# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2025-05-30 | 접수번호 | 20250048358 |
| 신청구분 | | 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 대원제약(주) | | |
| 제 품 명 | | 코대원플러스정 | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | ·디히드로코데인타르타르산염 ([redacted])<br>·구아이페네신 ([redacted])<br>·dl-메틸에페드린염산염 ([redacted])<br>·클로르페니라민말레산염 ([redacted])<br>·펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) ([redacted])<br>(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.) | | |
| 제조/수입 품목 | | ■ 제조 □ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 필름코팅정 / 1정 (350밀리그램) 중<br>디히드로코데인타르타르산염 5.0밀리그램,<br>구아이페네신 50.0밀리그램,<br>dl-메틸에페드린염산염 17.5밀리그램,<br>클로르페니라민말레산염 1.5밀리그램,<br>펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 10.0밀리그램 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2025.09.28. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 제조원 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | 없음 | | |
| 허가부서 | | 마약정책과 | 허가담당자 | 김윤경 심사원, 이겨레 사무관, 정현철 과장 |
| 심사부서 | | 종양항생약품과<br>첨단의약품품질심사과<br>사전상담과<br>의약품안전평가과 | 심사담당자 | (안유) 구민지 주무관, 송현 연구관, 안미령 과장<br>(기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장<br>(통계) 이민규 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장<br>(RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 |
| GMP*<br>평가부서 | | 해당 없음 | GMP<br>담당자 | 해당 없음 |

* 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

| |
|---|
| 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 이 약은 성인 1회 2정, 1일 3회 식후 경구 투여한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 경고<br>중증의 호흡 억제 위험이 증가할 수 있으니 18세 미만의 비만, 폐색성 수면 무호흡증후군 또는 중증 폐 질환을 가진 환자에게 투여를 피한다.<br><br>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.<br>1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자<br>2) MAO억제제(항우울제, 정신병치료제, 감정조절제, 항파킨슨제 등)를 복용하고 있거나 복용을 중단한 후 2주 이내의 환자<br>3) 12세 미만의 소아('소아에 대한 투여'항 참조)<br>4) 임부 및 수유부<br>5) 녹내장 환자(항콜린 작용에 의해 안압이 상승되어 녹내장이 악화될 수 있다)<br>6) 전립선비대 등 하부요로폐색성 질환 환자<br>7) 출혈경향의 증가 환자, 응고억제제 복용환자<br>8) 중증의 간질환 및 신질환 환자<br><br>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.<br>1) 본인, 양친 또는 형제 등이 두드러기, 접촉피부염, 알레르기비염, 편두통, 음식물알레르기 등을 일으키기 쉬운 체질을 갖고 있는 사람<br>2) 지금까지 약에 의해 알레르기 증상(예, 발열, 발진, 관절통, 가려움 등)을 일으킨 적이 있는 사람<br>3) 간장애, 신장애, 갑상샘질환, 당뇨병 등이 있는 사람, 허약자 또는 고열이 있는 사람<br>4) 순환기계 질환, 고혈압등 심혈관계 질환 환자 또는 고령자<br>5) 안압상승 또는 배뇨장애 환자 |

6) 다음과 같은 기침이 있는 사람
흡연, 천식, 만성 기관지염, 폐기종, 기관지확장증, 과도한 가래가 동반되는 기침, 1주 이상 지속 또는 재발되는 기침, 만성 기침, 발열·발진이나 지속적인 두통이 동반되는 기침
7) 협착성소화성궤양 또는 유문십이지장 폐색 환자(클로르페니라민의 항콜린 작용에 의해 평활근의 운동억제, 긴장저하가 일어나 증상이 악화될 수 있다.)
8) 뇌전증 환자

4. 이상반응
1) 임상시험
이 약에 대한 안전성을 19세 이상의 무작위배정된 급성기관지염 환자 272명을 대상으로 활성대조약(대조군1: 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제, 대조군2: 펠라고니움시도이데스11%건조엑스(5.5~6.6→1) 정제)을 대조로 하여 임상시험에서 평가하였다. 7일의 치료기간 동안 이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응은 피로, 인플루엔자가 각 1.11%(1/90명)이었다. 다음 표1는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체투여군에서 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.
표1. 이 약 급성 기관지염 환자 대상 임상시험 중 발생한 이상반응

| 표1. 이 약 급성 기관지염 환자 대상 임상시험 중 발생한 이상반응 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 기관 | 이 약 투여군<br>(N = 90)<br>N(%) | 대조군1<br>(N = 91)<br>N(%) | 대조군2<br>(N = 91)<br>N(%) | 전체투여군<br>(N = 272)<br>N(%) |
| 각종 위장관 장애 | | | | |
| 설사 | 0(0) | 0(0) | 1(1.10) | 1(0.37) |
| 입 건조 | 0(0) | 1(1.10) | 0(0) | 1(0.37) |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | | | | |
| 무력증 | 0(0) | 0(0) | 1(1.10) | 1(0.37) |
| 피로 | 1(1.11) | 0(0) | 0(0) | 1(0.37) |
| 감염 및 기생충 감염 | | | | |
| 인플루엔자 | 1(1.11) | 0(0) | 0(0) | 1(0.37) |
| 호흡기 세포 융합 바이러스 감염 | 0(0) | 1(1.10) | 0(0) | 1(0.37) |
| 임상검사 | | | | |
| 알라닌 아미노 전이 효소 증가 | 0(0) | 1(1.10) | 0(0) | 1(0.37) |
| 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 | 0(0) | 1(1.10) | 0(0) | 1(0.37) |

