한외마약 품목변경허가 보고서

접수일자	2023-05-26		**접수번호**	20230098384
변경신청사항	자료제출의약품 변경허가			
신 청 인 (회사명)	대원제약(주)			
제 품 명	코대원에스시럽			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	디히드로코데인타르타르산염 [20200421-209-J-609] dl-메틸에페드린염산염 클로르페니라민말레산염 염화암모늄 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10) [2264-2-ND]			
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	[시럽제] 1포 20밀리리터 중 ·디히드로코데인타르타르산염 10밀리그램 ·dl-메틸에페드린염산염 26.2밀리그램 ·클로르페니라민말레산염 3밀리그램 ·염화암모늄 200밀리그램 ·펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10) 1235.52밀리그램 (총페놀성 화합물[에피카테킨($C_{15}H_{14}O_6$:290.3)으로서] 량(으)로서 0.93 밀리그램)			
기 허가 사항	**허가일자**	2020-07-15		
	효능·효과	급성 기관지염의 증상 및 징후 개선		
	용법·용량	이 약은 성인 1회 1포(20 mL), 1일 3회 식후 경구 투여한다.		
변경 허가 사항	**변경허가일자**	2023-08-29		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	기 허가사항과 동일		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	-			
허가부서	마약정책과		**허가담당자**	김광미 심사원, 이영빈 주무관, 박미영 사무관, 김영주 과장

심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 정혜선 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관
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 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

1. 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선 2. 급성 상기도감염의 기침, 가래

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 중증의 호흡 억제 위험이 증가할 수 있으니 18세 미만의 비만, 폐색성 수면 무호흡증후군 또는 중증 폐 질환을 가진 환자에게 투여를 피한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자 2) MAO억제제(항우울제, 정신병치료제, 감정조절제, 항파킨슨제 등)를 복용하고 있거나 복용을 중단한 후 2주 이내의 환자 3) 12세 미만의 소아('소아에 대한 투여'항 참조) 4) 임부 및 수유부 5) 녹내장 환자(항콜린 작용에 의해 안압이 상승되어 녹내장이 악화될 수 있다.) 6) 전립선비대 등 하부요로폐색성 질환 환자 7) 출혈경향의 증가 환자, 응고억제제 복용환자 8) 중증의 간질환 및 신질환 환자 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 본인, 양친 또는 형제 등이 두드러기, 접촉피부염, 알레르기비염, 편두통, 음식물알레르기 등을 일으키기 쉬운 체질을 갖고 있는 사람 2) 지금까지 약에 의해 알레르기 증상(예, 발열, 발진, 관절통, 가려움 등)을 일으킨 적이 있는 사람 3) 간장애, 신장애, 갑상샘질환, 당뇨병 등이 있는 사람, 허약자 또는 고열이 있는 사람 4) 순환기계 질환, 고혈압등 심혈관계 질환 환자 또는 고령자 5) 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 6) 안압상승 또는 배뇨장애 환자 7) 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 8) 협착성소화성궤양 또는 유문십이지장 폐색 환자(클로르페니라민의 항콜린 작용에 의해 평활근의 운동억제, 긴장저하가 일어나 증상이 악화될 수 있다.) 9) 간질 환자 10) 이 약은 카라멜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자 4. 이상반응 1) 임상시험(급성 기관지염 환자 대상) 이 약에 대한 안전성을 19세 이상의 무작위배정된 급성기관지염 환자 204명을 대상으로 활성대조약(대조군1: 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽, 대조군2: 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽)을 대조로 하여 임상시

험에서 평가하였다. 7일의 치료기간 동안 **이 약 투여군**에서 흔하게 보고된 이상반응은 구강건조 2.99%(2/67명), 오심, 졸음, 안면부종이 각 1.49%(1/67명)이었다. 이 중 안면부종을 제외하고 모두 **이 약**과 인과관계가 있다고 평가한 이상약물반응이었다. 다음 표1는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체투여군에서 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

표1. 이 약 **급성 기관지염 환자 대상** 임상시험 중 발생한 이상반응

기관	**이 약 투여군** (N = 67) N(%)	**대조군1** (N = 70) N(%)	**대조군2** (N = 65) N(%)	전체투여군 (N = 202) N(%)
소화계 장애				
구강건조	2(2.99)	1(1.43)	0(0)	3(1.49)
오심	1(1.49)	0(0)	1(1.54)	2(0.99)
소화불량	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
위염	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
신경계 장애				
졸음	1(1.49)	3(4.29)	2(3.08)	6(2.97)
어지러움	0(0)	1(1.43)	0(0)	1(0.50)
전신 및 투여부위				
안면 부종	1(1.49)	1(1.43)	0(0)	2(0.99)
발열	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
감염				
상기도감염	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
호흡기, 흉부 및 종격장애				
비강건조	0(0)	1(1.43)	0(0)	1(0.50)

