

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2013 년 1 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)드림파마, 이신희	② 문서번호	20120056326(2012.4.27)															
③ 제 품 명	캡베이서방정0.1밀리그램 (클로니딘염산염)	④ 구분	의약품, 제조, 전문(119)															
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(120.0mg) 중, 클로니딘염산염(USP) 0.10mg																	
⑥ 성 상	흰색의 양면이 불록한 원형 정제																	
⑦ 신청효능·효과	중추작용성 알파2-아드레날린성 작용제로서 ADHD 과다행동 (hyperactive) 또는 과다행동/주의결핍 복합 (combined hyperactive/inattentive) 하위유형에 대한 DSM-IV 기준을 충족시키는 6 ~ 17 세 소아 및 청소년의 주의결핍 과다행동장애 (ADHD) 치료제																	
⑧ 신청용법·용량	이 약의 용량은 환자의 반응 및 치료 요구도에 따라 개별적으로 조정되어야 한다. 투여는 취침 시 0.1 mg 정제 1정으로 시작해야 하며, 일일 투여량은 원하는 반응을 얻을 때까지 매주 0.1 mg/day씩 증가시켜 조정해야 한다. 투여량은 1일 2회 복용해야 하며, 아래에 설명된 바와 같이 오전 투여량과 취침 시 투여량이 각각 동일하거나, 취침 시에는 보다 높은 용량으로 분할하여 투여해야 한다. (표 1 참조) 표 1. 캡베이서방정 투여 가이드스 <table><tr><th>일일 총 투여량</th><th>오전 투여량</th><th>취침 시 투여량</th></tr><tr><td>0.1 mg/day</td><td></td><td>0.1 mg</td></tr><tr><td>0.2 mg/day</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td></tr><tr><td>0.3 mg/day</td><td>0.1 mg</td><td>0.2 mg</td></tr><tr><td>0.4 mg/day</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td></tr></table> * 이 약은 서방성 정제로 삼키기 전에 분쇄하거나 씹거나 쪼개서는 안 된다.			일일 총 투여량	오전 투여량	취침 시 투여량	0.1 mg/day		0.1 mg	0.2 mg/day	0.1 mg	0.1 mg	0.3 mg/day	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg/day	0.2 mg	0.2 mg
일일 총 투여량	오전 투여량	취침 시 투여량																
0.1 mg/day		0.1 mg																
0.2 mg/day	0.1 mg	0.1 mg																
0.3 mg/day	0.1 mg	0.2 mg																
0.4 mg/day	0.2 mg	0.2 mg																

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	* 약동학적 프로파일의 차이가 있으므로 mg 단위를 기준으로 다른 클로니딘 제품으로 대체조제를 해서는 안 된다. * 투여를 중단하는 경우, 감량폭이 3 ~ 7 일마다 0.1 mg 를 초과하지 않는 수준으로 투여량을 점진적으로 줄여야 한다. 0.4 mg/day (0.2 mg 1일 2회) 초과된 이 약의 용량은 ADHD에 대해 임상시험에서 평가되지 않았으므로 권장되지 않는다. 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 섭취 없이 복용이 가능하다. 이 약의 투여를 중지할 때에는, 일일 총 투여량을 3 ~ 7 일마다 최대 0.1 mg 씩 감소시켜 점진적으로 감소시켜야 한다. 이 약의 장기 사용 (5주 이상) 에 대한 효과는 임상시험에서 체계적으로 평가되지 않았다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(0-30℃), 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	새로운 효능군, 새로운 용법·용량, 새로운 제형
⑪ 약리작용기전	selective alpha2A-adrenergic receptor agonist
⑫ 국내외 사용현황	▶ 국외: · 미국: KAPVAY(clonidine hydrochloride) ER tablet 0.1mg, Shionogi Pharma Inc.
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30) 제2조제8호 [별표 1] 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 해당없음 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 켈베이스방정0.1밀리그램(클로니딘염산염), (주)드림파마

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 및 저장방법을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능·효과

6 ~ 17 세 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애 (ADHD) 치료

진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10 가이드라인에 따라 실시해야 한다.

□ 용법·용량

이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다. 이 약은 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다.

이 약의 용량은 환자의 반응 및 치료 요구도에 따라 개별적으로 조정되어야 한다.