2) 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제
① 쇼크 : 청색증, 호흡곤란, 흉부불쾌감, 혈압저하 등
② 과민반응 : 발진, 발적, 가려움, 광민감반응, 박탈피부염, 두드러기, 단일수축, 근허약, 협조불능
③ 소화기계 : 구역, 구토, 변비, 식욕부진, 구갈(지속적이거나 심한), 가슴쓰림, 소화불량, 복통, 설사, 위부불쾌감

④ 정신신경계 : 어지럼, 불안, 떨림, 불면, 졸음, 진정, 신경과민, 두통, 초조감, 복시, 이명, 전정장애, 이상황홀감, 정서불안, 히스테리, 진전, 신경염, 협조이상, 감각이상, 흐린시력, 집중력감소, 권태감, 경련, 착란
⑤ 비뇨기계 : 배뇨곤란, 빈뇨, 요폐, 요저류
⑥ 순환기계 : 저혈압, 심계항진, 빈맥, 부정맥, 기외수축, 간염, 황달
⑦ 호흡기계 : 코 또는 기도의 건조, 기관분비액의 점성화, 천명, 코막힘
⑧ 혈액계 : 용혈성빈혈, 혈소판감소, 재생불량성빈혈, 무과립구증
⑨ 기타 : 오한, 발한이상, 흉통, 피로감, 월경이상
3) 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제
① 때때로 위통, 속쓰림, 구역, 설사와 같은 위장장애가 발생할 수 있다.
② 드물게 가벼운 잇몸출혈 또는 비출혈이 발생할 수 있다.
③ 드물게 발진, 두드러기, 피부 및 점막의 가려움 등의 과민반응이 발생할 수 있다.
④ 매우 드물게 안면부종, 호흡곤란, 혈압강하와 같은 중증의 과민반응이 발생할 수 있다.
⑤ 때때로 간수치 증가가 발생할 수 있고, 일부 환자에서 염증 관련 간질환을 나타내기도 하였다.
⑥ 혈소판수치 감소가 발생하였다. 그러나 이것은 기저질환에 의해 야기된 것일 수 있다.
⑦ 시판 후 조사 결과
동일 성분의 액제 및 시럽제에 대한 국내 시판 후 조사 결과는 다음과 같다.
국내에서 시판 후 조사기간 동안 641명을 대상으로 실시한 안전성 평가 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.47%(3명/641명, 3건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 없었다. 보고된 유해사례 중 중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.
⑧ 약물유해반응 보고사례
외국에서 이 약의 복용과 관련하여 간손상과 간염사례가 보고되고 있다. 이러한 사례들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 발생빈도는 도출되지 않았다.

5. 일반적 주의
1) 복용하는 동안 졸음이 오는 경우가 있으므로 자동차 운전 또는 기계류의 운전 조작을 피한다.
2) 과량투여 하거나 장기연용하지 않는다.
3) 이 약의 복용과 관련하여 간손상 징후(황달, 짙은 색 소변, 심한 상복부 통증, 식욕감퇴)가 나타나는 경우 즉시 복용을 중지한다.
4) 발열이 수일간 지속되거나 호흡곤란, 혈담 등의 상태가 호전되지 않을 경우 즉시 의사와 상의한다.
5) 누워있는 자세에서는 복용하지 않는다.

6. 상호작용
1) 이 약의 주성분인 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민

말레산염, 구아이페네신 복합정제와 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제의 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
2) 다른약물들과 본제의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.
3) 각 단일제의 허가사항을 참고하였을 때 약물상호작용에 대한 정보는 아래와 같다.
• 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제
① 다음 약들과 병용투여하지 않는다: 다른 진해거담제, 감기약, 항히스타민제, 진정제 등
② 알코올, 중추신경억제제 병용 시 졸음을 유발할 수 있다.
③ 클로르페니라민은 페니토인대사를 억제하여 페니토인 독성을 유발할 수 있다.
• 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제
현재까지 상호작용이 보고된 바 없다. 이 약이 응고인자에 영향을 미칠 수 있기 때문에 Phenprocoumon, Wafarin과 같은 쿠마린계와의 병용투여시 응고저해 증강효과를 배제할 수 없다. 건강한 피험자들을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 페녹시메틸페니실린(penicillin V) 간의 상호작용이 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.
2) 이 약이 유즙 분비를 억제하고 모유로 이행될 수 있으므로 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
1) 이 약은 19세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
2) 소아에 과량 투여하면 환각, 흥분, 경련, 사망을 일으킬 수 있으므로 특히 주의한다.
3) 중증 호흡억제가 나타날 수 있으니 12세 미만 소아에게 투여하지 말아야한다(12세 미만 소아는 호흡억제 감수성이 크다. 12세 미만 소아에서 사망을 포함하는 중증 호흡억제 위험이 크다는 국외보고가 있다.).

9. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여해야 한다.

10. 임상검사치에의 영향
1) 구아이페네신은 요중 5-히드록시인돌아세테이트(5-HIAA)의 정량치를 증가시킨다(카르티노이드 검사), 5-HIAA를 1-니트로소-2-나프톨로 발색시켜 530 nm에서 정량할 경우, 정량치를 증가시킨다(검사전 적어도 24시간전에 이 약 투여를 중지하거나 또는 5-HIAA를 에틸아세테이트로 추출하여 TLC 전개하고, Ehrlich시약으로 발색·정량하는 것을 피한다).
2) 구아이페네신은 요중 바닐린만델산(Vanillinmandelic Acid : VMA)의 정량치를 증가시킨다(크롬친화세포종의 검사).

3) 구아이페네신은 Gitlow 정색반응을 할 경우에 적자색이 아닌 적색이 생긴다(이 색은 아밀알코올로 추출하면, 최종 측정에는 영향을 미치지 않는다).

11. 과량투여시의 처치
클로르페니라민의 치사량은 체중 kg당 25 ~ 50 mg이다. 증상으로는 진정, 중추신경계 비정상적 자극, 중독성 정신병, 경련, 무호흡, 정신착란, 항콜린 효과, 실조증, 부정맥을 비롯한 심혈관계 허탈증 등이 나타날 수 있으며 이 때에는 토근시럽을 이용해 구토를 유발시키거나 위세척을 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 장소에 보관한다.
2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
① 약동학적 정보
총 42명의 건강한 남성 대상자에서 이 약(시험군), 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제 단독투여(대조군1) 및 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제와 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제의 병용 투여(대조군2) 시의 안전성과 약동학적 특성에 대해 평가하기 위해 공개, 무작위배정, 공복, 경구 투여, 3원-교차시험의 형태로 임상시험을 수행하였으며 총 38명의 대상자가 완료하였다.
약동학적 특성의 경우 대조군1에 대한 대조군2의 투여를 비교한 결과 각 성분의 Cmax 및 AUCt에 대한 기하평균비와 90% 신뢰구간은 디히드로코데인 1.0274[0.9444 – 1.1177], 1.0098[0.9790 – 1.0415], dl-메틸에페드린 1.0300[0.9729 – 1.0904], 1.0022[0.9686 – 1.0370], 클로르페니라민 1.0488[1.0087 – 1.0906], 1.0150[0.9905 – 1.0400], 구아이페네신 1.0088[0.8730 – 1.1657], 0.9511[0.8928 – 1.0131]로 체내 노출에서 동등한 점을 통해 약물상호작용이 없다는 것이 확인되었다.
이 약(시험군)과 대조군2 간 비교 결과 혈중 디히드로코데인, dl-메틸에페드린, 클로르페니라민, 구아이페네신에 대한 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
② 치료적 확증 임상시험
(1) 총 273명의 급성 기관지염 환자를 무작위배정하여 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조, 우월성 임상시험을 실시하여 7일동안 이 약을 시험약, 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제(대조군1) 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제(대조군2)을 활성대조약으로

경구투여하였다.
기저치 수치(연속형 변수)를 공변량으로 포함한 공분산분석으로 분석하였을 때 일차 유효성 평가 결과는 하기의 표와 같았으며 이 약 투여군이 대조군1, 대조군2에 비해 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p = 0.0011, p = 0.0021).
[기저치에서의 평균 BSS를 공변량으로 보정한 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량(이 약 투여군 vs 대조군1)]

| 측정값(FAS군) | 이 약 투여군(N=90) | 대조군1(N=91) |
|---|---|---|
| 최소제곱평균 | -3.42±0.16 | -2.65±0.16 |
| 최소제곱평균 변화량 | -0.77±0.23 | |
| 95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량) | [-1.23, -0.31] | |
| p 값 | 0.0011 | |

[기저치에서의 평균 BSS를 공변량으로 보정한 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량(이 약 투여군 vs 대조군2)]

| 측정값(FAS군) | 이 약 투여군(N=90) | 대조군2(N=90) |
|---|---|---|
| 최소제곱평균 | -3.43±0.17 | -2.69±0.17 |
| 최소제곱평균 변화량 | -0.74±0.24 | |
| 95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량) | [-1.21, -0.27] | |
| p 값 | 0.0021 | |

2) 독성시험 정보
랫드에서 4주 반복투여독성시험 및 2주 회복시험(독성동태시험 포함) 결과 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 구아이페네신 복합정제 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 정제를 혼합하여 투여하였을 때 독성학적으로 유의할만한 상승작용이나 새로운 독성은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1-30℃)보관
- 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조, 대원제약(주), 대한민국, 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 24

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

○ 주성분명: 디히드로코데인타르타르산염

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 구아이페네신

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: dl-메틸에페드린염산염

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 클로르페니라민말레산염

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

## 1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)**

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것. <붙임 2 참조>
2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

   *「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2제1항제1호

## 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약

- 적용 규정: 「의약품등의 품목허가신고심사 규정」제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