2) 임상시험(급성 상기도감염 환자 대상)

이 약에 대한 안전성을 19세 이상의 무작위배정된 급성 상기도감염 환자 186명을 대상으로 활성대조약(황련수포화부탄올건조엑스(4.5~7→1) 및 아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1) 복합시럽)을 대조로 하고 위약군을 참조군으로 하여 임상시험에서 평가하였다. 7일의 치료기간 동안 이 약에서 흔하게 보고된 이상반응은 졸림 3.95%(3/76명), 소화 불량, 구강건조, 오심, 혈액 중성 지방 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가가 각 1.32%(1/76명)이었다. 이 중 졸림, 구강건조, 오심은 이 약과 인과관계가 있다고 평가한 이상약물반응이었다. 참조군에서는 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상반응은 없었다. 다음 표 2는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군에서 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

표2. 이 약 급성 상기도감염 환자 대상 임상시험 중 발생한 이상반응

기관	**이 약 투여군 (N=76) n(%)**	**대조군 (N=74) n(%)**	**참조군 (N=36) n(%)**	**전체투여군 (N=186) n(%)**
신경계 장애				
졸림	**3(3.95)**	**2(2.70)**	**0**	**5(2.69)**
위장관 장애				
소화불량	**1(1.32)**	**1(1.35)**	**0**	**2(1.08)**
구강건조	**1(1.32)**	**1(1.35)**	**0**	**2(1.08)**
오심	**1(1.32)**	**0**	**0**	**1(0.54)**
임상 검사				
혈액 중성 지방 증가	**1(1.32)**	**1(1.35)**	**0**	**2(1.08)**
SARS-CoV-2 시험 양성	**0**	**1(1.35)**	**0**	**1(0.54)**
혈액 크레아틴 인산	**1(1.32)**	**0**	**0**	**1(0.54)**

활성 효소 증가				
근골격 및 결합 조직 장애				
천장 관절염	0	1(1.35)	0	1(0.54)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	0	1(1.35)	0	1(0.54)

3) 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽
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
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

4) 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽
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 함께 중증의 과민반응이 발생할 수 있다.
⑤ 드물게 간수치 증가가 발생할 수 있고 일부 환자에서 염증관련 간질환을 나타내기도 하였다.
⑥ 혈소판수치 감소가 발생하였다. 그러나 이것은 기저질환에 의해 야기된 것일 수 있다.
⑦ 시판 후 조사 결과
국내에서 시판 후 조사기간 동안 727명을 대상으로 실시한 안전성 평가 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.96%(7명/727명, 7건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례 0.28%(2명/727명, 2건)로 구토 0.16%(1명/727명, 1건), 묽은변 0.16%(1명/727명, 1건)이었다. 이 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.

6. 상호작용
1) 이 약의 주성분인 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽과 펠라고니움시도이데스 11%에탄올추출물(1→8~10)시럽의 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, 염화암모늄 복합시럽

① 다음 약들과 병용투여하지 않는다: 다른 진해거담제, 감기약, 항히스타민제, 진정제 등
② 알코올, 중추신경억제제 병용시 졸음을 유발할 수 있다.
③ 클로르페니라민은 페니토인대사를 억제하여 페니토인 독성을 유발할 수 있다.
• 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽
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. 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.

11. 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.

12. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
① 약물-약물 상호작용 임상시험
총 30명의 건강한 남성 대상자에서 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 단독투여에 대한 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽의 병용 투여 시의 안전성과 약동학적 특성에 대해 평가하기 위해 공개, 무작위배정, 공복, 경구 투여, 2군 2기 교차시험의 형태로 임상시험을 수행하였다. 그 결과 약동학적 특성의 경우 총 27명의 대상자가 완료하였으며 각 성분의 Cmax 및 AUClast 에 대한 기하평균비와 90% 신뢰구간은 디히드로코데인 0.931[0.856 - 1.013], 1.000[0.960 - 1.041], dl-메틸에페드린 0.955[0.902 - 1.012], 1.004[0.978 - 1.030], 클로르페니라민 0.980[0.936 - 1.025], 1.009[0.964 - 1.057]로 체내 노출에서 동등한 것으로 확인되었다.
② 치료적 확증 임상시험
(1) 총 204명의 급성 기관지염 환자를 무작위배정하여 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조, 우월성 임상시험을 실시하여 7일동안 이 약을 시험약, 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽(대조군1) 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽(대조군2)을 활성대조약으로 경구투여하였다.
기저치 수치(연속형 변수)를 공변량으로 포함한 공분산분석으로 분석하였을 때 일차 유효성 평가 결