투여는 취침 시 0.1 mg으로 시작해야 하며, 1일 용량은 원하는 반응을 얻을 때까지 매주 0.1 mg/일씩 증가시켜 조정해야 한다. 이 약은 1일 2회 복용해야 하며, 오전 투여량과 취침 시 투여량이 각각 동일하거나, 취침 시 보다 높은 용량으로 투여해야 한다(표 1 참조).

표 1. 이 약 투여 지침

일일 총 투여량	오전 투여량	취침 시 투여량
0.1 mg/일		0.1 mg
0.2 mg/일	0.1 mg	0.1 mg
0.3 mg/일	0.1 mg	0.2 mg
0.4 mg/일	0.2 mg	0.2 mg

0.4 mg/일(0.2 mg씩 1일 2회) 초과 용량은 ADHD 임상시험에서 평가되지 않았으므로 권장되지 않는다.

이 약의 투여를 중지할 때에는 3 ~ 7 일마다 최대 0.1 mg씩 감소시켜 1일 총 투여량을 점진적으로 감량해야 한다.

이 약의 장기 사용(5주 초과)에 대한 유효성은 체계적으로 평가되지 않았다. 그러므로 장기 사용의 유용성에 대해 주기적으로 재평가해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 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 환자에는 신중히 투여할 것

1) 저혈압/서맥

이 약 치료 시 용량과 관련된 혈압과 심박수 감소를 야기할 수 있다. 임상시험에서 최대 위약효과를 제거한 수축기혈압의 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 -4.0mmHg, 이 약 0.4mg/일 투여 시 -8.8mmHg이었고, 확장기혈압의 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 -4.0mmHg, 이 약 0.4mg/일 투여 시 -7.3mmHg이었다. 심박수 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 -4.0회(beats), 이 약 0.4mg/일 투여 시 -7.7회이었다.

임상시험에서 감량기 동안 최대 위약효과를 제거한 수축기혈압의 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 +3.4mmHg, 이 약 0.4mg/일 투여 시 -5.6mmHg이었고, 확장기혈압의 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 +3.3mmHg, 이 약 0.4mg/일 투여 시 -5.4mmHg이었다. 심박수 평균 변화는 이 약 0.2mg/일 투여 시 -0.6회, 이 약 0.4mg/일 투여 시 -3.0회이었다.

치료 시작 전, 용량 증가 그리고 치료를 받는 동안 주기적으로 심박수와 혈압을 측정해야 한다. 혈압과 심박수가 감소될 수 있기 때문에 저혈압, 심차단, 서맥 또는 심혈관 질환 병력이 있는 환자에서 이 약을 주의하여 사용해야 한다.

실신 병력이 있거나 저혈압, 기립성 저혈압, 서맥 또는 탈수와 같이 실신을 발생시키기 쉬운 상태의 환자를 치료할 때에는 주의를 기울여야 한다.

고혈압 치료제 또는 혈압이나 심박수를 감소시키거나 실신 위험을 증가시킬 수 있는 다른 약물을 병용투여 중인 환자에서 이 약을 주의하여 사용해야 한다.

환자에게 탈수 또는 과열(overheated) 되는 것을 피하도록 권고해야 한다.

2) 진정 및 졸립

졸립과 진정은 임상시험에서 흔히 보고된 이상반응이다.

다른 CNS 억제성 약물(예: 페노티아진, 바르비투르산염 또는 벤조디아제핀)과 함께 이 약을 사용하기 전에, 부가적인 진정효과에 대한 가능성을 고려해야 한다.

이 약의 치료에 대한 반응이 확인될 때까지 중장비 작동 또는 운전에 대해 환자에게 주의를 주어야 한다.

환자에게 알코올 섭취를 피하도록 권고해야 한다.

3) 갑작스러운 투여중지

ADHD 소아에서 이 약의 갑작스러운 투여중지를 평가한 시험은 수행되지 않았다. ADHD가 있는 소아 및 청소년에서 의사는 3 ~ 7일마다 최대 0.1 mg 씩 감소시키면서 이 약의 용량을 점진적으로 감량해야 한다. 잠재적인 금단현상 위험이 있으므로 환자에게 의사와 상의없이 이 약의 치료를 중단하지 않도록 지시해야 한다.