- 세부 인정 기준

✓(개발경위) 국내 시판중인 '코대원정'과 '펠라고니움시도이데스 정제'를 혼합한 복합제로서 병용 상승 효과를 통해 급성 기관지염에 대한 증상 및 징후를 효과적으로 개선한 품목

✓(인정사항) 유효성 개선

국내에서 한국인을 대상으로 1상 1건(약물상호작용 및 약동학적 특성 비교 평가), 3상 치료적 확증 임상시험(코대원정 및 펠라고니움시도이데스 정제와 비교평가)을 실시하여 대조약 대비 우월성 입증하였음

## 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

## 1.7 사전검토

○ 의약품등의사전검토-의약품등개발계획-의약품-코대원에스정(접수번호 20210068667, 2021.03.23.)

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-코대원플러스정(접수번호 20240083548,

2024.04.19.)

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-코대원플러스정(접수번호 20250048454, 2025.04.08.)

## 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 |
|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2025-05-30 | | |
| 보완요청일자 | 2025-08-26 | | 2025-08-26 |
| 보완접수일자 | 2025-08-26 | | 2025-08-26 |
| 최종처리일자 | 2025-09-28 | 2025-09-28 | 2025-09-28 |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 | | | | | | |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | 나 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | × | × | ○ | × | ※ | X | X | X | X | △ | ○ | ※ | ※ | X | ○ | X | ○ | ○ | | | | | | | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ | X | X | X | X | X | X | X | X | ○ | X | ○ | ○ | | | | | | | |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 민원은 기허가 품목 ‘코대원정’과 ‘펠라고니움시도이데스 정제’을 혼합한 복합제로서 병용 상승 효과를 통해 급성 기관지염에 대한 증상 및 징후를 효과적으로 개선하고자 개발된 자료제출의약품 품목허가 신청 건임
  - 유효성분의 새로운 조성에 해당하는 자료제출의약품으로서 약물 상호작용 및 약동학적 비교, 치료적 확증시험이 적절히 수행되었으며, 안전성 및 유효성을 입증하였음
  - 제출자료의 범위 중 비임상시험에 관한 자료 중 독성시험의 경우, 단회 및 2주 반복투여 DRF 및 4주 반복투여(2주 회복시험 포함)과 TK 결과를 제출함. 약리의 경우 동 규정 제28조제4호에 따라 동 민원의 기허가 시리즈 품목인 코대원에스시럽의 품목허가 신청 시 제출된 효력시험 자료로서 제출을 갈음함

- 건강한 성인에서 임상시험용 의약품과 대조약을 경구 투여한 결과, Chlorpheniramine, Dihydrocodeine, dl-Methylephedrine 및 Guaifenesin의 AUC0-t, Cmax의 투여군간 기하평균비율와 90% 신뢰구간을 확인한 결과, log 0.8에서 1.25 이내로 확인됨(DW5121-101)
  - (BE) DW5121 vs DW51211+DW51212
  - (DDI) DW51211 vs DW51211+DW51212

- 안전성·유효성 시험으로서 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DW5121-302임
  - 무작위 배정 방문 기준으로 증상 발현 2일(48 시간) 이내의 객담을 동반한 기침 증상이 있는 급성 기관지염 성인 환자를 대상으로 신청 품목과 2개의 활성 대조약(DW51211, DW51212) 간에 유효성 및 안전성을 비교한 결과, 각각의 대조약 대비 통계적으로 유의한 기저치 대비 BSS(기관지염 중증도 평가 점수) 총점 감소 효과가 관찰되었음
  - 안전성 평가 항목에서도 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도 등에서 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 모든 이상반응을 중증도에 따라 구분한 결과, 대부분이 경증이었으며 대조군1에서 1명에서 2건(ALT 증가 및 AST 증가)만이 중등증으로 관찰됨

## [약어 및 정의]

- BSS : Bronchitis severity score, 기관지염 중증도 점수

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 코대원플러스정
- 주성분 : 디히드로코데인타르타르산염/구아이페네신/dl-메틸에페드린염산염/클로르페니라민말레산염/펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)
- 약리작용 기전:
  - 디히드로코데인타르타르산염: 중추신경계 및 기타조직에서 입체특이적 수용체(stereospecific

receptor)에 결합, 비특이적으로 중추신경계를 억제하고 연수에 직접 자극하여 기침을 억제
- 구아이페네신 : 호흡기계 점액 분비 자극, 객담 배출로 인한 거담 효과
- dl-메틸에페드린염산염 : 교감신경 흥분제. 기관지평활근 이완에 따른 기관지 확장 및 기침 진정
- 클로르페니라민말레산염 : 호흡기 H1-수용체에 히스타민과 상경적 길항작용
- 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물 : 섬모운동 촉진, 객담 배출로 인한 거담 효과

