

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.03.09.	접수번호	20150037391
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국피엠지제약		
제품명	듀록정300밀리그램(히드록시클로로퀸황산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	히드록시클로로퀸황산염		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정 중 히드록시클로로퀸황산염 300밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 류마티스관절염, 유년성 류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스, 광과민성 피부질환 2. 말라리아(<i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> 및 감수성 <i>P. falciparum</i>)의 치료 및 예방	
	용법용량	1. 류마티스관절염, 유년성 류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스, 광과민성 피부질환 1) 성인 - 초기용량은 1일 200~400mg을 투여하며, 400mg을 투여하는 경우에는 분할투여한다. 투여후 효과가 나타나면 1일 200mg으로 감량하며 효과가 적으면 1일 400mg으로 증량한다. 유지용량은 최소유효량으로서 설정되어야하고, 6.5mg/kg/day을 초과하면 안된다. 2) 소아 - 일반적인 평균 1일 투여량은 200~400mg이다. 유지용량은 최소 유효량으로서 설정되어야 하고, 6.5mg/kg/day를 초과하면 안되며, 체중에 관계없이 성인 용량을 초과해서는 안된다. * 이 약은 효과가 나타나는데 몇주가 소요되는데 반해 부작용은 그보다 빨리 나타날 수 있다. * 류마티스 관절염, 유년성류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스는 6개월간 복용하여도 증상의 개선이 없으면 복용을 중지한다. * 광과민성 질환에 사용할 때는 다량노출될때에만 투여하여야 한다. 2. 말라리아 1) 치료 성인 - 급성질환 치료시 처음에는 800mg을 투여하고 6~8시간간격으로 400mg씩 3회 더 투여하여 2일동안 총 2g을 투여한다. 열대 열원충,	

		<p>삼일열원충(P.falciparum, P.vivax) 에 의한 급성질환의 치료 시 800mg 단회만 투여할 수도 있다.</p> <p>소아 - 처음에는 클로로퀸으로서 10mg/kg을 투여하고, 6~8시간간격으로 5mg/kg씩 3회 더 투여하여 2일동안 총 25mg/kg을 투여한다. 단, 성인용량을 초과할 수 없다.</p> <p>2) 예방</p> <p>성인 - 노출 2주전부터 1주일 1회 6mg/kg(통상 1주일 400mg)을 투여한다.</p> <p>소아 - 노출 2주전부터 1주일 1회 6mg/kg을 투여한다. 따라서, 체중이 30~40kg 미만인 소아는 1정(200mg)만으로도 적절한 투여량을 초과하므로, 투여하지 않는 것이 바람직하다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.08.19.	
	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, 김영주, 최영주
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
	약효동등성과		(동등성) 이윗모, 김은희, 이윤숙
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

1. 류마티스관절염, 유년성 류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스, 광과민성 피부질환
2. 말라리아(*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* 및 감수성 *P. falciparum*)의 치료 및 예방

○ 용법·용량

1. 류마티스관절염, 유년성 류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스, 광과민성 피부질환
 - 1) 성인 - 초기용량은 1일 200~400mg을 투여하며, 400mg을 투여하는 경우에는 분할투여한다. 투여후 효과가 나타나면 1일 200mg으로 감량하며 효과가 적으면 1일 400mg으로 증량한다. 유지용량은 최소유효량으로서 설정되어야 하고, 6.5mg/kg/day을 초과하면 안된다.
 - 2) 소아 - 일반적인 평균 1일 투여량은 200~400mg이다. 유지용량은 최소 유효량으로서 설정되어야 하고, 6.5mg/kg/day를 초과하면 안되며, 체중에 관계없이 성인 용량을 초과해서는 안된다.
 - * 이 약은 효과가 나타나는데 몇주가 소요되는데 반해 부작용은 그보다 빨리 나타날 수 있다.
 - * 류마티스 관절염, 유년성류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스는 6개월간 복용하여도 증상의 개선이 없으면 복용을 중지한다.
 - * 광과민성 질환에 사용할 때는 다량노출될때에만 투여하여야 한다.
2. 말라리아
 - 1) 치료
 - 성인 - 급성질환 치료시 처음에는 800mg을 투여하고 6~8시간간격으로 400mg씩 3회 더 투여하여 2일동안 총 2g을 투여한다. 열대 열원충, 삼일열원충

(P.falciparum, P.vivax) 에 의한 급성질환의 치료 시 800mg 단회만 투여할 수도 있다.

소아 - 처음에는 클로로퀸으로서 10mg/kg을 투여하고, 6~8시간간격으로 5mg/kg씩 3회 더 투여하여 2일동안 총 25mg/kg을 투여한다. 단, 성인용량을 초과할 수 없다.

2) 예방

성인 - 노출 2주전부터 1주일 1회 6mg/kg(통상 1주일 400mg)을 투여한다.