4) 혈관 질환, 심장전도 질환 또는 신부전

클로니딘염산염은 중증의 관상동맥 부전증, 전도 장애, 최근의 심근경색, 뇌혈관질환 또는 만성 신부전 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

3. 이상반응

1) 소아 및 청소년(6~17세)의 위약대조 임상시험에서 관찰된 이상반응

치료기간 동안 흔하게 관찰된 이상반응 (이 약 투여군에서 2% 이상이거나 위약군보다 높은 발생률)은 표 1과 같다.

표 1. 치료기간 동안 흔하게 관찰된 이상반응

이상반응	이상반응을 보고한 환자 비율 (%)		
	이 약 0.4mg/일 (N=78)	이 약 0.2mg/일 (N=76)	위약 (N=76)
졸림 ¹	31%	38%	5%
두통	19%	29%	18%
상복부 통증	13%	20%	17%
피로 ²	13%	16%	1%
상기도감염	6%	11%	4%
과민성	6%	9%	3%
인후통	6%	8%	3%
구역	8%	5%	4%
악몽	9%	3%	0
어지러움	3%	7%	5%
불면증	6%	4%	1%
정서장애	5%	4%	1%
변비	6%	1%	0
구강건조	5%	0	1%
비출혈	5%	3%	1%
체온증가	1%	5%	3%
바이러스성 위장장애	0%	7%	4%
설사	1%	4%	3%
귀통증	0	5%	1%
비인두염	3%	3%	1%
수면 이상 관련 반응	1%	3%	0
공격	1%	3%	1%
천식	1%	3%	1%
서맥	4%	0	0
야뇨증	4%	0	0
인플루엔자 유사 질환	3%	1%	1%

눈물어림(Tearfulness)	3%	1%	0
갈증	3%	1%	0
떨림	3%	1%	0
코피	0	3%	0
하기도 감염	0	3%	1%
빈뇨증	0	3%	0
야경증(Sleep Terror)	0	3%	0

1. 졸림은 졸림, 진정을 포함한다.
2. 피로는 피로 및 기면을 포함한다.

점진적 용량감량 기간 동안 흔하게 관찰된 이상반응 (이 약 투여군에서 2% 이상이거나 위약군보다 높은 발생률)은 표 2에 열거되어 있다.

표 2. 점진적 용량감량 기간 동안 흔하게 관찰된 이상반응*

이상반응	이상반응을 보고한 환자 비율 (%)		
	이 약 0.4 mg/일 (N=78)	이 약 0.2 mg/일 (N=76)	위약 (N=76)
상복부 통증	6%	0	3%
두통	2%	5%	3%
바이러스성 위장장애	5%	0	0
졸림	3%	2%	0
심박수 증가	3%	0	0
급성 중이염	0	3%	0

* 점진적 용량감량 기간 : 0.2 mg 투여군, 8주째; 0.4 mg 투여군, 6-8주째; 위약 투여군, 6-8주째

2) 투여 중지를 초래한 이상반응

이 약 투여군 13%, 위약 투여군 1%가 유해사례로 인해 투약을 중단하였다. 이 약 투여로 투여 중지를 초래한 가장 흔하게 발생한 이상반응은 졸림/진정 (5%)과 피로 (4%)였다. 투여중지를 초래한 비교적 흔히 발생된 이상반응(환자의 약 1%에서 발생)은 다음과 같다.

- 의주감(formication), 구토, QT 간격 연장, 심박수 증가, 발진

3) 실험실 검사, 활력징후와 심전도에 대한 영향

이 약은 위약대조 시험에서 실험실적 파라미터에 대해 임상적으로 중요한 영향과 관련이 없었다.

혈압 및 심박수의 평균 감소가 관찰되었다.

약물과 관련된 영향을 암시하는 ECGs 변화는 없었다.