- 신청 효능・효과, 용법・용량
- 효능・효과: 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선
- 용법・용량: 이 약은 성인 1회 2정, 1일 3회 식후 경구 투여한다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 국내 기허가 품목인 대원제약㈜의 코대원정(디히드로코데인타르타르산염/dl-메틸에페드린염산염/클로르페니라민말레산염/구아이페네신)과 펠라고니움시도이데스 정제의 복합제임
- 코대원정의 성분인 디히드로코데인타르타르산염은 강력한 진해제로 기침을 억제하며, dl-메틸에페드린염산염은 교감신경 흥분제로 기관지를 확장시킴. 클로르페니라민말레산염은 알킬아민계 프로필아민 유도체 항히스타민제로 선택적으로 H1 수용체 차단해 히스타민의 작용을 억제하며, 구아이페네신은 위점막 자극을 통해 호흡기 분비를 자극함으로써 호흡기 분비물 양을 증가시키고 점액질의 점도를 감소시켜 거담제로 작용한다고 알려져 있음
- 펠라소니움시도이데스11% 에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)는 항균 및 항바이러스제로 박테리아가 점막세포에 점착하는 것을 방지하여 병원균의 재생산을 억제하고, 정균작용과 섬모의 배출능력을 향상시켜 가래의 배출을 촉진하는데 효과가 있음
- 동 복합제는 병용 상승 효과를 통해 급성 기관지염에 의한 증상 및 증후를 효과적으로 개선하는 것을 목적으로 개발되었음

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 급성 기관지염

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 디히드로코데인타르타르산염, 구아이페네신, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 복합제 허가사항 참조

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인
- [DW5121-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DW5121와 DW51211/DW51212의 투여 시 안전성과 약물상호작용 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차설계 1상 임상시험, 2022.11.29. 승인
- [DW5121-302] DW5121의 유효성 및 안전성을 DW51211 및 DW51212와 비교평가하기 위한 제 3상 임상시험, 2023.11.30. 승인

- 의약품등의 사전검토 심사

- 개발계획 1건, 기준 및 시험방법 2건 실시

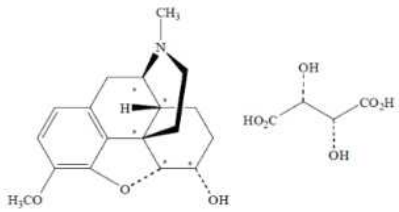
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

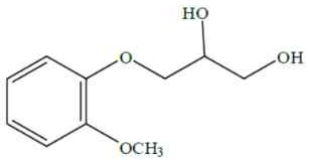
○ 디히드로코데인타르타르산염

- 명칭: Dihydrocodeine Hydrogen Tartrate
- 화학명: 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-olhydrogen (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioate 또는 Morphinan-6-ol, 4,5-epoxy-3-methoxy-17-methyl-, (5α, 6α)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) (salt)
- 분자식: $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ (MW: 451.5)
- 구조식:



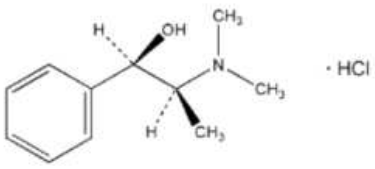
○ 구아이페네신

- 명칭: Guaifenesin
- 화학명: 1,2-propanediol, 3-(2-methoxyphenoxy),(±)- (or)(±)-3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol 또는 (2RS)-3-(2-methoxyphenoxy)propane-1,2-diol
- 분자식: $C_{10}H_{14}O_4$ (MW: 198.22)
- 구조식:



○ dl-메틸에페드린염산염

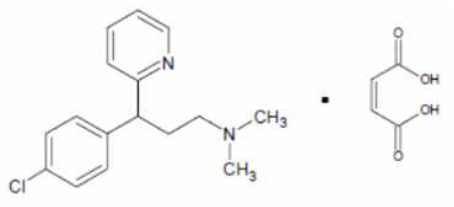
- 명칭: dl-Methylephedrine Hydrochloride
- 화학명: (RS)-2-(Dimethylamino)-1-phenylpropan-1-olhydrochloride
- 분자식: $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (MW: 215.72)
- 구조식:



및 거울상이성질체

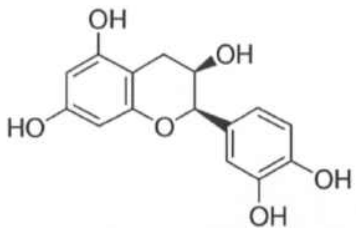
○ 클로르페니라민말레산염

- 명칭: Chlorphenamine Maleate
- 화학명: (3RS)-3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-(pyridine-2-yl)propane-1-amine hydrogen (Z)-butendioate
- 분자식: $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ (MW: 390.9)
- 구조식:



○ 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)

- 명칭: 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)
- 정의: Pelargonium sidoides DC. (쥐손이풀과 Geraniaceae)의 건조근(EP)을 11% 에탄올로 추출한 건조엑스이다. 이 약 1 g은 원생약 5.5~6.6 g에 해당된다.
- 지표성분: epicatechin
- 지표성분 분자식: $C_{15}H_{14}O_6$ (MW: 290.27)
- 지표성분 구조식:



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 디히드로코데인타르타르산염: ‘BP’에 따름

○ 구아이페네신: ‘USP’에 따름

○ dl-메틸에페드린염산염: ‘KP’에 따름

○ 클로르페니라민말레산염: ‘KP’에 따름

○ 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1)