소아 - 노출 2주전부터 1주일 1회 6mg/kg을 투여한다. 따라서, 체중이 30~40kg 미만인 소아는 1정(200mg)만으로도 적절한 투여량을 초과하므로, 투여하지 않는 것이 바람직하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 4-아미노퀴놀린 화합물에 과민반응 환자

2) 기존에 눈의 황반병증이 있는 환자

3) 시각장애를 일으킬 수 있는 약물 복용 환자

4) 4-아미노퀴놀린 화합물에 의해 망막 또는 시각 장애가 우려되는 환자

5) 장기간 치료가 필요한 소아

6) 임부, 수유부

7) 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.

2. 다음 환자는 신중히 투여할 것.

1) 퀴닌 과민반응 환자

2) 건선 환자

3) 글루코오스-6-포스파타아제 결핍(G-6-PD) 환자

4) 간질환 환자

5) 신질환 환자

- 6) 심한 위장장애 환자
- 7) 심한 신경질환 환자
- 8) 심한 혈액질환 환자
- 9) 포르피린증 환자

3. 이상반응

1) 눈

모양체병변으로 인한 시야의 흔들림, 망막이상, 부종 등으로 인한 각막의 예민상 저하, 각막혼탁이 일어날 수 있다.

색소침착의 변화를 수반하는 망막증과 시야장애가 드물게 일어난다. 초기에는 이 약의 투약을 중지하면 가역적으로 회복된다. 그러나 이러한 증상을 무시하면, 투약 중지 후에도 증상이 진행될 위험이 있으며 드물게는 오랜 기간 또는 고용량을 사용한 환자에서 비가역적인 망막손상을 일으킬 수 있다. 망막 변화가 있는 환자는 초기에는 증상이 없을 수 있고, 시야에 암점(중심부근 암점, 중심주위 윤상형 암점, 혹은 일시적인 암점)이 나타날 수 있다. 부종과 혼탁을 동반하는 각막의 변화도 나타날 수 있다. 이것은 증상이 없을 수 있고, 색륜(halos), 시야의 흔들림 혹은 눈부심과 같은 시각 장애를 초래할 수 있다. 이런 증상은 일시적이며 투약을 중지하면 가역적으로 회복된다.

조절장애에 기인하는 시야의 흔들림은 용량 의존적이며 가역적으로 일어날 수 있다.

2) 피부

때때로 피부 발진이 생길 수 있다. 두드러기, 피부와 점막에서의 색소변화, 머리카락 탈색, 탈모증 등이 보고되었다. 이러한 이상반응은 투약중지 후 대부분 신속히 소실된다.

수포성 발진(매우 드물게 발생하는 다형홍반과 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 포함), 광과민반응 및 박탈피부염이 보고되었다. 이 약은 건선 발작을 촉진시킬 수 있는데, 매우 드물게 나타나는 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP)과 구별하는 것이 필요하다. (AGEP는 발열과 백혈구증가증이 동반될 수 있다.) 대부분의 질환은 투약중지 후 잘 회복된다.

3) 소화기계

구역, 설사, 식욕부진, 복통, 상복부 경련과 드물게 구토와 같은 위장관 장애가 나타날 수 있다. 이러한 증상은 보통 투약을 중지하거나 용량을 줄이면 즉시 사라진다.

4) 중추신경계

근무력, 피로, 신경성 난청, 환각, 두통, 졸음, 제한성 신경과민반응, 감정변화, 악몽이 일어날 수 있다. 보다 덜 빈번하게 이명, 현기증, 청각상실, 불안정성 감정 변화, 정신병, 경련이 이 약 계열에서 보고되었다.

5) 근신경계

근위부 근육의 위축과 약화로 진행되는 골격근육병증 및 신경근육병증이 나타날 수 있다. 근육병증은 약을 중단하면 가역적으로 회복되지만, 회복기간은 수개월 소요될 수 있다. 경미한 지각 변화, 건반사의 저하와 비정상적 신경전도가 나타날 수 있다.

6) 혈액계

재생불량성 빈혈증, 무과립구증, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 일어날 수 있다. 드물게 골수저하가 보고된 바 있다. 포르피린증을 악화시킬 수 있다.

7) 심혈관계

심근병증이 드물게 보고되었다. 양심실비대 뿐 아니라 전도장애(다발갈래차단/방실차단)가 발견될 때는 만성 독성을 의심하여야 한다. 약을 중지하면 회복될 수 있다.

8) 간장

일부에서 비정상적 간기능 검사결과가 보고되었으며, 드물게 전격간기능부전이 보고되었다.

9) 기타 : 체중감소, 권태

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여전과 투여 중에는 3~6개월 간격으로 정기적인 안과검사(안저검사와 시력, 중심시야, 색조감각 검사를 위한 검안경 검사법, 붉은 표적을 사용하는 중심성 시계검사법 포함)를 실시한다.

