# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2015.01.09. | 접수번호 | 20140231828 |
| 신청구분 | | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 현대약품(주) | | |
| 제 품 명 | | 플루오미진질정(데쿠알리늄염화물) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | 데쿠알리늄염화물 | | |
| 제조/수입 품목 | | 수입품목 | | |
| 제형/함량 | | 이 약 1정(1000mg) 중<br>데쿠알리늄염화물 10 밀리그램 | | |
| 신청<br>사항 | 효능효과 | 세균성 및 진균성 질대하(예: 세균성 질염, 칸디다증)<br>트리코모나스성 질염<br>부인과 수술 및 출산 전의 무균처리 | | |
| | 용법용량 | 1일 1회 1정씩 6일 동안 저녁 취침 시에 질 내 깊숙이 삽입한다. 월경 기간에는 투여를 중단하고 월경이 종료된 후에 투여를 계속한다. | | |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자 | 2015.12.11. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - 이탈리아, 독일, 스위스: 의약품집 수재(Fluomizin 10mg 질좌제) | | |
| 허가부서 | | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 조철호, 김영주, 최영주 |
| 심사부서 | | 소화계약품과 | 심사담당자 | (안유) 김호순, 오우용, 박인숙<br>(기시) 정재원, 송영미, 박인숙 |
| GMP*<br>평가부서 | | 의약품품질과 | GMP<br>담당자 | (검토) 이혜민, 서진주, 우선욱, 김상봉 |

* 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**

| |
|---|
| 세균성 및 진균성(칸디다성) 질염 |

○ **용법·용량**

| |
|---|
| 1일 1회 1정을 연속 6일간 저녁 취침 전에 질 내 깊숙이 삽입한다.<br>삽입을 용이하게 하기위해, 바로 누운 자세에서 다리를 약간 구부린 자세에서 삽입한다.<br>월경 기간에는 투여를 중단하고 월경이 종료된 후에 투여를 계속한다.<br>6일을 이전에 투여를 중단할 경우 재발할 수 있으므로, 증상 호전이 관찰되더라도 6일간 투여를 지속한다. |

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
2) 질 또는 자궁경부에 궤양이 있는 환자
3) 초경 이전 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 18세 미만 및 55세 이상 여성
2) 임신 초기 3개월 미만인 임부

3. 이상반응
1) 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

| 기관 | 흔함 (≥1/100에서 <1/10) | 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100) |
|---|---|---|
| 비뇨생식기계 | 질 분비물<br>외음부 가려움증<br>외음부 작열감 | 질 출혈,<br>질 통증 |
| 감염 | 질 칸디다증 | 세균성 질염<br>진균성 피부 감염 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 외음염<br>외음부 질염 |
| 신경계 | | 두통 |
| 소화기계 | | 오심 |

2) 해외시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
가) 비뇨생식기계 장애 : 질점막 궤양, 자궁출혈, 발적, 질건조
나) 감염 : 방광염
다) 전신 : 발염, 알레르기 반응
3) 만약 본 반응이 점점 더 중증하게 나타날 경우 혹은 본 사용 설명서에 기재된 부작용 외 다른 부작용이 나타날 경우 의사나 약사와 상담한다.

4. 일반적 주의
1) 이 제품을 사용하는 동안에는 질세정제, 살정제, 비누를 사용하지 않는다.
2) 이 약의 치료기간 동안은 보호되지 않은 성관계를 하지 않는 것이 좋다.
3) 이 약은 라텍스 재질의 콘돔 기능에 영향을 미치지 않으나, 비라텍스 콘돔, 격막 피임법을 같이 사용한 경험은 제한적이다. 따라서, 이 약 투여 중에는 비라텍스(free-latex) 콘돔, 격막 피임의 피임방법은 권장되지 않는다.
4) 월경 기간 동안 약물 치료를 중단 하고, 월경이 종료된 후 치료를 시작한다.
5) 권장 용량 및 치료기간을 초과하여 사용할 경우 질 궤양의 위험을 증가시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부가 참여한 관찰 연구 및 해외 시판 후 사용경험에서 이 약의 질내 투여에 의한 태아 및 임부에 미치는 부정적인 영향은 관찰되지 않았다. 따라서, 필요한 경우 의사와 상담을 통해 임신 중 사용할 수 있다. 그러나, 이 약의 태아 노출을 최소화하기 위해 분만 전 12시간 이내에는 이 약을 사용하지 않도록 한다.
2) 수유부
이 약의 모유이행에 관한 자료는 없으나, 이 약을 6일간 질내 적용 후 전신을 통해 모유로 이행되는 양은 무시할만한 수준으로 판단된다.
3) 수태능
이 약의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없으므로, 임신을 계획하고 있는 가임여성이나, 임신 초기 3개월 여성은 이 약 투여 전 의사와 상담하도록한다.

