<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011 년 02 월 일

담당자	연구관	과 장
김세은	김세은	김혜수

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	안국약품(주)	② 문서번호	20100086290(10.08.23)
③ 제 품 명	시네츄라현탁액(황련수포화부탄올·아이비엽30%에탄올건조엑스)→시네츄라시럽(시정)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 222

⑤ 원료약품분량 (주성분)

전체단위	이 약 100ml 중						
세부구성	배합목적	원료명	활성물질 용량	규 격	분 량	단 위	제조원
	주성분	황련수포화부탄올엑스(4.5~7→1)	베르베린염화물로서 21.0mg	별규	87.5	밀리그램	
	주성분	아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1)	헤데라코사이드C로서 26.3mg	KPC	262.5	밀리그램	

⑥ 성 상	불투명한 백색병에 들어 있는 독특한 향이 있는 갈색의 현탁시럽제→독특한 향이 있는 갈색의 현탁시럽제(시정)
⑦ 신청효능·효과	다음 질병으로 인한 기침, 가래: 급성상기도감염, 만성염증성기관지염
⑧ 신청용법·용량	○ 연령에 따라 하기의 용량으로 1일 3회 경구투여 - 7세 미만 : 1회 5㎖씩 - 7세 이상 ~ 14세 이하 1회 10㎖씩 - 14세 초과 : 1회 15㎖씩
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 18개월, 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
⑩ 기원 및 개발경위	황련수포화부탄올건조엑스와 아이비엽30%에탄올엑스를 1:3(w/w)의 비율로 혼합 한 “AG NPP709”가 Theobromine(진해제), Ambroxol

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

	(거담제) 및 아이비엽30%에탄올엑스 단독보다 높은 진해, 거담 및 항염, 항균 활성을 보이는 것을 확인하여 AG NPP709를 급성상기도 감염 및 만성 염증성 기관지염의 제증상에 대한 치료제를 개발하였음 (국내임상시험 완료)
⑪ 약리작용기전	○ 기도 평활근 수축을 유발하는 Tachykinin NK1, Tachykinin NK2, PDE4, Adenosin A3를 억제 ○ 주요 염증매개물질 중의 하나인 LTB4의 생성을 유발하는 효소인 lipoxygenase의 활성을 효과적으로 억제
⑫ 국내외 사용현황	○ 국내 유사품목으로 푸로스판시럽(아이비엽엑스30%에탄올엑스) 기허가
⑬ 관련조항	허가규정 [별표 2] II.자료제출의약품 1.다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) 약사법제32조 제1항 및 같은법 시행규칙 제35조제①항제2호 나목 규정에 의한 재심사대상 의약품임
   - 재심사기간 : 2011.03.11 2015.03.10
   - 재심사신청기간 : 2015.03.11 - 2015.06.10
2) 신청 효능효과의 인정여부
   - 급성상기도감염 혹은 염증성 만성기관지염의 제증상으로 기침, 가래, 호흡곤란, 호흡시 흉통에 대하여 증상별 자가평가 증상개선도, 증상별 완치율, 증상별 완치소요기간을 평가하였으나 전체 피험자의 90% 이상이 시험초기 호흡곤란 및 호흡시 통증의 자각증상이 없었으며 동 증상의 자가평가 증상개선도에서 군내 전후차이가 없으므로 이들 증상에 대한 비열등성검증만으로 시험약의 동 증상에 대한 유효성 입증을 할 수 없음
   ⇒ 효능효과 축소(다음 질환으로 인한 기침, 가래: 급성상기도감염, 만성 염증성기관지염)
3) 사용상의 주의사항(붙임 1 참조)
   - 푸로스판시럽과 동일하게 작성됨, 전문의약품으로 재작성
   ⇒ 2010년 푸로스판 재평가 결과 일반의약품 전환과 사용상의 주의사항 변경사항 반영
   ⇒ 주성분 황련수포화부탄올에 대한 사용상의 주의사항 반영(염화베르베린 등)

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 시네츄라현탁액, 안국약품(주)

[참고: 시정사항이 반영된 전체 허가사항을 모두 기재한다.]

