

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2009 년 월 일

담당자	연구관	과 장
왕소영	고용석	최기환

종류 : 안전성유효성심사(제조품목허가)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20080453317 (2008.12.31.)
③ 제 품 명	리넥신정	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호 : 339
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 (468밀리그램) 중		
	배합목적	원료명	분 량
	주성분	실로스타졸	100
	주성분	은행엽엑스	80
⑥ 성 상	연한 연두색의 달걀형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제		
⑧ 신청용법·용량	보통 성인 1회 1정을 1일 2회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월		
⑩ 기원 및 개발경위	항혈소판제제인 실로스타졸 제제와 혈액순환개선제인 은행엽엑스 제제에 대한 복합정제를 개발하고자 함.		
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 실로스타졸 : phosphodiesterase III에 특이적으로 작용하여 항혈소판 작용과 혈관이완 작용을 나타냄. PDE III를 억제하면 세포 내 cAMP의 농도가 증가하고 이에 따라서 혈소판에서는 응집이 억제되며, 혈관이 이완됨. ◦ 은행엽엑스 : 항혈소판, 혈관이완, 항산화효능 		

⑫ 국내외 사용현황	<단일제 국내 허가현황> ◦ 한국오츠카제약(주) “프레탈정 50mg, 100mg (실로스타졸)” (허가일 : 1990.3.8.) ◦ 에스케이케미칼(주) “기빅신에프정 80밀리그램(은행엽엑스)” (허가일 : 1997.6.30.)
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가신고심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2009-17호, 2009.5.1.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제)
⑭ 검토결과	시정적합 <시정사항> 1. 효능·효과 : 보완자료 제출시 신청사가 제출한 변경신청사항 반영 2. 용법·용법 : 문구 수정 (시정근거 : 국내 유사품목 (유유-유크리드정) 기허가사항) 3. 사용상의 주의사항 : 병용투여 관련 안전성정보 추가, 문구 수정

<참고사항> 1. 관련규정

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																			
		3				4				5			6		7	8					
		가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나							
		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
II. 자료제출의약품																					
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																					
심사대상	면제근거 (국내사용예)																				
단일제	단일제 또는 복합제	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	×	×	○
비 고		의약품등의 품목허가신고심사 제28조제2항에 따른 효력시험자료 면제가능																			

붙임 1. 시정사항

◦ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 효능·효과

다음 질환에 대하여 실로스타졸 단독요법으로 효과가 불충분한 경우, 실로스타졸과 은행엽엑스 제제의 병용요법에 대한 대체요법

1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선
2. 뇌경색(심인성 뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제

나. 용법·용량

이 약은 1회 용량으로 실로스타졸 100밀리그램과 은행엽엑스 80밀리그램을 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대체요법으로 투여한다. 통상 성인에 대하여 1일 2회, 1회 1정을 경구 투여한다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 실로스타졸 투여로 인해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현될 수 있으므로 협심증의 증상(흉통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초자체출혈 등) 또는 그러한 소인(활동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과 수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 2) 울혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)
- 3) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트 알파덱스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
- 4) 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율 $\leq 25\text{mL/분}$)(이 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘기타’항 참조)
- 5) 중등도 또는 중증 간부전 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘기타’항 참조)
- 6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
- 7) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(악성고혈압 등)
- 8) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성 심실이소성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자

4. 이상반응

1) 중대한 이상반응

- (1) 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상 : 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (2) 혈액계 : 범혈구감소증, 무과립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- (4) 울혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심실빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (5) 황달, 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 기타의 이상반응

- (1) 과민반응 : 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- (2) 전신 : 등통증, 감염, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막뒤출혈이 나타날 수 있다.
- (3) 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상실성 기외수축, 심실성

기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 심계항진, 빈맥, 화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다.

- (4) 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통·두중감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 진전이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (5) 소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ -GTP의 상승, 위염, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화궤양, 치주농양, 위궤양, 허부종, 때때로 복통, 구역·구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감, 위장관 불쾌감이 나타날 수 있다.
- (6) 혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (7) 대사 및 영양계 : 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지방혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (8) 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤활낭염이 나타날 수 있다.
- (9) 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.
- (10) 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.
- (11) 피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부비대, 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.
- (12) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 결막염이 나타날 수 있다.
- (13) 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- (14) 신장 : 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.
- (15) 기타 : 때때로 발한, 부종, 흉통, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.

3) 국내재심사결과

실로스타졸의 국내 시판 후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배재할 수 없는 이상반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

가. 중추 및 말초신경계 이상 : 두통 2.77%(18례/650례), 불안(흥분) 0.15%(1례/650례)
나. 위장관계 이상 : 설사 0.46%(3례/650례), 구역0.31%(2례/650례), 소화불량증 0.15%(1례/650례), 구토 0.15%(1례/650례), 식욕부진 0.15%(1례/650례), 복통 0.15%(1례/650례)

다. 피부 및 부속기관 이상 : 소양감 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)

라. 정신신경계 이상 : 경면 0.15%(1례/650례)

마. 심박 이상 : 심계항진 0.15%(1례/650례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

5. 일반적 주의

- 1) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 이 약 투여 중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 2) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.
- 3) 이 약은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.

6. 상호작용

- 1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.
- 2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E₁ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파덱스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 딜티아젬, 에리트로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백질분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 실로스타졸 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 실로스타졸 용량을 감량 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 실로스타졸로 인하여 반사빈맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫트)에서 실로스타졸의 이상태자 증가 및 출생시 저체중, 사망 증가가 보고 되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫트)에서 실로스타졸이 유즙 중으로 이행됨이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영·유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에게 있어 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타졸이 높은 단백결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 실로스타졸의 경구 LD50은 마우스와 랫트에서 > 5.0g/kg, 개에서 > 2.0g/kg 이다.

11. 저장상의 주의사항

- 1) 직사일광을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

- 1) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 강심제에 대해 울혈성심부전(NYHA 분류 III~IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 울혈성심부전을 나타내지 않는 환자에 있어, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기 투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.
- 2) 비글을 이용한 실로스타졸의 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day,

12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실심내막, 우심방심외막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.

- 3) 실로스타졸의 경우 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중이 발증하기 쉬운 고혈압 자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균 수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).
- 4) 실로스타졸의 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 이 약군에서 당뇨병의 발증에 및 악화예가 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군1/523례).
- 5) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 6) 무증후성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된 바 없다.
- 7) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 실로스타졸의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가될 수 있으므로 필요시 적절히 감량한다. 특히, 고지방식에서 실로스타졸의 흡수가 증가하여 C_{max}는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
- 8) 신기능 장애 환자의 체내동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 100mg을 8일간 연속해서 경구투여 시, 건강한 성인에 비해 실로스타졸의 C_{max}는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 활성대사체의 C_{max}는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.
- 9) 간기능 장애 환자의 체내동태 : 실로스타졸을 경증 간장애 환자에게 100mg을 단회 경구투여시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(C_{max}는 7% 감소, AUC는 8% 증가).
- 10) 케토코나졸, 에리스로마이신, 오메프라졸 : 실로스타졸과 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 C_{max}는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 C_{max}는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dehydro-cilostazole이 69% 증가하였다.