4. 일반적 주의

- 1) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)(DSM-IV)의 진단은, 손상을 초래하는 충동적 과잉행동 또는 부주의한 증상을 포함하며, 이는 7세 이전에 나타날 수 있다. 증상은 지속적이어야 하고, 유사한 발달 과정에 있는 개개인에서 전형적으로 보여지는 것보다 심해야 하며, 임상적으로

유의한 손상을 일으켜야 하고(예: 사회적, 학문적 혹은 직업 기능 등), 2가지 혹은 그 이상의 환경에서 나타나야 한다(예: 학교(혹은 직장)와 집). 다른 정신 질환에 의한 증상이 더 많은 비율을 차지해서는 안된다. 충동적 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지 이상이 최소 6개월 이상 지속되어야 한다.: 세부적인 주의력 부족/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 청취능력 부족, 업무수행 능력 부족, 단체 부적응, 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 잦은 분실, 주의 산만, 건망증. 충동적 과잉행동 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지가 최소 6개월 이상 지속되어야 한다.: 조바심/부주의한 실수, 자리를 벗어나, 부적절한 질주/기어오름, 조용하게 행동하는데 어려움, “끊임없이 활동함”, 말수가 과도하게 많음, 엉겁결에 대답함, 차례를 기다리지 못함, 잦은 참견. 복합적 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의 기준에 모두 부합해야 한다.

- 2) 특별히 진단적으로 고려해야 할 사항 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렷한 병인은 알려져 있지 않고, 단일 진단 방법도 없다. 적절한 진단을 위해서는 의학적 뿐만 아니라 특별한 정신학적, 교육적 및 사회적 자료가 필요 하다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다. 진단은 환자의 완전한 기록과 평가에 기반해야 하며, DSM-IV 기준에서 요구되는 점수를 만족하는 것만으로 진단되어서는 안된다.
- 3) 심화 치료 프로그램의 필요성 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지하고 있으며, 이 증후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 소아와 청소년에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자의 증상이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.

5. 상호작용

소아에서 이 약의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 다음은 클로니딘의 다른 경구 속방성 제제에서 보고되었다.

1) CNS 억제제와의 상호작용

클로니딘은 알코올, 바르비투르산염 또는 기타 진정약물의 CNS 억제 효과를 증가시킬 수 있다.

2) 삼환계 항우울제와의 상호작용

환자가 클로니딘염산염을 투여 받으면서 삼환계 항우울제를 복용 중인 경우, 클로니딘의 저혈압 효과가 감소될 수 있다.

3) 동방결절 기능 또는 방실결절 전도에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물과의 상호작용
서맥 및 방실차단과 같은 부가적인 효과에 대한 가능성으로 인해, 동방결절 기능 또는 방실결절 전도에 영향을 미치는 것으로 알려진 제제 (예 : 디기탈리스, 칼슘채널 차단제, 베타차단제) 와 병용하여 클로니딘을 투여 받는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

4) 고혈압 치료제

부가적인 약력학적 효과 (예 : 저혈압, 실신)에 대한 가능성이 있으므로 고혈압 치료제와 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 적절하고 잘 조절된 임상 연구는 수행되지 않았다. 동물 생식시험을 통해 항상 인간 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로, 명백하게 필요한 경우가 아니라면 임신 중 사용해서는 안 된다.

2) 수유부

클로니딘염산염이 모유로 분비되므로, 이 약을 수유부에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 6세 미만의 ADHD 소아 환자에서 연구되지 않았다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

소아에 대한 클로니딘의 약동학 연구에서 신장장애 영향은 평가되지 않았다. 이 약의 개시 용량은 신기능 손상 정도에 근거해야 한다. 저혈압 및 서맥에 대해 주의깊게 모니터링해야 하며, 보다 높은 용량으로 신중하게 적정해야 한다. 최소량의 클로니딘만이 통상적인 혈액투석에서 제거되므로, 투석 후 추가적으로 이 약을 제공할 필요가 없다.

9. 성인에 대한 투여

이 약은 ADHD 성인 환자에서 연구되지 않았다.

10. 약물 남용 및 의존성

이 약은 남용 또는 의존 가능성에 대해 알려지지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

클로니딘의 과량투여 시 고혈압이 초기에 발생할 수 있고, 이후 저혈압, 서맥, 호흡억제, 저체온증, 졸음, 반사작용 감소 또는 부재, 쇄약, 과민성 및 축동이 발생할 수 있다. CNS 억제 빈도는 성인보다 소아에서 높을 수 있다.

다량을 과량투여하면 가역적인 심장전도장애 또는 리듬장애, 무호흡, 혼수 및 발작이 발생할 수 있다.