□ 성상

독특한 향이 있는 갈색의 현탁시럽제

□ 효능·효과

다음 질환으로 인한 기침 및 가래: 급성상기도감염, 만성염증성기관지염

□ 용법·용량

○ 연령에 따라 하기의 용량으로 1일 3회 경구투여

- 2세-6세: 1회 5㎖씩
- 7세~14세: 1회 10㎖씩
- 15세 이상: 1회 15㎖씩

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증을 나타내는 자
2) 과당불내성 환자(감미제로 소르비톨 또는 과당 성분을 함유하고 있음.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 위염 또는 위궤양
2) 폐렴, 조절되지 않은 천식, 바이러스성 독감, 결핵 등 중증의 호흡기질환
3) 악성 종양, 중증의 중추신경계 질환, 기타 약물치료를 요하는 중증의 대사성 질환
4) 심부전증 등 심각한 심장기능 이상이 있는 경우
5) 간기능 및 신기능에 심각한 이상이 있는 경우
6) 조절되지 않는 심각한 당뇨병 또는 조절되지 않는 심각한 고혈압
7) 발열을 수반하는 설사 환자, 혈변환자 또는 점액변이 계속되는 환자

3. 이상반응

국내에서 급성상기도감염증 및 만성염증성기관지염 환자 235명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서 본 약물을 투여받은 118명에서 나타난 발현부위별 이상반응은 다음과 같다. 참고로 이상반응은 임상시험용 의약품과 인과관계가 모두 밝혀진 것은 아니며 이중 인과관계가 있을 것으로 판단되는 이상반응은 구역(0.9%), 구토(0.9%) 및 어지러움(0.9%)이다.

가) 소화기계: 설사(2.5%), 소화불량(2.5%) 상복부통증(2.5%), 구토(1.7%), 구역(0.9%),

나) 정신신경계: 두통(1.7%), 현기증(0.9%), 인두신경증(0.9%)

다) 호흡기계: 인후통(0.9%), 비인후염(0.9%), 상기도통증(0.9%), 발성변화(0.9%)

라) 기타 이상반응: 발열, 근육통, 피부발적, 가려움. 두드러기 등

4. 일반적 주의

1) 정해진 용법·용량을 잘 지킬 것.
2) 어린이에게 복용시킬 경우에는 보호자의 지도·감독하에 복용시킬 것

5. 상호작용
다음 약물들과는 병용투여하지 않는다.
1) 코데인 또는 덱스트로메트로판 등 다른 진해거담제가 함유된 제제
2) 위장진통진경제

6. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아에 대한 투여
임부, 수유부, 가임여성, 신생아에 대한 임상적 사용경험이 없으므로, 의사가 필요하다고 판단하는 경우에만 투여한다.

7. 소아에 대한 투여
만 24개월 미만의 영아에 대한 임상적 사용경험이 없으므로, 의사가 필요하다고 판단하는 경우에만 투여한다

8. 고령자에 대한 투여
만 75세 초과의 고령자에 대한 임상적 사용경험이 없으므로, 의사가 필요하다고 판단하는 경우에만 투여한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 보관할 것(사용 후 반드시 밀폐 보관할 것.).
3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표2] II.자료제출의약품 1.다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 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

- 급성상기도감염 및 만성 염증성 기관지염 등 호흡기질환의 치료를 위하여 황련수포화부탄올건조엑스와 아이비엽30%에탄올엑스를 1:3(w/w)의 비율로 혼합 한 것(AG NPP709로 명명함)이 천연물 유래 케미칼 진해제인 Theobromine과 거담제로 가장 널리 사용되고 있는 Ambroxol 및 생약제인 아이비엽30%에탄올엑스 단독보다 높은 진해, 거담 및 항염, 항균 활성을 보이는 것을 확인하여 AG NPP709를 급성상기도감염 및 만성 염증성 기관지염의 제증상에 대한 신규 치료제로 개발하고자 하였다.