과는 하기의 표와 같았으며 이 약 투여군이 **대조군1, 대조군2**에 비해 기저치 대비 4일 후 BSS **총점** 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p = 0.0012, p = 0.0006).
[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=67)	대조군1(N=70)
최소제곱평균	-3.51±0.18	-2.65±0.18
최소제곱평균 변화량	-0.86±0.26	
95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-1.37, -0.35]	
p 값	0.0012	

[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=67)	대조군2(N=64)
최소제곱평균	-3.56±0.18	-2.64±0.19
최소제곱평균 변화량	-0.92±0.26	
95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-1.44, -0.40]	
p 값	0.0006	

(2) 총 186명의 급성 상기도감염으로 인한 기침 및 객담(가래) 환자를 무작위배정하여 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 비열등성 임상시험을 실시하여 7일 동안 이 약과 활성대조약(황련수포화부탄올건조엑스(4.5~7→1) 및 아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1) 복합시럽)을 경구투여하였다. 추가적으로, 참조군(위약) 대비 이 약의 우월성을 탐색하였다.
투여군별 기저치 수치 및 4일 시점의 변화량에 대해 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하고, 각 군간 변화량 평균의 비교는 기저치 BSS 기침 또는 객담(가래) 점수로 보정한 공분산분석으로 분석하였을 때, 일차 유효성 평가 결과는 하기의 표와 같이 대조군 대비 이 약 투여군에서 유의하게 개선되어 비열등성을 입증하였다. 또한 1차 평가변수에 대하여 탐색적으로 참조군(위약)과 비교 평가 시, 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 개선된 결과를 확인하였다.
[임상시험용 의약품 투여 후 4일 시점의 BSS 기침, 객담(가래) 점수 변화량(이 약 투여군 vs 대조군)

측정값(PP군)		이 약 투여군 (N=75)	대조군(N=71)
기침	최소제곱평균	-1.35±0.10	-0.87±0.10
	최소제곱평균 변화량	-0.47±0.14	
	95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-0.75, -0.19]	
	p 값	0.0012	
객담 (가래)	최소제곱평균	-1.09±0.09	-0.76±0.10
	최소제곱평균 변화량	-0.33±0.13	
	95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-0.60, -0.07]	
	p 값	0.0141	

2) 약리시험 정보
디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽(대조 투여군) 대비 코대원에스시럽의 거담 효과를 확인하기 위하여 효력시험을 수행하였다. phenol red 정량검사를 실시한 결과 각 대조 투여군 대비 코대원에스시럽 투여군에서 phenol red 배출이 통계학적으로 유의하게 증가하였다.
3) 독성시험 정보

랫드에서 4주 반복투여독성시험 및 2주 회복시험 (독성동태시험 포함) 결과 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)시럽을 혼합하여 투여하였을 때 독성학적으로 유의할만한 상승작용이나 새로운 독성은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 6년 (기허가 사항과 동일)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목에 따른 재심사 대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2제1항 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.5 사전검토

○ 해당없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	임상통계 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023.05.26.	2023.05.26.	2023.06.05.	2023.05.26.
보완요청일자	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-
최종처리일자	2023.08.29.	2023.07.24.	2023.07.12.	2023.07.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 '[별지 1] 의약품 품목허가 보고서'를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호 및 제27조제7항
(안전성・유효성에 관한 사항을 변경하고자 하는 경우)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
・ DWKH의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험 결과보고서
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 코대원에스시럽은 적응증 확장을 위하여 급성 상기도감염의 진해거담제로 허가된 시네츄라시럽(황련/아이비엽)을 대조군으로 급성 상기도감염 환자 대상 3상 임상시험을 수행하였음.