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 )<br>순도시험 ( □ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 )<br>■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

### 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.* |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | HDPE병, LDPE마개 | 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 단회, 2주 반복투여 DRF 및 4주 반복투여(2주 회복시험 포함)과 TK 결과 제출

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | 시험결과 | GLP 준수 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | SD 랫드 (5M+5F) | 경구 | 단회 | 275, 550, 1100 | LD : 1100 mg/kg ($LD_{50}$ : 13099 mg/kg) | ○ |
| 반복투여 독성시험 | SD 랫드 (5M+5F) | 경구 | 2주 (DRF) | 225, 450, 900 | -사망 개체는 없음<br>-일반증상 관찰 결과 ≥450 mg/kg 투여군의 모든 동물에서 침흘림이 관찰되었음. 수컷 ≥250 mg/kg 및 암컷 ≥450 mg/kg에서 체중 증가량의 감소, 사료 섭취량 감소, 체중 감소가 관찰되었음<br>-900 mg/kg 투여군의 암컷에서 ALT 및 GLU 수치가 통계적으로 유의하게 증가함<br>-≥450 mg/kg 투여군의 수컷에서 간 중량 감소가 통계적으로 유의하게 관찰됨<br>-900 mg/kg 투여군의 암수에서 심장 중량 감소, 암컷에서 가슴샘의 중량 증가가 통계적으로 유의하게 관찰됨<br>-육안적 부검 소견 결과 시험물질 관련된 변화는 관찰되지 않음 | ○ |
| | SD 랫드 (5M+5F) | 경구 | 4주 (2주 회복, TK) | 부형제 대조군 (G1)<br>복합제 투여군 75, 150, 300 (G2~4)<br>단일제 투여군 4제 264.29(G5), 1제 35.71(G6) | NOAEL : 75 mg/kg (암컷은 300 mg/kg)<br>-사망 개체는 없음<br>-일반증상 관찰 결과 ≥75 mg/kg 투여군 및 단일제 투여군에서 연변이 관찰되었음. ≥300 mg/kg 투여군 및 단일제 투여군에서 침흘림이 관찰되었음. 연변은 회복기 기간에서도 일부 개체에서 관찰되었으나 조직병리학적 검사 결과 위장관계 관련 변화가 관찰되지 않았음<br>-수컷 ≥75 mg/kg, 단일제(G5) 투여군에서 체중 증가량의 감소, 체중 감소가 관찰되었음. 300 mg/kg 투여군과 단일제(G5) 투여군에서 관찰된 평균 체중 감소 결과는 회복기에도 유지되었음<br>-≥75 mg/kg 투여군 및 단일제(G5) 투여군에서 사료 섭취량 감소가 관찰됨. 회복기에 회복된 결과가 확인됨<br>-안과학적 및 혈액학적 검사, 육안적 부검 소견 결과 및 조직병리학적 검사 결과에서 시험물질 관련된 변화는 관찰되지 않음<br>-표적 장기는 관찰되지 않았음 | ○ |

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음
  - 동 규정 제28조제4호에 따라 동 민원의 기허가 시리즈 품목인 코대원에스시럽의 품목허가 신청 시 제출된 효력시험 자료로서 제출을 갈음함

- 국내 표준제조기준 중 진해거담제 및 일본 제조판매승인기준 중 호흡기관용약에 해당하는 4제 복합제에 펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5～6.6→1)의 추가 시 증가한 거담 효과를 마우스 Phenol red 배출 시험을 통해 확인함

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2건(1상 1건, 3상 1건)
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DW5121-302(3상)임

| 단계 | 시험(번호) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1상 | **건강한 성인 자원자를 대상으로 DW5121와 DW51211/DW51212의 투여 시 안전성과 약물상호작용 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차설계 1상 임상시험** | | | | | | |
| | DW5121-101 | 약동학 및 안전성 평가<br>*시험기간:<br>2022.11.29.~<br>2023.07.03. | 단일기관,<br>무작위배정,<br>공개, 단회,<br>3way 교차<br>투여 시험 | 건강한 성인<br>남성, 총 42명<br>-군 당 7명, 총 6개군<br>*스크리닝<br>63명, sate set<br>42명, PK set<br>38명 | ·시험약(=DW5121)<br>·대조약1(=DW51211)<br>·대조약2(=DW51212)<br>*단독 또는 병용투여 | 단회<br>(휴약<br>14일<br>이상) | **<약동학>**<br>·건강한 성인 남성 지원자에서(여성의 경우 모집되지 않음) 임상시험용 의약품과 대조약을 경구 투여한 결과, Chlorpheniramine, Dihydrocodeine, dl-Methylephedrine 및 Guaifenesin의 $AUC_{0-t}$, $C_{max}$의 투여군간 기하평균비와 90% 신뢰구간을 확인했을 때 log 0.8에서 1.25 이내로 확인됨<br>(BE) DW5121 vs DW51211+DW51212<br>(DDI) DW51211 vs DW51211+DW51212<br>**<안전성>**<br>·안전성 및 내약성 측면에서 두 군은 유사하며 유의적인 군 간 차이가 관찰되지 않았음 |
| 3상 | **DW5121 의 유효성 및 안전성을 DW51211 및 DW51212와 비교 평가하기 위한 제 3상 임상시험** | | | | | | |
| | DW5121-302 | 유효성 및 안전성 비교<br>*시험기간:<br>2024.03.28.~<br>2025.03.21.<br>*보고서: | 다기관,<br>무작위배정,<br>이중눈가림,<br>평행군,<br>활성대조,<br>우월성 | 성인 급성 기관지염 환자<br>총 273명<br>-시험군 91명<br>-대조군1 91명<br>-대조군2 91명 | -시험군: DW5121(5제) 2정 + DW51211(4제)의 위약 2정 + DW51212(1제)의 위약 1정을 1일 3회 투여<br>-대조군1: DW5121(5제)의 위약 2정 + DW51211(4제) 2정 + DW51212(1제)의 위약 1정을 1일 | 반복,<br>7일 | **<유효성>**<br>·(1차) 4일 시점의 Bronchitis Severity Score(BSS) 총점 변화량<br>·(2차) 투여 전 대비 투여 후 7일 시점의 BSS 총점 변화량, 투여 전 대비 투여 후 4일, 7일 시점의 BSS 증상별 점수 변화량, 투여 후 |