과량투여의 증후 및 증상은 일반적으로 노출 후 30분에서 2시간 이내에 발생한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 햇빛을 차단하기 위해 본 포장에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

1) 임상 약리

(1) 작용기전

클로니딘은 뇌에서 알파2-아드레날린성 수용체를 자극한다. 클로니딘은 중추신경계 (CNS) 흥분제가 아니며, ADHD 작용기전은 알려져 있지 않다.

(2) 약력학

클로니딘은 고혈압 치료제로 알려져 있다. 뇌간에서 알파2-아드레날린성 수용체를 자극함으로써, 중추신경계에서 교감신경 유출을 감소시키며 말초혈관 저항성, 신혈관 저항성, 심박수 및 혈압을 감소시킨다.

(3) 약동학

① 성인에서 단회투여 약동학

속방성 클로니딘염산염과 이 약은 약동학 특성에 차이가 있다. mg/mg 단위를 기준으로 용량전환 시 노출량에 차이가 발생할 것이다. 임상시험에서 속방성 클로니딘염산염과 비교 시 이 약의 C_{max}는 50% 낮았다.

속방성 제제를 경구투여한 후, 혈장 클로니딘 농도는 약 3 ~ 5시간 후에 최고값을 나타내며 혈장 반감기는 12 ~ 16 시간이다. 반감기는 중증의 신장에 환자에서 최대 41시간까지 증가한다. 경구투여 후, 흡수된 용량의 약 40 ~ 60%가 24시간 이내에 미변화체로 소변에서 회수된다. 흡수된 용량의 약 50%는 간에서 대사된다. 비록 이 약으로 신장에 영향 및 배설에 대한 연구가 수행되지는 않았으나, 속방성 제제의 결과와 유사할 가능성이 있다.

이 약의 약동학 프로파일은 클로니딘을 3회 투여받은 건강한 성인 피험자 15명에 대한 공개, 3-기간, 무작위배정, 교차 임상시험에서 평가되었다 (공복상태에서 이 약 0.1 mg, 고지방식사 후 이 약 0.1 mg, 공복상태에서 클로니딘 속방성 제제 0.1 mg).

3개 군에서 얻은 평균 농도-시간 데이터는 표 3과 같다. 이 약 투여 후, 최대 클로니딘 농도는 속방성 제제 최대 농도의 약 50%였고 속방성 제제와 비교 시 대략 5시간 후에 나타났다. 두 제제간 유사한 소실 반감기가 관찰되었고, 이 약 투여 후 총 전신 생체이용률은 속방성 제제 투여 후 확인된 값의 약 89%였다.

식사는 혈장 농도, 생체이용률 또는 소실 반감기에 영향을 미치지 않았다.

표 3. 건강한 성인에서의 클로니딘 약동학 파라미터

파라미터	속방성 제제 공복 투여군 n=15		이 약 식후 투여군 n=15		이 약 공복 투여군 n=14	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C _{max} (pg/mL)	443	59.6	235	34.7	258	33.3
AUC _{inf}	7313	1812	6505	1728	6729	1650

(hr*pg/mL)						
hT _{max} (hr)	2.07	0.5	6.80	3.61	6.50	1.23
T _{1/2} (hr)	12.57	3.11	12.67	3.76	12.65	3.56

② 소아 및 청소년에서 다회투여 약동학

ADHD가 있는 소아 및 청소년 (0.1 mg씩 1일 2회 및 0.2 mg씩 1일 2회)에서 혈장 클로니딘 농도는 mg/kg 단위 기준으로 볼 때 보다 높은 용량을 투여 받은 소아 및 청소년에서 고혈압이 있는 성인보다 높다. 소아 및 청소년에서 체중 정규화 청소율 (CL/F)은 고혈압이 있는 성인에서 관찰된 CL/F보다 높았다. 혈장에서 클로니딘 농도는 0.2 ~ 0.4 mg/일의 용량 범위에서 투여량 증가에 따라 증가되었다. 클로니딘 CL/F는 0.2 ~ 0.4 mg/일의 용량 범위에서 투여된 용량과 관계없었다. 클로니딘 CL/F는 6 ~ 17세의 범위에서 연령 증가에 따라 약간 감소되는 것으로 나타났고 여성은 남성보다 CL/F가 23% 낮았다. “진정작용 유사” 이상반응(졸림 및 피로) 발생률은 용량적정 시험에서의 용량 범위 내에서 클로니딘 용량 또는 농도와 관계없는 것으로 나타났다.