- **(임상 설계)** 핵심 3상은 급성 상기도감염에서의 기침, 가래를 대상질환으로 하는 활성대조군(시네츄라시럽) 대비 비열등성 평가 임상이며 주요 유효성 평가변수로서 기침과 가래에 대한 기관지염 중증도 점수(BSS) 체계를 활용하였음. BSS는 기침, 가래, 호흡곤란, 기침 시 흉통 등의 항목으로 구성되어 일반적인 상기도감염에서는 관찰되지 않는 건성 수포음이 포함되어 있으므로 동 임상에서는 BSS 총점이 아닌 기침과 가래 항목 점수를 공동 1차 평가변수로 설정하였음.
- **(유효성)** 1차 평가변수로 4일 시점 기침/가래 점수의 변화량을 평가한 결과, 시험군은 대조군 및 참조군(위약) 대비 개선된 기침/가래 증상으로 군간 차이에 대한 통계적 유의성을 나타내었음. 이외 4일 및 7일 시점에 관찰된 2차 평가변수는 1차 평가결과와 일치하였음.
- **(안전성)** 기존에 알려진 안전성 정보 내에서 경미한 수준의 이상반응만이 관찰되었고 새로운 안전성 우려사항은 보고되지 않았으므로 적응증 추가에 따른 특이사항은 없음.

[약어 및 정의]

- BSS(기관지염 중증도 점수)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- (제품명/코드명) 코대원에스시럽 / DW1601 또는 DWKH
- (신청 효능효과) 다음 질환의 증상 및 징후 개선 : 급성 상기도감염
- (신청 용법용량) 이 약은 성인 1회 1포(20 mL), 1일 3회 식후 경구 투여한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 코대원에스시럽은 급성기관지염으로 인한 기침·가래 환자를 대상으로 3상 임상시험을 실시하여 급성

기관지염으로 인한 증상 및 징후 개선을 적응증으로 2020년 7월 허가를 득함.

- 기침의 가장 흔한 원인은 급성상기도감염과 급성기관지염으로써 초기에는 감별이 어려울 정도로 유사한 질병 양상을 보이며 치료법도 유사함에 따라, 급성상기도감염으로 인한 기침 및 객담에 대하여 코대원에스시럽이 효과를 보일 것으로 기대하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(개요)** 급성상기도감염은 해부학적 위치에 따라 비인두염(감기), 부비동염, 인두염, 편도염, 후두염 등으로 나뉠 수 있고 가장 흔한 비인두염(감기)은 열, 경도의 오한, 근육통, 두통을 동반하며 기침, 콧물, 코막힘, 재채기, 인후부 통증, 쉰 목소리와 같은 급성 증상을 일으킴. 부비동과 관련된 증상(콧물, 코막힘, 후각저하, 안면통증이나 압박감, 상악골 치통, 두통, 후비루 등)을 호소하면 부비동염, 인후통을 주증상으로 하면 인두염/편도염, 쉰목소리는 후두염으로 진단함.
- **(증상 및 치료)** 급성상기도감염의 증상은 콧물, 코막힘, 재채기 등의 코 증상과 인후통, 기침, 객담(가래)과 같은 인후 부위 증상으로 크게 분류되며 기침 및 객담(가래)이 가장 흔함. 급성상기도감염으로 인한 기침은 상기도 증상(콧물, 후비루, 재채기, 가래 등)이 동반되면서 인두와 후두를 자극하여 발생하고 객담(가래)은 호흡기도에서 정상적으로 분비되는 점액성 물질이지만 객담 생산 증가, 점도의 변화, 객담 처리능력 저하로 인해 기침, 호흡곤란 등의 증상이 유발됨.
  - 대부분의 급성상기도감염은 바이러스가 원인이고 자연 치유되므로 증상에 따른 진해제, 거담제, 항히스타민제/충혈완화제, 비스테로이드성 소염진통제 등을 사용함. 일부 부비동염, 인두염, 후두개염 등은 급성 세균성 상기도감염일 경우 항생제 투여가 필요함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(임상) (민원접수번호 20200190493, 접수일자 2020.9.10.)
  - 급성상기도감염 적응증 추가 3상 임상시험 설계 관련 질의
- 임상시험계획승인 (임상시험일련번호 202100106, 승인일자 2021.1.29.)
  - DWKH의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제 3상 임상시험[DWKH-302_V2.1(13JUL2021)]

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

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

- 기허가품목의 효능효과 추가로 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 진해거담제로서 효력시험은 허가규정 제7조5호 나목에 따라 임상시험결과로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