- 황련의 가장 대표적인 성분인 berberine이 진해 및 거담효과뿐만 아니라 항염 및 항균 활성도 우수함을 확인하여 상기도감염 혹은 기관지염의 제증상 치료에 유용한 성분임을 알 수 있었다. 또한, 기존 고시품목인 아이비엽30%에탄올엑스는 hederacoside C의 기관지염에 대한 활성이 충분히 검증되어 있는바, 황련의 berberine과 아이비엽의 hederacoside C를 신규 혼합처방인 AG NPP709의 지표성분으로 설정하였다.
- AG NPP709는 기침 및 객담배출 곤란의 원인 중 하나인 기도 평활근 수축을 유발하는Tachykinin NK1, Tachykinin NK2, PDE4, Adenosine A3를 효과적으로 억제하는 것으로 확인되었고, 주요 염증매개물질 중의 하나인 LTB4의 생성을 유발하는 효소인 lipoxygenase의 활성을 효과적으로 억제하는 것으로 확인되었다.
- AG NPP709의 안전성을 검증하고자 실시한 단회투여 독성 및 반복투여 독성시험 결과, 개략의 치사량(ALD)은 5 g/kg/day 이며, 무독성량(NOAEL)은 2 g/kg/day 이상의 매우 안전한 물질로 밝혀졌다. 그리고 체온 및 전신행동, 호흡수 및 호흡량, 혈압 및 심전도에 전혀 영향을 미치지 않는 안전한 물질로 밝혀졌다.
- 또한 기준 및 시험법에 근거한 원료 및 완제의 안정성 연구를 수행하여 안정성을 검증함으로써 AG NPP709의 제형 안정성을 확립하였다.

- 2009.12.22일자로 KFDA의 승인을 받고 2010년 2월 18일부터 2010년 6월29일까지 총 236명의 피험자를 목표로 진행된 임상시험은 급성상기도감염 혹은 염증성 만성 기관지염의 제증상으로 내과적 치료를 요하는 소아 및 성인 환자에서 AG NPP709현탁액의 안전성 및 유효성을 확증하기 위하여 푸로스판시럽(아이비엽30%에탄올엑스)을 대조약으로 하여 시험약의 효과가 대조약에 비해 비열등한지를 확인하고자 실시하였다.
- 임상시험 결과 AG NPP709현탁액은 급성상기도감염 혹은 염증성 만성 기관지염 환자에서 시험약의 제증상 치료효과가 대조약 대비 비열등하며, 시험약의 유효율이 대조약의 유효율보다 큼이 확인되었고, 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 관찰되지 않았다. 따라서 본 연구결과를 토대로 급성상기도감염 혹은 염증성 만성 기관지염의 환자에서 AG NPP709현탁액의 안전성 및 유효성을 확증하는데 충분하다고 판단하였다.

1.2. 약리작용기전

- 진해거담활성의 작용기전을 확인하고자 진해거담 및 염증매개물질 생성에 관여하는 인자들의 활성억제 효능을 in vitro 실험으로 확인
- 기도 평활근 수축을 유발하는 Tachykinin NK1, Tachykinin NK2, PDE4, Adenosin A3를 억제
- 주요 염증매개물질 중의 하나인 LTB4의 생성을 유발하는 효소인 lipoxygenase의 활성을 효과적으로 억제

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당 사항 없

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 장기보존 12개월 및 가속시험 6개월 자료 제출

3.2. 제품의 안정성시험 : 장기보존 9개월 및 가속시험 6개월 자료 제출

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	800, 2000, 5000 mg/20 ml/kg	Yes	09-RA-300
반복투여 독성시험	비글견	경구	4주 (1회/1일)	0, 40, 200, 500, 1000 및 2000 mg/kg/day	Yes	08-DR-358
	랫드	경구	4주	250, 500, 1000, 2000 mg/10 ml/kg	Yes	08-RR-355
	랫드	경구	13주	500, 1000, 2000 mg/kg	Yes	08-RR-356
	랫드	경구	4주 회복시험	500, 1000, 2000 mg/kg	Yes	08-RR-356

4.2. 개요

① 단회투여독성시험

· 설치류(랫드)에 대하여 시험물질 AG NPP709를 Sprague-Dawley 계통의 랫드에 단회 경구투여하였을 때 나타나는 독성을 알아보기 위하여 실시

· 시험물질 AG NPP709를 Sprague-Dawley 계통의 암수 랫드에 단회 경구투여하였을 때, 수컷 5,000 mg/kg 투여군에서 1 례의 사망동물이 관찰되었으며 시험물질 투여와 관련된 설사, 약물혼입변, 연변 등 증상이 관찰되었으나, 체중변화나 부검소견에서는 특기할만한 이상은 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험조건 하에서 AG NPP709의 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose:ALD)은 수컷은 약 5,000 mg/kg, 암컷은 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단하였다.