2) 임상시험

ADHD 치료에서 이 약의 유효성은 ADHD 과다행동 또는 과다행동/주의결핍 복합 하위유형의 DSM-IV 기준을 충족시키는 6 ~ 17세의 소아 환자를 대상으로 수행된 위약대조 임상시험에서 확인되었다. ADHD의 증후 및 증상은 과다행동/강박행동 및 주의결핍 하위척도를 포함하는 ADHD 평가척도-IV 부모 버전(ADHD Rating Scale-IV-Parent Version ; ADHDRS-IV)의 총점을 사용하여 평가하였다.

6 ~ 17 세의 소아 및 청소년 (N=236) 을 대상으로 한 8주간의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 고정용량 시험이 수행되었다(5주째 일차 유효성 평가). 환자는 다음의 3개군 중 하나에 무작위로 배정되었다 : 이 약 0.2 mg/일 (N=78), 이 약 0.4 mg/일 (N=80) 또는 위약 (N=78). 이 약 투여는 0.1 mg/일에서 시작하였고 0.1 mg/주 씩 증량하여 해당 용량까지 적정하였다. 투여 마지막 주에 0.1 mg/일로 용량을 점진적으로 감소시키기 전에 최소 2주 동안 용량을 유지시켰다. 2개 용량 모두에서, ADHD 증상의 개선정도를 5주 째 ADHDRS-IV 총점으로 측정하였을 때 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 우수하였다.

3) 비임상 독성시험

(1) 발암성, 변이원성 및 수태능 손상

① 발암성

클로니딘염산염은 최대 1620 (랫드 수컷), 2040 (랫드 암컷) 또는 2500 (마우스) mcg/kg/일의 용량으로 랫드 (최대 132주) 또는 마우스 (최대 78주)의 식사에 투여하였을 때 발암성이 없었다. 이는 mg/m² 단위를 기준으로 인간의 최대권장용량 (MRHD) 인 0.4 mg/일의 각각 20, 25, 15배에 해당된다.

② 변이원성

Ames 복귀돌연변이 시험 또는 마우스 소핵시험에서 유전독성에 대한 증거가 없었다.

③ 수태능 손상

수컷 또는 암컷 랫드의 수태능은 150 mcg/kg/일 (mg/m² 단위를 기준으로 MRDHD의 대략 3배)의 고용량의 클로니딘염산염에 의해 영향을 받지 않았다. 개별 실험에서, 암컷 랫드의 수태능은 500 및 2000 mcg/kg/일 (mg/m² 단위를 기준으로 MRHD의 10배 및 40배)의 용량 수준에서는 반대의 영향이 나타났다.

(2) 안독성

경구 클로니딘염산염에 대한 여러 연구에서, 자연발생적 망막 퇴행의 발생률 및 중증도의 용량 의존적 증가가 6개월 이상 투여 받은 알비노 랫드에서 확인되었다. 개와 원숭이의 조직 분포 시험에서 맥락막에서의 클로니딘의 농도가 확인되었다. 아미트립틸린과 병용할 경우, 랫드에 클로니딘염산염 투여 후 5일 이내에 각막 병변을 발생하였다.

랫드에서 확인된 망막 퇴행과 관련하여, 908명의 성인 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 클로니딘 투여 시작 전 그리고 시작 후 주기적으로 안검사를 수행하였다. 908명 중 353명의 환자에서는 24개월 이상의 기간 동안 안검사를 수행하였다. 몇몇 안구 건조 증례를 제외하고, 약물과 관련된 비정상적인 안과적 발견은 기록되지 않았고, 망막전위도 및 황반 눈부심검사와 같은 특수한 검사 결과에 따르면 망막 기능에 변화가 없었다.

(3) 최기형성

최대 80 mcg/kg/일 (mg/m² 단위를 기준으로 인간의 최대경구권장일일용량 [MRHD]인 0.4 mg/day의 약 3배)의 용량으로 배태자 기관형성기간 동안 임신한 토끼에게 클로니딘염산염을 경구투여하였을 때 최기형성 또는 배아독성 가능성은 나타나지 않았다.