구분		단계	번호	설계	대상자	투여군
최초허가 시 제출	DDI	1상	DW-1601-101	무작위, 공개, 2순서, 2시기, 교차, 단회	건강한 성인 남성	코대원포르테시럽 ±움카민시럽
	안전성·유효성	핵심 3상	DW-1601-301	다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 우월성	급성기관지염 성인 환자	코대원에스시럽 vs 코대원포르테시럽 vs 움카민시럽
변경허가	안전성·유효성	핵심 3상	DWKH–302	다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 비열등성	급성상기도감염 성인 환자	코대원에스시럽 vs 시네츄라시럽 vs 위약

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

신청 효능효과						
다음 질환의 증상 및 징후 개선 : 급성 상기도감염						
구분	**단계**	**번호**	**목적**	**설계**	**대상자**	**투여군**
안전성 유효성	핵심 3상	DWKH –302	급성상기도감염으로 인한 기침 및 객담(가래) 환자 대상 투여 후 4일 시점의 BSS 기침/객담 증상점수 변화량에 대하여 시네츄라시럽 대비 코대원에스시럽의 비열등성 입증 + 위약 대비 코대원에스시럽의 우월성 탐색	다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 비열등성	급성 상기도감염 성인 환자 186명	시험군(코대원에스시럽) vs 대조군(시네츄라시럽) vs 위약군

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- CTD 5.3.5.1 DWKH-302 CSR v1.0(25MAY2023)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
DWKH의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험							
핵심 3상	DWKH-302 '21.11.26. ~'22.12.16.	안전성 유효성	다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 비열등성	만 19세~80세 미만 급성 상기도감염 환자	1일 3회 7일간 경구투여 -시험군: 코대원에스시럽 20mL + 시네츄라시럽 위약 15mL -대조군: 시네츄라시럽 15mL + 코대원에스시럽 위약 20mL -위약군: 코대원에스시럽 위약 20mL + 시네츄라시럽 위약 15mL	<공동 1차> 투여 4일(+1) 시점 - BSS 기침 점수 변화량 - BSS 객담 점수 변화량 <2차> 투여 4일(+1), 7일(±1) 시점 - BSS 총점 변화량 - BSS 증상별 점수 변화량 - 반응률(BSS 총점≤3 또는 투여 전 대비 ≥7 감소) - 시험자/시험대상자가 평가한 전반적 개선도, 치료 유효율(전반적 개선도 중 완전 회복 또는 상당히 개선 비율) - 시험대상자가 평가한 전반적 만족도 <안전성>	<가설> BSS 기침 및 객담 증상 점수 - 시네츄라시럽 대비 코대원에스 시럽의 비열등성 - 위약(참조군) 대비 코대원에스 시럽의 우월성(탐색) <시험대상자수> - 배정비 2:2:1, 군당 최소 58명 (탈락률 20% 포함 73명) → 무작위 배정 186명(시험군 76명, 대조군 74명, 참조군 36명)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과
						- 이상반응 - 실험실 검사 - 활력징후	<유효성/안전성 평가> - 하단 참조

<유효성 평가방법>

BSS

	없음 (absent)	경증 (mild)	중등증 (moderate)	중증 (severe)	초중증 (very severe)
기침(cough)	0	1	2	3	4
객담(sputum)	0	1	2	3	4
건성수포음(rales/rhonchi)	0	1	2	3	4
기침 시 흉통 (chest pain during coughing)	0	1	2	3	4
호흡곤란(dyspnea)	0	1	2	3	4

전반적 개선도

점수	정의
4	완전히 회복됨(cure)
3	상당히 개선됨(significant improvement)
2	개선됨(improvement)
1	약간 개선됨(some improvement)
0	개선되지 않거나 악화됨(non-improvement

전반적 만족도

점수	
4	매우 만족함(very satisfied)
3	만족함(satisfied)
2	보통(neutral)
1	불만족스러움(dissatisfied)
0	매우 불만족스러움(very dissatisfied)