② 반복투여독성시험

· 주요군 및 회복군 모두 본 시험물질과 유관한 의미있는 독성은 나타나지 않았음

· 비설치류(비글견) 4주 DRF, 설치류(랫드) 4주 DRF, 설치류(랫드)13주 반복투여독성시험 결과, 무해용량(NOAEL)값은 2000mg/kg을 상회하는 것으로 결론

4.3. 검토의견

- 단회투여독성 및 반복투여독성시험 결과를 종합적으로 볼 때 AG NPP709의 NOAEL 값 2000mg/kg에 따라 MRSD는 1920mg/60kg/day
- 독성시험 결과로 따라 임상시험 용량 및 신청 용법용량에 대한 추가의 검토사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

연번	시험항목	시험내용	비고
1	황련수포화부탄올건조엑스,	Mouse에서 배출된 phenol red의 농도로서 거담활	

	아이비엽30%에탄올건조엑스 및 혼합물 비율별 phenol red 배출법에 의한 거담 효과	성 평가	
		양성대조물질로 Ambroxol 투여	
		황련 엑스와 아이비엽 엑스의 혼합 비율에 따른 활성 결과 황련과 아이비엽의 비율이 1:3(w/w)인 경우 가장 높은 객담배출 효과를 보이며 양성대조물질 투여군과 비교하여 높은 활성을 나타냄	
2	황련수포화부탄올엑스·아이비엽30%에탄올건조엑스(1:3)(이하 '실험물질')의 phenol red 배출법에 의한 거담 효과	Mouse에서 배출된 phenol red의 농도로서 거담활성 평가	
		양성대조물질로 Ambroxol, 아이비엽30%에탄올엑스 투여	
		실험물질은 양성대조군과 비교하여 Ambroxol보다 높은 객담배출 효과를 보였으며, 아이비엽 보다 2배 이상의 객담배출 효과를 보임	
3	실험물질의 지표성분 berberine의 phenol red 배출법에 의한 거담 효과	마우스에서 배출된 phenol red의 농도로서 거담활성 평가	
		양성대조물질로 Ambroxol 투여	
		berberine은 양성대조군과 비교하여 Ambroxol보다 높은 객담배출 효과를 보였으며 활성 지표로 설정 가능함	
4	Guinea pig를 이용한 기침수 측정실험을 통한 실험물질의 기침억제 효과	Guinea pig에 0.2M citric acid를 10분간 분무하여 기침을 유발시킨 후 시험물질의 기침억제 효과 평가	
		양성대조물질로 Theobromine, 아이비엽30%에탄올엑스 투여	
		실험물질은 양성대조군과 비교하여 Theobromine다보 높은 기침억제 효과를 보였으며, 아이비엽 보다 2배 이상의 기침억제 효과를 보임	
5	Guinea pig를 이용한 기침수 측정실험을 통한 지표성분 berberine의 기침억제 효과	Guinea pig에 기침을 유발시킨 후 berberine의 기침억제 효과 평가	
		양성대조물질로 Theobromine, 투여	
		실험물질은 양성대조군과 비교하여 Theobromine보다 높은 기침억제 효과를 보였으며 활성 지표로 설정 가능함	
6	Rat의 복강 비만 세포를 이용한 실험물질의 히스타민 유리 억제 효과	Rat의 복강세포에서 비만세포를 분리하여 히스타민 분비를 유도한 후 실험물질의 히스타민 유리 억제 효과를 평가	
		양성대조물질로 Ketotifen fumarate, 아이비엽30% 에탄올엑스 투여	
		실험물질은 양성대조군과 비교하여 Ketotifen fumarate과 유사한 히스타민 유리 억제 효과를 보였으며, 아이비엽 보다 높은 히스타민 유리 억제 효과를 보임	
7	Mouse의 귀부종 시험을 이용한 실험물질의 염증 억제 효과	Mouse의 오른쪽 귀에 염증을 유발한 후 속도변화법으로 귀 두께를 측정해 실험물질의 염증억제 효과를 평가	
		양성대조물질로 Indomethacine, 아이비엽30%에탄올엑스 투여	
		실험물질은 양성대조군과 비교하여 Indomethacine,	