6. 소아에 대한 투여
초경 이전 소아에는 투여하지 않는다. 18세 미만에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

| |
|---|
| 7. 과량투여시의 처치<br>1) 과량투여 또는 투여기간 지연은 질 궤양의 위험도가 증가한다,<br>2) 의도치 않게 과량투여를 했을 시 의사와 상담한다.<br><br>8. 적용상의 주의<br>1) 이 약은 질에만 국소적으로 사용한다. |

○ **저장방법 및 사용기간**

| |
|---|
| 밀폐용기, 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

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

**○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 별표1 Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량증감, 5. 새로운 투여경로, 새로운 용법용량**

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | | | | 5 | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | | | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | |
| 2.제출범위 | ○ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ○ | x | △ | x | x | x | x | △ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 3.제출범위 | ○ | ※ | ※ | x | ○ | ○ | ○ | △ | x | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | x | x | x | ○ | x | △̇ | △̇ | x | x | x | △̇ | x | x | ○̇ | ※ | ※ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 4.제출범위 | ○ | x | x | x | ○ | ○ | ○ | △ | x | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | x | x | x | ○ | x | x | x | x | x | x | △ | x | x | ○ | x | x | ○ | x | ○ | ○ | |
| 5.제출범위 | ○ | △ | △ | x | ○ | ○ | ○ | △ | x | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | △ | x | △ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | x | x | x | ○ | ○ | ○ | x | x | x | △ | △ | △ | ○ | x | x | ○ | x | ○ | x | ○ | ○ | ○ | x | x | ○ | x | x | ○ | x | ○ | ○ | x | ○ | ○ | |

면제여부 : - 원개발국인 스위스외 사용국이 있는 품목으로 독일 의약품집 및 스위스 의약품집에 수재되어 4, 5 자료 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 가. 원료의약품에 관한 자료
  4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
  5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  6) 시험성적에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  2) 제조방법에 관한 자료
  3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
  4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  5) 시험성적에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 가. 원료의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

### <심사자 종합적 검토의견>

- 의약품의 품목허가신고심사 규정 제54조에 따른 안전성유효성 문제 성분 함유 제제로서 (별표 18의 57호 '염화데쿠알리니움 함유 제제'), 동일 회사에서 삭제 신청한 바 있음

- '13.7.31 현대약품 안전성유효성 문제성분(염화데쿠알리니움 함유 질좌제) 제외 요청

- ‘13.8.02 소화계약품과에 검토의뢰(의약품정책과-3436)
- ‘13.12.4 의약품정책과에 검토회신(소화계약품과-2159)
- ‘14.1.23 중앙약사심의위원회 회의소집(의약품정책과-643)
- ‘14.1.28 중앙약사심의위원회 개최
  : ‘독성 및 약리 전문가가 각각 3분의 1이상 참석하여 재심의’로 결정
- ‘15.1.09 현대약품 의약품수입품목허가신청

- 국내 사용례가 있는 의약품 성분(구강용제)이나, 현재 허가가 남아있지 않음
- 해당성분의 안유문제성분 등재 사유는 자료가 남아있지 않아 확인 불가
- 개발국(스위스) 외 독일, 이탈리아 등에 허가되어 약리, 독성시험은 제출 면제됨
- FLU193 및 38104 임상시험을 통해 세균성 및 진균성(칸디다성) 질염에 대해 안전성・유효성을 확인