<1차 유효성 평가>

※ 투여 4일 BSS 기침/객담 점수 변화량

1) 시험군 vs 대조군 (비열등성) : CSR Table 11.2.A,

기침	PP set		FA set	
	시험군	대조군	시험군	대조군
기저치 대비 변화량 평균값(SD)	-1.3 (1.04)	-0.9 (0.86)	-1.3 (1.04)	-0.9 (0.90)
p-value(양측, 5%)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
최소자승평균(LSM)	-1.35	-0.87	-1.35	-0.91
[95% CI]	[-1.54, -1.15]	[-1.08, -0.67]	[-1.55, -1.16]	[-1.11, -0.71]
군간 차이	-0.47		-0.44	
[95% CI]	[-0.75, -0.19]		[-0.72, -0.16]	
p-value(ANCOVA)	0.0012		0.0023	
객담	PP set		FA set	
	시험군	대조군	시험군	대조군
기저치 대비 변화량 평균값(SD)	-1.1 (0.83)	-0.7 (0.87)	-1.1 (0.83)	-0.8 (0.89)
p-value(양측, 5%)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
최소자승평균(LSM)	-1.09	-0.76	-1.09	-0.79
[95% CI]	[-1.28, -0.91]	[-0.95, -0.57]	[-1.28, -0.91]	[-0.98, -0.60]
군간 차이	-0.33		-0.30	
[95% CI]	[-0.60, -0.07]		[-0.57, -0.04]	
p-value(ANCOVA)	0.0141		0.0264	

2) 시험군 vs 참조군 (우월성) : CSR Table 11.2.B

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	평가항목	결과

기침	PP set		FA set	
	시험군	참조군	시험군	참조군
기저치 대비 변화량 평균값(SD)	-1.3 (1.04)	-0.8 (1.00)	-1.3 (1.04)	-0.8 (1.00)
p-value(양측, 5%)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
최소자승평균(LSM)	-1.34	-0.73	-1.34	-0.73
[95% CI]	[-1.55, -1.13]	[-1.04, -0.42]	[-1.55, -1.13]	[-1.04, -0.42]
군간 차이	-0.61		-0.61	
[95% CI]	[-0.98, -0.23]		[-0.98, -0.23]	
p-value(ANCOVA)	0.0017		0.0017	
객담	PP set		FA set	
	시험군	참조군	시험군	참조군
기저치 대비 변화량 평균값(SD)	-1.1 (0.83)	-0.7 (0.97)	-1.1 (0.83)	-0.7 (0.97)
p-value(양측, 5%)	<0.0001	0.0003	<0.0001	0.0003
최소자승평균(LSM)	-1.10	-0.67	-1.10	-0.67
[95% CI]	[-1.30, -0.91]	[-0.95, -0.38]	[-1.30, -0.91]	[-0.95, -0.38]
군간 차이	-0.44		-0.44	
[95% CI]	[-0.78, -0.09]		[-0.78, -0.09]	
p-value(ANCOVA)	0.0128		0.0128	

<2차 유효성 평가>

1) 투여 4일, 7일 시점 BSS 총점 변화량 : 시험군과 각 군간 차이는 통계적으로 유의하였으며 FAS 분석 결과도 유사하였음.

2) 투여 4일, 7일 시점 BSS 증상별 점수 변화량

(1) 기침 및 객담 : 시험군과 각 군간 차이는 통계적으로 유의하였으며 FAS 분석 결과도 유사하였음.

(2) 건성수포음 : 모든 군, 모든 시점 0점

(3) 기침 시 흉통/호흡곤란 : 모든 군, 모든 시점에서 기저치 대비 유의한 개선이 관찰되었으나 군간 차이의 통계적 유의성은 없었고 FAS 분석 결과도 유사하였음.

3) 투여 4일, 7일 시점 반응률(BSS 총점≤3 또는 투여전 대비 ≥7 감소한 시험대상자 비율로 정의)

- 시험군의 반응률은 4일/7일 시점 대조군 및 7일 시점 참조군 대비 유의한 차이를 보였고 FAS 분석 결과도 유사하였음.

4) 시험자가 평가한 전반적 개선도 및 치료 유효율(전반적 개선도 중 완전 회복 또는 상당히 개선 비율로 정의)

- FAS 분석 결과와 시험대상자가 평가한 전반적 개선도(PP, FAS) 또한 유사하였음.

5) 시험대상자가 평가한 전반적 만족도

- FAS 분석 결과와 시험대상자가 평가한 전반적 개선도(PP, FAS) 또한 유사하였음.