		아이비엽 보다 높은 염증 억제 효과를 보임	
8	수축유도물질로 유발한 Guinea pig의 적출기관(trachea) 수축에서 실험물질 직접 관류를 통한 기관 이완 효과	Guinea pig로부터 적출된 기관(trachea)을 수축유도시켜 실험물질의 기관 이완 활성을 평가	
		양성대조물질로 Sodium nitroprusside dihydrate, 아이비엽30%에탄올엑스 투여	
		실험물질은 Sodium nitroprusside dihydrate보다 이완율이 낮으나 아이비엽과 동등 이상의 기관이완율을 나타냄	

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

연번	시험항목	시험내용	비고
1	**중추신경계에 미치는 영향** -ICR 마우스의 체온 및 전신행동에 미치는 영향시험	체온 및 전신행동(18 항목 관찰)에 미치는 영향 시험에서 측정 결과 수컷 및 암컷에 모든 시험물질 투여군에서 시험물질 투여과 관련된 변화가 관찰되지 않았음	
		시험물질 AG NPP709는 체온 및 전신행동에 영향을 미치지 않음	
2	**호흡기계에 미치는 영향** -Sprague-Dawley 랫드의 호흡수 및 호흡량에 미치는 영향시험	호흡기계에 미치는 영향시험으로 호흡수 및 호흡량에 미치는 영향시험에서 모든 시험물질투여군은 부형제 대조군과 비교하여 Respiration rate, tidal volume 및 minute volume에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.	
		시험물질 AG NPP709는 호흡기계에 영향을 미치지 않는 물질로 사료된다.	
3	**심혈관계에 미치는 영향** -수컷 개(beagle dog)에 있어서 원격측정장치를 이용한 혈압, 심박수 및 심전도 에 미치는 영향시험	시험물질인 AG NPP709를 수컷 개(beagle dog)에 0, 125, 250 및 500 mg/kg으로 경구투여하고 투여 전, 투여 후 1, 2, 4, 6 및 24 시간에 심혈관계에 미치는 작용을 검사하기 위하여 혈압, 심박수 및 심전도 측정	
		수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압 및 심박수에서 시험물질의 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않았다.	
		심전도의 PR, QRS, QT 및 QTcV interval에서 시험물질의 투여에 기인한 변화는 없었다. 심전도의 파형분석에서도 시험물질의 투여에 기인한 변화는 없었다.	
		시험물질인 AG NPP709는 수컷 개(beagle dog)에 500 mg/kg용량까지 경구투여 시에 심혈관계에 영향을 미치지 않는 물질로 판단된다.	
4	**심혈관계에 미치는 영향** -CHO cell에 발현된 hERG channel current에 대한 영향 평가 시험	AG NPP709를 0.25, 2.5, 25, 250 μg/ml의 농도로 CHO cell에 관류시켰을 때 약 7.1, 9.1, 45.2, 89.8 % 정도로 hERG current가 억제시켰으며 이는 control군에서의 run-down rate과 2.5, 25, 250 μg/ml의 농도에서 통계적으로 유의성이 있었다. .	
		위의 결과를 hill equation으로 fitting하였을 때, AG NPP709의 IC_{50}값은 약 29.58 μg/ml로 나왔다	
		본 시험의 결과로만 심실재분극에 대한 심혈관계 영향 평가를 판단할 수 없으므로 Telemetry와 같은 다른 시험과 복합적인 평가가 이루어져야 할 것으로 사료된다.	

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 급성상기도감염 혹은 염증성 만성 기관지염의 제증상 치료
- 신청 용법·용량 : 연령에 따라 하기의 용량으로 1일 3회 경구투여

- 7세 미만 : 1회 5㎖씩
- 7세 이상 ~ 14세 이하 : 1회 10㎖씩
- 14세 초과 : 1회 15㎖씩

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : “급성상기도 감염 혹은 염증성 만성 기관지염”을 적응증으로 하여 국내에서

실시한 임상시험 결과보고서 제출(치료적 확증시험 1건)

• 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 급성 상기도 감염 혹은 염증성 만성 기관지염
다음의 용법용량으로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 활성약대조 3상 임상시험