- 핵심 임상시험인 FLU193에 참여한 트리코모나스성 질염 환자는 7명으로, 해당 효능효과의 유효성을 확인하기에 부족한 숫자임. 국외에서도 트리코모나스 질염에 대한 적응증은 부여받지 않음(보완)
- 부인과 수술 및 출산 전의 무균 처리 또한 해당환자에서 안전성유효성을 평가한 임상시험 자료가 요구됨(보완)
- 다만 해당 임상시험의 자료제출증명서 미제출(보완)

- 임상시험(3상 2건, 4상 1건)에서 약 700명의 여성에게 질좌제를 투여하였을 때 심각한 이상반응은 보고되지 않았음
- 독일(’93), 스위스(’03), 이탈리아를 비롯한 유럽 39개국에서 허가되어 약 1000만명의 여성이 사용한 것으로 예상되며, 184건의 자발적 이상반응이 보고되었고 14건의 심각한 이상반응 보고됨

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
  - 비뇨생식기관용제(성병예방제포함) (255)
- 의약품등 표준제조기준(제2013-120호, 2013.4.5)에 수재된 성분으로 진해거담제 및 무좀·백선용제 표준제조기준에서 배합가능한 성분임

- 진해거담제: 1회 최대분량으로 0.25mg으로 트로키제로서 1일 3~4회 사용할 수 있으며, 효능효과로서, 구내염, 편도염, 인후두염으로 인한 목쉼,목의 불쾌감,인후통, 목이 부어오름 병행 가능
- 무좀·백선용제: 최대농도 0.5%로서 외용제로 1일 수회 사용가능하며, 효능효과로 무좀, 완선(사타구니백선), 체부백선 기재 가능

- 실제로 허가된 바는 2개 품목으로 현재는 모두 허가 취하되어 해당성분이 함유되어 판매되고 있는 성분은 없음

- '판택트로취제' 동아에스티(주) 1976.8.5~1987.2.24
- '이푸시롱트로키' 제일약품(주) 1976.3.15~2005.6.30

- 질점막 적용 제제로 국내 허가된 바는 없음

- 이탈리아 의약품집 수재 (Coryfin Gola, Dequadin, Fluomizin)
- 독일 의약품집(2013) 수재 (Fluomizin, 1993.6에 허가)
- 스위스의약품집(2013) 수재 (Fluomizin)
- 일본의약품집(2013) 수재 (SP트로키)
- 데쿠알리늄염화물함유 복합제

| 의약품집 | 성분명 | 구분 | 적응증 |
|---|---|---|---|
| 이탈리아 | 데쿠알리늄염화물, 에녹솔론(트로키제) | 일반 | 구강 소독제 |
| 독일 | 100g 중 데쿠알리늄염화물 15mg, 벤잘코늄염산염 35mg 함유된 스프레이 | 일반 | 구강점막 염증 증상 완화 |
| 스위스 | 데쿠알리늄염화물 0.25mg, 리도카인염산염 1mg (트로키제) | 일반 | 구내염, 인두염에 의한 증상(연하곤란, 궤양, 인후통) |
| | 데쿠알리늄염화물 0.25mg, 신코카인염산염 0.03mg (트로키제) | 일반 | 구내염, 구강내 감염, 인후염, 구강내 궤양, 후두염, 편도 절제술 및 발치 후, 구취 |
| | 1g 중 데쿠알리늄염화물 0.15mg, 벤잘코염산염 0.35mg(스프레이) | 일반 | 인두 및 구강내 감염 및 염증 |
| | 데쿠알리늄염화물 0.15mg, 리도카인 염산염 1mg, 티로트리시움 1mg (트로키제) | 일반 | 인두 및 구강내 감염 및 염증 |
| 일본의약품집 | 데쿠알리늄염화물 0.125mg, platycodon | 일반 | 인후염, 구강내 살균/소독 등 |

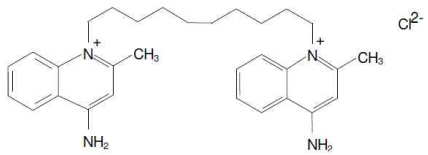
| | | | |
|---|---|---|---|
| | root 8.3mg, 글리시리진산 3mg(트로키제) | | |
| | 데쿠알리늄염화물 0.125등 등 (트로키제) | 일반 | 인후염, 구강내 살균/소독 등 |
| | 데쿠알리늄염화물 0.25mg 등(트로키제) | 일반 | 인후염, 구강내 살균/소독 등 |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데쿠알리늄염화물
- 구조식 : EP 수재