그러나 임신한 랫드에 15 mcg/kg/일 (mg/m² 단위를 기준으로 MRHD의 1/3)의 저용량을 교미 2개월 전부터 임신기간 동안 계속해서 투여한 시험에서는 흡수(resorption) 증가와 관련이 있었다. 흡수 증가는 모체 투여를 임신6-15일째로 제한하였을 때 동일한 용량 수준 또는 보다 높은 용량에서 (최대 MRHD의 3배) 투여와 관련이 없었다. 랫드와 마우스에 임신기간 1-14일째에 투여하였을 때 500 mcg/kg/일 (각각 랫드와 마우스에서 MRHD의 10배와 5배) 이상의 용량에서 흡수 증가가 관찰되었다. 500 mcg/kg/일은 이 시험에서 사용된 최저용량이었다.

(4) 발육기 동물을 이용한 독성시험

mg/m² 단위를 기준으로 인간의 최대권장용량 (MRHD)인 0.4 mg/일의 대략 3배에 해당되는 300mcg/kg/일의 용량으로 생후 21일부터 성체에 이르기까지 유년기 랫드에 클로니딘염산염을 경구투여한 시험이 수행되었다. 최고용량이 투여된 수컷에서 경미한 포피 분리 지연이 관찰되었으나(MRHD와 대략적으로 동등한 수준인 100 mcg/kg/일 투여 시 영향이 없었다), 수태능 또는 성적 또는 신경행동발달의 다른 척도에 대해 약물 영향은 없었다.

□ 저장방법

차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30) 제2조제8호 [별표1] 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4					5 ¹⁾				6		7	8	비 고	
			가							나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)															
제출자료	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	△	○	△	△	X	○	X	○	○	
	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	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	○	○	
면제사유	1) 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제7조제5호나목에 따라 임상시험결과로 같음 가능																																		

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) - 해당 없음
- 안정성에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료 - 해당 없음
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 독성에 관한 자료
 - 반복투여독성시험자료
 - 생식발생독성시험자료
- 약리작용에 관한 자료
 - 효력시험자료
 - 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 임상시험자료집
 - 약동학(PK) 시험 보고서
 - 유효성과 안전성 시험 보고서
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 클로니딘염산염(USP)의 경구 서방성 제제로 미국 허가사항을 근거로 ADHD 적응증 신청함

1.2. 약리작용기전

- alpha2-adrenergic receptor agonist

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료 :

- 장기보존시험: 25℃/60% RH, 24개월
- 가속시험: 40℃/75% RH, 6개월

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

1) 설치류 발육기독성시험

- Ten-week oral GLP toxicity study of Clonidine HCl in juvenile rats with a four-week recovery period

라. 생식발생독성시험자료

1) 유년기 랫드에 대한 수태능 및 초기배 발생시험

- Fertility and early embryonic development study in rats given clonidine HCl from 3 to 13 weeks of age

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

- 1) Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK (1975). Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. Brain Res; 92: 291-306
- 2) Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM (1999). A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 38:155-59
- 3) Connor DF, Barkley RA, Davis HT (2000). A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. Clin Pediatr (Phila), 39(1):15-25
- 4) Fankhauser M, Karumanchi V, German M, Yates A, Karumanchi S (1992), A double-blind placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. J Clin Psychiatry 53 : 77-82
- 5) Hunt RD (1987), Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate : an open pilot study in ADD-H. Psychopharmacol Bull 23: 111-114
- 6) Hunt RD, et al. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. J Am Acad Child Psychiatry,

1985;24:617-629.

- 7) Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL (1992), Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 322-327
- 8) Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, et al (1991). Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 324-328.
- 9) Schvehla TJ, Mandoki MW, Sumner GS (1994), Clonidine therapy for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder : preliminary findings in a children's inpatient unit. *South Med J* 87: 692-695
- 10) Singer HS et al (1995). The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*, 95:74-80.
- 11) Steingard R, Goldberg M, Lee D, DeMaso DR (1994), Adjunctive clonazepam treatment of tic symptoms in children with comorbid tic disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 394-399
- 12) Connor DF, Barkley RA, Davis HT(2000). A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)*, 39(1):15-25.
- 13) TACT Study, Tourette Syndrome Study Group (2002), *Neurology*. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Tourette's Syndrome Study Group*. 58(4):527-36.
- 14) Clonidine in ADHD Trial (CAT Study, Palumbo et al., 2008), Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 47(2):180-8.