<안전성 평가>

- 노출기간 : 시험군 7.6±0.56일, 대조군 7.6±0.79일, 참조군 7.5±0.88일 → 군간 유의한 차이 없음
- 진약 또는 위약 총 투여량 : 시험군 38.7±3.79포, 대조군 38.2±4.25포, 참조군 37.4±5.30포 → 군간 유의한 차이 없음
- TEAEs : 시험군 9.21%(7명, 8건), 대조군 9.46%(7명, 8건), 참조군 0
  → 졸림(시험군 3.95%, 대조군 2.70%), 소화불량/구강건조(각각 시험군 1.32%, 대조군 1.35%), 오심(시험군 1.32%), 천장 관절염/피로(각각 대조군 1.35%), SARS-CoV-2 양성(대조군 1.35%)
  → 혈액 중성 지방 증가(시험군 1.32%, 대조군 1.35%), 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(시험군 1.32%)
- ADRs : 시험군 5.26%(4명, 5건), 대조군 6.76%(5명, 5건), 참조군 0
  → 졸림(시험군 3.95%, 대조군 2.70%), 구강건조(시험군 1.32%, 대조군 1.35%), 소화불량/피로(각각 대조군 1.35%), 오심(시험군 1.32%)
- SAEs, SADRs 사례는 관찰되지 않았으며 관찰된 TEAEs는 모두 경증이었음
- 실험실 검사 : 임상적으로 유의한 변화는 triglycerides 항목에서만 관찰되었으며 식단 불균형의 사유로 약물 관련성은 없었고 처치 없이 회복하였음
- 활력징후, 심전도 검사 결과 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **(1차)** 주분석군(PP)의 투여 후 4일 시점 BSS 기침/객담 점수 변화량은 각각 대조군, 참조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 95% 신뢰구간 상한값은 비열등성 한계 미만이었음. FAS군 분석 결과도 이와 일치하였음.
- **(2차)** 투여 후 4일, 7일 시점의 BSS 총점과 7일 시점 BSS 기침/객담 점수 또한 시험군이 대조군, 참조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내며 1차 평가결과를 뒷받침하였음. 다만 기침/객담 이외 BSS 증상별 점수로서 호흡곤란, 기침시 흉통 등은 군간 유의한 차이가 없었음. BSS 총점은 최대 20점이므로 투여 후 4일, 7일 시점에 3점 이하인 경우 또는 기저치 대비 7점 이상 감소한 경우를 반응자로 정의하였을 때, 반응률은 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 높았음. 참조군과의 비교 시에는 4일 시점의 통계적 유의성은 없는 수치상 개선과 7일 시점의 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음. 시험자/시험대상자가 평가한 전반적 개선도에서 완전 회복 또는 상당히 개선됨의 비율로 정의한 치료 유효율도 반응률 결과와 일치하였음.
  시험대상자의 만족도는 참조군보다 시험군/대조군의 만족도가 전반적으로 높았음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중대한 이상반응이나 중대한 약물이상반응, 중도탈락을 야기한 이상반응의 사례는 관찰되지 않았으며 모든 TEAEs는 1등급의 경증이었음. 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸림이며 시험군 3명, 대조군 2명에서 관찰되었고 ADR로 간주되었음. 이외 실험실검사, 활력징후, 심전도에서 이상소견은 관찰되지 않았음.
  - 종합적으로 시험군, 대조군, 참조군의 이상반응 발생에 대한 유의한 군간 차이는 없었고 새로운 안전성 이슈 등 특이사항은 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 급성 상기도감염의 주요 증상은 기침, 객담(가래), 콧물, 코막힘, 인후통, 인두 또는 편도의 발적을 동반한 염증성 병변, 흡기성 천명, 발성장애, 호흡곤란 등으로 알려져 있음. 동 품목의 약리작용을 고려하여 임상시험 대상자는 급성 상기도감염 환자로서 기침, 객담을 주 증상으로 하나, 건성수포음은 급성기관지염 등 하기도감염의 증상이므로 해당없는 자를 선정하였음.
  임상시험 결과, 코대원에스시럽은 투여 4일 시점 BSS 기침 및 가래 점수의 변화량에 대한 대조약 대비 비열등성을 입증하였으며 안전성 결과 또한 예측가능한 범위에서 내약성이 양호하였음. 또한 동 임상에서 탐색적으로 평가한 참조군(위약) 대비 코대원에스시럽의 우월성 결과를 참고할 때, 급성 상기도감염으로 인한 기침 및 가래 개선 목적의 효능효과는 인정 가능함.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(개발경위)** 코대원에스시럽은 급성기관지염에서의 BSS 총점 개선을 평가하여 급성기관지염의 증상 및 징후 개선 적응증으로 2020년 7월 품목허가를 득함. 이후 급성 상기도감염의 적응증 확장을 위하여

급성 상기도감염의 진해거담제로 허가된 시네츄라시럽(황련/아이비엽)을 대조군으로 급성 상기도감염 환자 대상 3상 임상시험을 수행하였음.