다음에 해당하는 환자는 더욱 빈번히 실시해야 한다.

- 투여량이 하루 6.5mg/kg(제지방체중 기준, lean body mass)을 초과하는 경우 : 투여량을 결정할 때, 절대체중을 기준으로 하면 비만환자에게는 과용량이 투여될 수 있다.

- 총 누적 투여량이 200g이상인 경우

- 65세 이상 고령자

- 시력이 나쁜 경우

- 신기능 장애

2) 시각장애(시계결합, 시력장애, 색조색소이상감각장애 등)가 발생하면, 즉각 투여를 중지하고 더욱 악화될 가능성이 있으므로 주의깊게 관찰한다. 망막의 변화와 시각장애는 이 약의 투여를 중지한 후에도 진행될 수 있다.

4-아미노퀴놀린을 투여할 때 생기는 망막병변의 발생 위험성은 투여용량과 관련이 있는 것으로 보이며, 권장용량을 초과할 경우 그 위험성이 증가하는 것으로 보인다.

투여 개시 후에 시력조절기능이 장애를 받은 경우도 보고된 바 있으므로 운전이나 기계류 조작 시 주의를 하도록 환자에게 경고하여야 한다. 이러한 이상반응은 용량을 감소시키거나 투여를 중지하면 소실된다.

3) 심한 간·신질환 환자는 혈액의 히드록시클로로퀸 농도를 측정하여야 한다. 간·신질환 환자 및 이들 장기에 영향을 주는 것으로 알려진 약을 복용하고 있는 환자는 이 약의 투여로 영향을 받을 수 있으므로 신중히 관찰하여야 하며, 용량을 감소시킬 필요가 있다.

4) 골수억제의 위험성은 낮지만 주기적인 혈구검사를 해야 하며, 비정상일 경우에는 투여를 중지한다.

5) 만발성 피부 포르피린증 예방에 사용되고 있으나 증상 악화도 보고되었다.

6) 영·유아는 4-아미노퀴놀린 화합물의 독성에 특히 민감하므로 이 약이 소아의 손에 닿지 않게 주의한다.

7) 장기간 치료를 계속하는 모든 환자들은 주기적으로 골격근 기능 검사 및 건반사 검사를 받아야 한다. 이들 기능이 저하된 경우에는 투여를 중지한다.

8) 류마티스 관절염의 치료시 6개월간 사용시에도 개선을 보이지 않으면 투여를 중지한다.

9) 이 약은 클로로퀸에 저항성을 가진 *P. falciparum*균주에는 유효하지 않으며,

P. vivax, *P. ovale*와 *P. malaria*의 적혈구외형(exo-erythrocytic form)에도 효과가 없다. 따라서 이러한 균주의 예방목적으로 사용하는 것은 효과가 없다.

5. 상호작용

- 1) 이 약과 디곡신의 병용투여는 디곡신의 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여 시 혈중 디곡신의 농도를 세밀하게 관찰하여야 한다.
- 2) 아미노글리코사이드계 항생제는 신경, 근육 접합점에서 클로로퀸 직접차단을 증가시킨다.
- 3) 이 약은 시메티딘에 의해 대사가 억제되어 혈중 농도가 증가할 수 있다.
- 4) 이 약은 네오스티그민과 피리도스티그민에 대한 길항제로 작용하여, 중증근무력증의 증상을 악화시킬 수 있다.
- 5) 제산제와 동시 복용시 제산제의 생체이용율이 감소되므로 제산제와의 복용은 4시간 간격을 둔다.
- 6) 이 약은 피내 이배수체 광견병 백신에 의한 일차적인 항체 면역 반응을 감소시킨다.
- 7) MAO 저해제, 간독성 약물, 과민성 또는 피부염 유발약물(예:금(gold)을 함유한 제제 등)과는 병용투여하지 않는다.
- 8) 이 약은 당뇨치료제의 저혈당치료효과를 더 강화시킬 수 있으므로, 인슐린이나 당뇨치료제의 용량조절이 필요하다.
- 9) 이 약은 심실성 부정맥, 서맥, 그리고 심장 전도장애를 포함한 심장 부정맥의 위험성을 높이므로, 아미오다론과 동시 투여는 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 태반을 통과한다. 이 약에 대한 정확한 자료는 없으나, 이 약과 유사화합물인 인산클로로퀸의 임신중 고용량 섭취는 태아의 와우각 손상을 야기하였고, 4-아미노퀴놀린 화합물은 치료용량에서 이독성(청각, 전정독성, 선천성 귀머거리)을 포함한 중추신경계 손상, 망막출혈과 비정상적 망막색소와 관련이 있으므로 임신 중 투여를 금한다.
- 2) 이 약은 사람의 모유로 소량 이행되며 영아는 4-아미노퀴놀린 화합물의 독

성에 매우 민감하다고 알려져 있으므로 치료 중에는 수유를 중단한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약은 3,600mg을 투여한 경우에는 회복되지만 대략 5,400mg을 투여한 경우에는 매우 치명적이다. 4-아미노퀴놀린의 과량투여는 영유아에게 특히 위험하며, 1-2g 정도의 소량도 치명적이라고 밝혀졌다.