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) Lowenthal DT(1980). Pharmacokinetics of clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2:Suppl1: S29-37

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 중추작용성 알파2-아드레날린성 작용제로서 ADHD 과다행동 (hyperactive) 또는 과다행동/주의결핍 복합 (combined hyperactive/inattentive) 하위유형에 대한 DSM-IV 기준을 충족시키는 6 ~ 17 세 소아 및 청소년의 주의결핍 과다행동장애 (ADHD) 치료제
- 신청 용법·용량 :
이 약의 용량은 환자의 반응 및 치료 요구도에 따라 개별적으로 조정되어야 한다.

투여는 취침 시 0.1 mg 정제 1정으로 시작해야 하며, 일일 투여량은 원하는 반응을 얻을 때까지 매주 0.1 mg/day씩 증가시켜 조정해야 한다. 투여량은 1일 2회 복용해야 하며, 아래에 설명된 바와 같이 오전 투여량과 취침 시 투여량이 각각 동일하거나, 취침 시에는 보다 높은 용량으로 분할하여 투여해야 한다. (표 1 참조)

표 1. 캅베이서방정 투여 가이드스

일일 총 투여량	오전 투여량	취침 시 투여량
0.1 mg/day		0.1 mg
0.2 mg/day	0.1 mg	0.1 mg
0.3 mg/day	0.1 mg	0.2 mg
0.4 mg/day	0.2 mg	0.2 mg

- * 이 약은 서방성 정제로 삼키기 전에 분쇄하거나 씹거나 쪼개서는 안 된다.
- * 약동학적 프로파일의 차이가 있으므로 mg 단위를 기준으로 다른 클로니딘 제품으로 대체조제를 해서는 안 된다.
- * 투여를 중단하는 경우, 감량폭이 3 ~ 7 일마다 0.1 mg 를 초과하지 않는 수준으로 투여량을 점진적으로 줄여야 한다.

0.4 mg/day (0.2 mg 1일 2회) 초과된 이 약의 용량은 ADHD에 대해 임상시험에서 평가되지 않았으므로 권장되지 않는다.

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 섭취 없이 복용이 가능하다.

이 약의 투여를 중지할 때에는, 일일 총 투여량을 3 ~ 7 일마다 최대 0.1 mg 씩 감소시켜 점진적으로 감소시켜야 한다.

이 약의 장기 사용 (5주 이상) 에 대한 효과는 임상시험에서 체계적으로 평가되지 않았다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

•임상시험성적자료 : 총 4건 (1상 2건, 2상 1건, 3상 2건)

- 1) CLON-101(1상): Single dose pharmacokinetics of clonidine following administration of CLONICEL® (clonidine HCl sustained release) under fasted and fed conditions and of CATAPRES (clonidine immediate release) under fasted condition in healthy volunteers
- 2) CLON-201(2상): A double-blind, dose-ranging study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clonidine following administration of CLONICEL® (clonidine HCl sustained release) in patients with mild to moderate essential hypertension
- 3) CLON-301(3상): A phase III, dose response evaluation of the efficacy and safety of CLONICEL® (clonidine HCl sustained release) vs. placebo in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
- 4) CLON-303(3상): An open-label, chronic exposure evaluation of the safety of CLONICEL® (clonidine HCl sustained release) in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

【표1】 Efficacy : 소아 및 청소년(6~17세) ADHD 임상시험

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 유효성)	결과
3상	CLON-301	다기관 무작위 이중맹검 고정용량	6-17세 ADHD 환자 236명 - 캠페이서방정 0.2mg/일: 78명	캠페이서방정 0.2mg/일 캠페이서방정 0.4mg/일 위약	8주	5주째 ADHDRS-IV(A DHD Rating Scale-IV-Parent	두 용량 모두 위약 대비 통계적 유의성 입증

		위약대조	- 캅베이서방정 0.4mg/일: 80명 - 위약: 78명	- 0.1mg/일씩 적정하여 증량 및 감량		version) 총점 변화	
--	--	------	--	---	--	----------------	--

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- US FDA PI(product information)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 캅베이서방정 vs 스트라테라캡슐

9. 기타

- 미국 자료제출증명서 제출(2012.1.31)