- **(임상 설계)** 핵심 3상은 급성 상기도감염에서의 기침, 가래를 대상질환으로 하는 활성대조군(시네츄라시럽) 대비 비열등성 평가 임상이며 주요 유효성 평가변수로서 기침과 가래에 대한 기관지염 중증도 점수(BSS) 체계를 활용하였음. BSS는 기침, 가래, 호흡곤란, 기침 시 흉통 등의 항목으로 구성되어 일반적인 상기도감염에서는 관찰되지 않는 건성 수포음이 포함되어 있으므로 동 임상에서는 BSS 총점이 아닌 기침과 가래 항목 점수를 공동 1차 평가변수로 설정하였음. BSS는 세부적으로 cough domain과 sputum domain으로 구성되어 있으며, cough domain으로서 4종(기침, 호흡곤란, 기침 시 흉통, 건성수포음)과 sputum domain으로 1종(가래)으로 구분됨. 이에 따라 주 증상인 기침, 가래에 대한 평가가 가능하도록 BSS 항목 중 건성수포음이 0점이고 최소 1점 이상의 가래 점수가 있는 환자로 선정기준을 제한하였으며 연구목적에 적합함. PP군에서 기저치의 BSS 기침 평균 점수는 시험군 2.7±0.68점, 대조군 2.8±0.66점, 참조군 2.8±0.73점이었고 BSS 가래 평균 점수는 시험군 2.4±0.65점, 대조군 2.3±0.67점, 참조군 2.3±0.54점이었음.
- **(유효성)** 1차 평가변수로 4일 시점 기침/가래 점수의 변화량을 평가한 결과, 시험군은 대조군 및 참조군 대비 개선된 기침/가래 증상으로 군간 차이에 대한 통계적 유의성을 나타내었음. 이와 별개로 시험군/대조군/참조군 모두 4일/7일 시점 각 군의 기저치 대비 통계적으로 유의하게 기침/가래 증상이 개선된 결과는 자연 치유 경과를 보이는 질환 특성과 호흡기계 약물에서 뚜렷한 위약 효과를 고려할 때 예측 가능하였으며, 탐색적으로 평가한 위약 대비 우월성을 입증하였으므로 코대원에스시럽에 의한 기침, 가래 증상 개선 효과는 인정 가능하겠음.

  이외 4일 및 7일 시점에 관찰된 2차 평가변수는 1차 평가결과와 일치되는 결과로 효과를 뒷받침함. 다만 기침, 가래 증상 이외의 증상별 점수(호흡곤란, 기침 시 흉통)는 군 간 유의하지 않은 차이를 보였으나 낮은 기저치 수치(1점 미만)로 인한 입증 한계를 감안할 수 있으며 목표 적응증(기침, 가래)을 고려할 때 참고항목으로 간주 가능함.
- **(안전성)** 기존에 알려진 안전성 정보 내에서 경미한 수준의 이상반응만이 관찰되었고 새로운 안전성 우려사항은 보고되지 않았으므로 적응증 추가에 따른 특이사항은 없음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

품목	코대원에스시럽	시네츄라시럽
	대원제약(주)	안국약품(주)
허가	2020.7.15.	2011.3.11.
효능효과	급성 기관지염의 증상 및 징후 개선	1. 다음 질병으로 인한 기침, 가래 : 급성 상기도 감염, 만성 염증성 기관지염 2. 급성 기관지염

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	**변경허가일**	2023.08.29.
제품명	코대원에스시럽	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.3.1 (2023.07.20.)
주성분 및 함량	1포 20밀리리터 중 ·디히드로코데인타르타르산염 10밀리그램 ·dl-메틸에페드린염산염 26.2밀리그램 ·클로르페니라민말레산염 3밀리그램 ·염화암모늄 200밀리그램 ·펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10) 1235.52밀리그램 (총페놀성 화합물[에피카테킨(C15H14O6:290.3)으로서] 량(으)로서 0.93 밀리그램)		
효능·효과	1. 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선 2. 급성 상기도감염의 기침, 가래		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·졸음 ·구강건조	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 사용성적조사	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·Q-T prolongation ·중증 호흡 억제 ·약물상호작용과 관련된 부작용(페니토인, 항히스타민제, 진정제, MAO억제제, 쿠마린계 항응고제) ·간독성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 사용성적조사	·첨부문서

·출혈		
3. 중요한 부족정보		
·소아 ·고령자 ·간장애 ·신장애	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 사용성적조사	·첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**