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(일)	피험자수(N)	실험물질(N)	대조군(N)	용법용량
	다기관 무작위 이중맹검 활성약대조	1) 부모 또는 본인이 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 경우 2) 만 24개월 이상 75세 미만 3) 급성 상기도 감염 혹은 염증성 만성 기관지염으로 진단된 자로서, 기침, 가래, 호흡곤란 및 호흡시 흉통의 4가지 증상 중 최소한 가래 증상을 포함한 2가지 이상의 증상을 호소하는 경우 4) 가임 여성의 경우 스크리닝 임신검사 결과가 음성이거나 현재 월경 중에 있는 자	5	ITT분석대상자 수 235명, PP분석대상자 수 217명	ITT분석118명, PP분석107명	ITT분석107명, PP분석110명	7세미만 5mL, 7~14세 10mL, 14세 초과 15mL

6.1.2. 검토의견

시험물질에 대한 치료적 확증 임상시험에 대한 검토

- 프로스판(아이비엽30%에탄올엑스)을 활성대조약으로 하여 비열등성검정 수행하여 비열등성 한계 만족하였으며, 시험군의 유효율이 대조군의 유효율보다 큼을 확인함
- 임상시험 결과는 피험자 선정 및 추정 효능 등에 대한 가설 등의 추가 문제가 있었으나 대조약에 대한 historical 결과를 참조하여 시험약의 효과를 최종적으로 인정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당 사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	시네츄라시럽	푸로스판시럽	헤브론시럽	에퓨시럽	포포시럽
회사	안국약품	안국약품	삼아제약	CJ	한미약품
분류번호	222	222	222	222	233
주성분 함량	황련수포화부탄올·아이비엽30%에탄올건조엑스 350.0mg	아이비엽30%에탄올엑스 (5 ~ 7 . 5 → 1) 700.0mg	아이비엽70%에탄올유동엑스 2g	아이비엽60%에탄올엑스(3~6→1) 330.0mg	사인 1.25g 육계 3.75g 창출 3.75g 인삼 0.63g 생약수침연조엑스(5:1) 4.38g 현호색 3.75g 회향 1.25g 복령 3.75g 황련 1.88g 감초 1.88g
효능 효과	급성상기도감염, 염증성 만성 기관지염의 제	기침을 동반한 호흡기의 급성 염증성 카타르	호흡기의 카타르, 만성 염증성 기관지 질환의	기침을 동반한 호흡기의 급성 염증성 카타르	소화불량, 과식, 식체(위체), 식욕감퇴(식욕