| 단계 | 시험(번호) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2025.05.27. | | | 3회 투여<br>-대조군2: DW5121(5제)의 위약 2정 + DW51211(4제)의 위약 2정 + DW51212(1제) 1정을 1일 3회 투여 | | 4일, 7일 시점의 반응률, 투여 후 4일, 7일 시점의 시험자 및 대상자가 평가한 전반적 개선도, 시험자 및 대상자의 전반적 개선도에 따른 치료 유효율, 투여 후 4일, 7일 시점의 대상자가 평가한 전반적 만족도, 투여 전 대비 투여 4일 시점의 BSS 총점 변화량에 대한 대조군1과 대조군2의 비교평가<br><br>**〈안전성〉**<br>·이상반응, ECG, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 등 |

**〈선정기준〉**

1. 서면동의일 기준 만 19세 이상 80세 미만의 남녀
2. 무작위배정 방문 기준으로 증상 발현 2일(48 시간) 이내의 객담을 동반한 기침 증상이 있는 급성 기관지염 환자(시험자는 흉부 X-ray 검사 결과와 환자의 임상증상을 등을 참고하여 질환을 진단한다. 또한, 필요시 세균검사, 바이러스 검사 등을 추가 시행할 수 있다.)
3. 무작위배정 방문 기준으로 BSS 총점이 5점 이상이며, 객담(sputum) 점수가 최소 1점 이상 인 자
4. 본 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 대상 자

**〈평가변수〉**

·1차 유효성 평가변수:

- 투여 전 대비 투여 후 4일 시점의 BSS 총점 변화량 (시험군 대비 각각의 대조군에 대하여 평가하며, 각각의 대조군 대비 시험군의 우월성을 모두 입증할 경우, 시험군의 효과를 입증하는 것으로 한다.)

* 투여군별 투여 전, 투여 후 4일 시점의 BSS 총점 및 투여 전 대비 투여 후 4일 시점의 BSS 총점 변화량

**〈투여방법〉**

·임상시험용 의약품

- 시험군: DW5121 2정 + DW51211의 위약 2정 + DW51212의 위약 1정
- 대조군1: DW5121의 위약 2정 + DW51211 2정 + DW51212의 위약 1정
- 대조군2: DW5121의 위약 2정 + DW51211의 위약 2정 + DW51212 1정

·투여 방법

- 1일 3회 씩 총 7일 동안 식후 경구 투여

**결과**

**〈베이스라인 특성〉**

• 전체 요약(FAS군)

-스크리닝 282명, 무작위배정 273명 후 스크리닝 탈락 9명, 총 273명이 무작위배정

-무작위배정된 273명 중 시험약을 1회 이상 투여받은 272명이 SS군에 포함되었으며(시험군:대조군1:대조군2, 90:91:91명), FAS군에는 베이스라인 이후 BSS 점수가 측정되지 않은 1명이 추가로 제외되어 총 271명이 포함되었음(시험군:대조군1:대조군2, 90:91:90명)

-전체 시험대상자 연령 평균(±SD)은 38.48±11.55세, 연령 범위는 19-78세로 대부분(>95%)은 65세 미만인

-여성(63.37%)이 다수였으며 급성 기관지염 유병기간 평균(±SD)은 1.03±0.17일이었고, 객담을 동반한 기침 증상은 모든(100%) 대상자에서 있었음. 기침 및 객담 증상의 유병기간 평균(±SD)은 각각 25.41±10.57시간 및 24.65±10.78시간이었음