과량투여의 증상은 두통, 시야 장애, 심혈관 허탈, 경련, 울동 및 전도장애 등이 나타날 수 있고 이어서 갑작스런 초기 호흡기 및 심장의 정지가 일어날 수 있다. 이러한 증상은 바로 나타날 수 있으므로 즉각 처치하여야 한다.

위장관을 구토나 위세척을 통해서 즉각 비운다. 과량복용 30분 이내에 위세척을 하고 비위관을 통해 활성탄을 과량복용한 용량의 5배 이상의 용량으로 투여하면 흡수를 저해시킬 수 있다. 디아제팜 정맥투여는 클로로퀸 심독성 회복에 유익하다는 보고가 있으므로 투여를 고려해야 한다.

경련시 산소결핍증이 나타나면 산소 공급 및 인공호흡을 실시한다. 속 현상은 중앙정맥압을 모니터링하면서 적절한 약물을 투여하면 예방되고 드물게 도파민 투여로 예방된다. 필요시 호흡 보조기와 속 처치를 실시한다.

급성기에서 회복한 환자나 무증상인 환자는 적어도 6시간동안 계속 관찰해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

○ 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

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

제출자료	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
제출범위	○	○	○	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	○	○	

-의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표1] 주4.에 따른 이미 허가된 용법용량 범위내에서 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 정제에 해당하여, 비교용출시험 면제여부 : 자료로 4, 5 및 6의 자료를 같음
 -의약품등의 안전에 관한 규칙 제4조 제1항 제2호 가목에 따른 공정서 수재품목으로 기준 및 시험방법에 관한 자료 면제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 자료제출의약품에 대한 품목허가 신청 건(함량고저, 저함량 제제 개발)으로 신청품목과 고함량 제제(400 mg)의 비교용출시험자료를 근거로 신청하였으며, 의약품동등성시험자료 검토결과 적합함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 등록정300mg은 히드록시클로로퀸황산염 300mg 제제로서 1일 1회 1정 복용을 목표로 개발하였음.
- 이미 허가된 용법용량이 '류마티스관절염, 유년성 류마티스 관절염, 원판성 및 전신홍반루푸스, 광과민성 피부 질환'에 성인의 경우 초기용량은 1일 200~400mg을 투여하고 유지용량은 최소유효량으로서 설정하되 6.5mg/kg/day을 초과할 수 없으며, '말라리아 예방·치료'에는 1회 400~800mg씩 투여가 가능하도록 되어 있어, 개발용량은 이미 허가된 용법용량 범위내에 해당함.

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

- 해당없음(공정서 수재품목)
- 주성분 : 히드록시클로로퀸황산염(USP)
- 완제 의약품 : USP 'Hydroxychloroquine Sulfate Tablets'항에 의함
- 근거 : 의약품등의 안전에 관한 규칙[총리령 제1098호, 2014.10.10.] 제4조 제1항 제2호 가목

3. 안정성에 관한 자료

- 의약품등의 안정성시험기준 [별표1] 브레케팅 디자인
- 심사자의견 : 300 mg 정제의 원료약품 및 그 분량은 전반적으로 기허가 품목 중 100, 200 mg 품목과 비열적으로 동일하고 400 mg 정제와는 C수준의 차이를 가지고 있음. C수준의 차이와 관련하여 4가지 용출액에서 비교용출시험결과 적합하므로 300 mg 정제는 동 회사의 기허가 품목(등록정 100, 200, 400 mg 정제)과 비열적으로 유사한 경우로 브레케팅디자인 적용가능

4. 독성에 관한 자료

- 기 허가 품목(등록정400밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '4. 독성에 관한 자료'를 같음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 품목(등록정400밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '5. 약리작용에 관한 자료'를 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기 허가 품목(등록정400밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '6. 임상시험성적에 관한 자료'를 같음
- 비교용출시험자료
- 자사 고함량(400mg) 제제와 원약분량 비율이 변경수준 C에 해당하여 고함량 제제와 의약품동등성시험 고시 조건에서 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음
- 심사자 검토의견: 시험약과 대조약의 비교용출시험 결과 동등성 범위 안에 있으며 용출 패턴이 기존의 자료와 유사한 경향으로 관찰되므로, 신청품목의 비교용출 시험은 적합함.