ 유효균종 임균, 결핵균, 포도구균, 인플루엔자균, 폐렴연쇄구균, 녹농균, 프로테우스, 클레브시엘라 ○ 적응증 - 폐결핵 및 기타 결핵증, 폐렴, 기관지염, 편도염 - 옹종, 연조직염, 농가진, 림프절염 - 백일해 - 창상·화상·수술 후 2차 감염, 유선염, 골수염 - 중이염 - 임균성요도염, 신우신염, 방광염 - 자궁부속기염