| 단계 | 시험(번호) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | -전반적으로 군 간 베이스라인 특성은 균일하게 분포되었음<br><br>• 약물 노출<br>-SS군의 272명에서 총 투여 기간 평균(±SD)은 시험군에서 7.57±0.65일, 대조군1에서 7.52±0.74일, 대조군2에서 7.57±0.94일이었음<br>-총 투여량 평균(±SD)은 시험군에서 95.82±10.64정, 대조군1에서 95.98±11.57정, 대조군2에서 96.01±14.85정<br>-전체 복약 순응도는 시험군에서 98.54±4.54%, 대조군1에서 99.05±4.18%, 대조군2에서 98.82±4.45%이었음. 방문 시점 별 복약 순응도에서서도 군 간 유의적인 차이나 경향은 관찰되지 않았음<br>-시험군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음<br><br>**<시험 결과>**<br>·1차 유효성 평가변수 결과,<br>- FAS군 분석에서 시험군과 대조군1을 비교한 ANCOVA 분석에서 베이스라인 대비 4일 시점의 BSS 총점 변화량(LS mean(SE)은 시험군에서 -3.42±0.16, 대조군1에서 -2.65±0.16으로 시험군과 위약군의 차이(95% CI)는 -0.77±0.23(-1.23, -0.31)이며, 대조군1 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0011)<br>- FAS군 분석에서 시험군과 대조군2을 비교한 ANCOVA 분석에서 베이스라인 대비 4일 시점의 BSS 총점 변화량(LS mean(SE)은 시험군에서 -3.43±0.17, 대조군1에서 -2.69±0.17으로 시험군과 위약군의 차이(95% CI)는 -0.74±0.24(-1.21, -0.27)이며, 대조군2 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0021)<br><br>·안전성 평가 변수<br>- AEs 발생률은 전체 2.57%(7/272명, 8건)로, 시험군 2.22%(2/90명, 2건), 대조군1 3.30%(3/91명, 4건), 대조군2 2.20%(2/91명, 2건)이었으며, ADR은 모든 투여군에서 보고되지 않았음<br>- SAE는 대조군1에서만 1명(1.10%, 1/9명)에서 1건(호흡기 세포 융합 바이러스, RSV 감염) 발생하였으며, 사망 또는 중도탈락의 원인이 된 AEs는 모든 투여군에서 보고되지 않았음<br>- AEs를 SOC에 따라 구분한 결과, 시험군은 피로와 인플루엔자, 대조군1은 마른입, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, ALT 증가, AST 증가, 대조군2는 설사와 무력증이 보고됨<br>- 모든 AEs를 중증도에 따라 구분한 결과, 대부분의 AEs는 경증이었으며 대조군1에서 1명에서 2건(ALT 증가 및 AST 증가)만이 중등증으로 관찰됨 | | | | |

## 6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 자료를 검토할 때,
  - 시험약은 1차 유효성 평가 결과,
    - 시험군과 대조군1을 비교한 ANCOVA 분석에서 베이스라인 대비 4일 시점의 BSS 총점 변화량(LS mean(SE)은 시험군에서 -3.42±0.16, 대조군1에서 -2.65±0.16으로 시험군과 위약군의 차이(95% CI)는 -0.77±0.23(-1.23, -0.31)이며, 대조군1 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0011)
    - 시험군과 대조군2을 비교한 ANCOVA 분석에서 베이스라인 대비 4일 시점의 BSS 총점 변화량(LS mean(SE)은 시험군에서 -3.43±0.17, 대조군1에서 -2.69±0.17으로 시험군과 위약군의 차이(95% CI)는 -0.74±0.24(-1.21, -0.27)이며, 대조군2 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p값=0.0021)
  - 시험약의 투여는 전반적으로 내약성이 있었음. 이상반응 발생률은 매우 낮았으며 경증으로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대원제약(주)의 코대원에스시럽, 코대원정 및 한국유나이티드제약(주)의 칼로민에스정 비교자료 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 대원제약(주) | **허가일** | 2025.09.28. |
| **제품명** | 코대원플러스정 | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | RISK MANAGEMENT PLAN for 코대원플러스정 V2.1_2025.09.05. |
| **주성분 및 함량** | 1정 (350밀리그램) 중<br>디히드로코데인타르타르산염 5.0밀리그램,<br>구아이페네신 50.0밀리그램,<br>dl-메틸에페드린염산염 17.5밀리그램,<br>클로르페니라민말레산염 1.5밀리그램,<br>펠라고니움시도이데스11%에탄올건조엑스(5.5~6.6→1) 10.0밀리그램 | | |
| **효능·효과** | 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| - 졸림<br>- 입 건조 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 추가적인 의약품 감시활동<br>· 시판 후 사용성적조사 | - 첨부문서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| - 중증의 호흡 억제<br>- 간 독성<br>- 출혈<br>- Q-T Prolongation<br>- 약물상호작용과 관련된 부작용(페니토인, 항히스타민제, 진정제, MAO억제제, 쿠마린계 항응고제) | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 추가적인 의약품 감시활동<br>· 시판 후 사용성적조사 | - 첨부문서 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| - 장기 투여<br>- 소아 및 청소년에 대한 투여<br>- 고령자에 대한 투여<br>- 간장애 환자에 대한 투여<br>- 신장애 환자에 대한 투여 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 추가적인 의약품 감시활동<br>· 시판 후 사용성적조사 | - 첨부문서 |