	증상 치료	(Catarrh) : 만성 염증성, 기관지 질환의 제증상 치료	제증상 치료	(Catarrh) : 만성 염증성, 기관지 질환의 제증상 치료	부진), 위부팽만감, 구역, 구토
용법 용량	7세 미만의 아동 : 1회 5㎖씩, 1일 3회 경구투여 7세 이상, 14세 이하의 아동 및 청소년 : 1회 10㎖씩, 1일 3회 경구투여 14세 초과의 청소년 및 성인 : 1회 15㎖씩, 1일 3회 경구투여	소아 : 7세 미만 1회 2.5mL, 1일 3회 7~14세 1회 5mL, 1일 3회 성인 : 1회 5mL ~ 7.5mL, 1일 3회	10세 이상 성인 : 1일 3회, 1회 5mL 4-10세 : 1일 4회, 1회 2.5mL 1-4세 : 1일 3회, 1회 2.5mL 1세 이하 : 1일 2회, 1회 2.5mL	성인 및 10세 이상 소아 : 1회 10mL, 1일 2회 4~10세 소아 : 1회 7.5mL, 1일 2회 1~4세 소아 : 1회 5mL, 1일 2회	1. 성인:1회 20ml 2. 소아 1) 11 ~ 14세 : 1회 13ml 2) 8 ~ 10세 : 1회 10ml 3) 5 ~ 7세 : 1회 7ml 4) 3 ~ 4세 : 1회 5ml 5) 1 ~ 2세 : 1회 4ml 1일 3회 식후에 복용한다.
사용상의 주의사항		1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 (1) 동 성분에 과민증이 있는 환자 (2) 과당불내성 환자 (감미제로 소르비톨 성분을 함유하고 있음) 2. 이상반응 이상반응 발현빈도는 드물게 0.1%미만으로 구분하였다. (1) 드물게, 감미제로 사용된 소르비톨 성분으로 인하여 소화장애 및 설사가 일어날 수 있다. (2) 소화기계 : 드물게 설사, 구역 혹은 구토가 나타날 수 있다. (3) 피부 : 드물게 피부의 알러지 반응이 나타날 수 있다. (4) 국내 시판후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 651명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현 빈도율은 0.46%(3례/651례)였으며, 복통 2건, 고창, 구역, 구토, 현기증이 각 1건씩 보고 되었다. 3. 상호작용 본 제제와 타 약제와	1. 다음 환자에는 투여하지 말것 1) 동성분에 과민증이 있는 환자 2) 과당불내성 환자 (소르비톨 성분 함유) 2. 부작용 드물게 감미제로 사용된 소르비톨 성분으로 인하여 소화장애 및 설사가 일어날수 있다. 3. 상호작용 본 제제와 타 약제와의 병용투여시 현재까지 알려진 부작용은 없다 4. 임부, 수유부에 대한 투여 임부· 수유부의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다 5. 소아에 대한 투여 2세 미만의 소아에 대한 투여는 의사의 지시에 따른다. 6. 저장상의 주의사항	1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 1) 동 성분에 과민증이 있는 환자 2) 과당불내성 환자 (감미제로 과당 성분을 함유하고 있음) 2. 이상반응 드물게 감미제로 사용된 과당 성분으로 인하여 소화장애 및 설사가 일어날 수 있다. 3. 상호작용 본 제제와 타 약제와의 병용투여시 현재까지 알려진 이상반응은 없다 4. 임부·수유부에 대한 투여 임부·수유부에의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 5. 소아에 대한 투여 2세 미만의 소아에 대한 투여는 의사의 지시에 따른다. 6. 저장상의 주의사항 소아의 손이 닿지 않는 장소에 보관한다.	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 신생아, 수유부, 임부 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 고혈압환자, 고령자, 심장애 또는 신장애 환자, 부종이 있는 환자 2) 다른 약물을 투여받고 있는 환자 3. 부작용 1) 소화기계: 때때로 변비가 나타날 수 있다. 2) 적혈구 수의 감소(용혈성 빈혈)로 인하여 뇌손상을 가져올 수 있다. 3) 이 약을 투여함으로써 요량이 감소하고 얼굴과 손발이 붓고 손이 굳어지고 혈압이 오르며 두통 등의 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의한다. 4. 일반적 주의 1) 장기 대량투여에 심기능 저하, 장관연동운동항진, 기관지 경련, 호흡억제가 나타날 수 있으므로 장기 대량투여를 피한다. 2) 정해진 용법.용량

		의 병용 투여 시 현재까지 알려진 부작용은 없다. 4. 임부·수유부에 대한 투여 임부·수유부에의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 5. 소아에 대한 투여 : 2세 미만의 소아에 대한 투여는 의사의 지시에 따른다. 6. 보관 및 취급상의 주의사항 소아의 손에 닿지 않는 장소에 보관한다.	소아의 손이 닿지 않는 장소에 보관한다		을 잘 지킨다. 3) 소아에 투여할 경우에는 보호자의 지도감독하에 투여한다. 4) 장기간 계속하여 투여하지 않으며 부득이한 경우에는 약사 또는 의사와 상의한다. 5. 임부에 대한 투여 : 임신중의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신 가능성이 있는 환자에는 투여하지 않는다. 6. 소아에 대한 투여 1) G6PD결핍 유아에서 빈혈이 나타날 수 있다. 2) 이 약은 3개월 미만의 영아에게는 투여하지 않는다. 또 3개월 이상이라도 1세 미만의 영아에게는 부득이한 경우를 제외하고는 투여하지 않는다. 7. 저장상의 주의사항 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 직사일광을 피하고 되도록이면 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다. 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다. ※감초 관련사항 생략
보관 방법	기밀용기, 실온보관	기밀용기, 25℃이하의 건조한 곳에서 보관	기밀용기, 실온보관	기밀용기, 25℃이하의 건조한 곳에서 보관	기밀용기, 실온보관