#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 데쿠알리늄염화물 : EP

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.2. 완제의약품의 안전성

- 신청사항 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | PVC, PE, PVDC blister | 전 항목 설정 기준 내 적합. |
| | 30℃/75% RH | | |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | 전 항목 설정 기준 내 적합. |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월로 인정

## 4. 독성에 관한 자료

• 해외의약품집에 수재되어 독성시험자료 면제

## 5. 약리작용에 관한 자료

• 해외의약품집에 수재되어 약리시험자료 면제

## 6. 임상시험에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건- 치료적 확증 임상자료 2건, 시판후 임상자료 1편

| 단계 | 임상시험제목(번호/저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여기간 | 평가항목 및 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| § Efficacy : | | | | | | |
| 3상 | 10mg 데쿠알리니움연산염 또는 포비돈-요오드를 이용한 질 감염 국소치료(FLU193) | 활성대조, 무작위, 이중맹검, 다기관연구 | 18세 이상의 세균성, 칸디다성, 트리코모나스성 질염, 질대하 여성<br>세균성질염 : 73명<br>칸디다성질염: 35명<br>트리코모나스질염: 7명<br>질대하: 65명 | 데쿠알리니움 10mg 질좌제: 6일간 1일 1회(N=121)<br>포비돈요오드 200mg 질좌제: 6일간 1일 1회(N=59) | 6일 | 일차평가변수인 총 증상 점수(분비물, 작열감, 소양증, 외음부/질의 발적) 평가 결과, 두 군에서 유효성의 차이는 없음.<br>안전성 평가: 두 군 모두 내약성이 양호하였음. |
| 4상 | 급성 질염(질대하, 질작열감·소양증)의 치료에서 플루오미신(FLU399) | 공개, 전향 비비교 | 질대하, 질작열감, 질소양증 증상을 동반하는 급성질염환자 | 총 446명<br>데쿠알리니움 10mg 질좌제 1일 1회<br>(임산부 비율: 13.5%) | 6일 | 치료 종료 후 2~3일 후 다음 평가변수 확인<br>① 증상 개선도: 명확한 증상 개선 보임<br>②질분비물질적평가(pH값, 색깔, 냄새, 일관성, 아민테스트)<br>③질분비물 현미경검사(질내균총의 순도, 미생물 유무, 젖산균과 백혈구 수): 질내 균총이 재생, 병원균 감소됨<br>④연구자와 환자 모두에 의한 효능과 내약성 평 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 가: 연구자 평가시 77.8% 매우 양호, 양호한 효능 보임, 환자자가 평가시 82.6%가 '매우 양호', '양호'로 평가<br>⑤부작용 발생율<br>부작용 발생건수 0, 내약성 평가에서 연구자 평가시 95.2%가 매우 양호, 양호한 내약성 보였고, 환자 자가 평가시 '매우 양호', '양호'로 답한 비율이 95% |
| 3상 | 세균성 질염의 국소 치료에서 10mg 염화데쿠알리니움(플루미진)의 효능에 대한 비교 연구(380104) | 활성대조, 무작위, 단일맹검, 다기관 | 세균성 질염 진단을 받은 18~55세 초경 후 여성 | 10mg 염화데쿠알리니움 질좌제 1일 1정 (N=135)<br>클린다마이신질크림(2%) 1일 1회(100mg 해당량)(N=116) | 시험약 6일, 대조약 7일 | 치료 종료 후 3~14일(C1)에서 일차평가변수인 임상 치료율[1](pH, clue 세포 존재, KOH 테스트, 색깔, 냄새) 평가 결과, 시험약 투여군이 대조약 투여군 보다 높은 치료율을 보임 |

[1]암셀(Amsel) 기준에 따라 치료 정의: Clue cell 및 나머지 2개의 기준이 음성으로 판정