

안전성·유효성 심사결과 공개양식

2013 년 8 월 7 일

담당자	연구관	과 장
전설희	김소희	박윤주

① 회사명	한국엠에스디(유)	② 문서번호	20120159076(2012.11.22.)
③ 제품명	에리우스-디 서방정	④ 구분	수입, 전문(141)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(455.0밀리그램) 중 수도에페드린황산염 120.0밀리그램, 데스로라타딘 2.5밀리그램		
⑥ 성상	"D12"가 새겨진 파란색 층과 백색 또는 미백색 층으로 이루어진 타원형의 이층정		
⑦ 신청효능·효과	비충혈을 포함하는 계절알레르기비염에 의한 비증상 및 비외증상의 완화		
⑧ 신청용법·용량	성인 및 12세 이상의 소아: 이 약의 권장용량은 1회 1정씩 1일 2회이며, 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약은 서방정이므로, 씹거나 부수거나 갈지 말고, 그대로 삼켜서 복용해야 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 상온(15~25℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	기허가된 두 성분의 복합제를 개발		
⑪ 약리작용기전	데스로라타딘: 항히스타민제, 수도에페드린황산염: 비충혈제거제		
⑫ 국내외 사용현황	데스로라타딘 : 에리우스정(한국엠에스디(유), 2006.11.30. 재심사 2012.11.29까지) 수도에페드린황산염 함유제제 : 클라리틴-디복효정(수도에페드린황산염, 로라타딘 2000.11.23), 삐삐콜플러스정(d-브롬페니라민말레산염, 수도에페드린황산염 2000.12.19.)		
⑬ 관련조항	「의약품의품목허가·신고·심사규정」 제5조제2항 별표 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→복합제),		

	7. 새로운 제형
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 한국엠에스디(유), 에리우스-디정

□ 효능·효과

비충혈을 포함하는 계절알레르기비염에 의한 증상의 완화

□ 용법·용량

성인 및 12세 이상의 소아:

이 약의 권장용량은 1회 1정씩 1일 2회이며, 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

이 약은 서방정이므로, 씹거나 부수거나 갈지 말고, 그대로 삼켜서 복용해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분 또는 로라타딘, 아드레날린 제제 또는 유사한 화학 구조를 가진 다른 약물에 과민증이 있는 환자 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 이 약은 수도에페드린을 함유하고 있으므로, 다음 환자에는 투여하지 않는다.
- MAO(Monoamine oxidase) 저해제를 복용 중이거나 복용을 중단한지 14일 이내의 환자 (5. 상호작용 참조)
- 3) 좁은 앞방각 녹내장 또는 녹내장 환자
- 4) 중증의 고혈압, 부정맥, 허혈성 심장질환과 같은 관상동맥질환을 가진 환자
- 5) 갑상선 기능항진증 환자
- 6) 뇌출혈 병력이 있거나, 위험성이 있는 환자의 경우 다음 의약품과 병용 시 뇌출혈 위험을 증가시킬 수 있음 : 혈관수축제(브로모크립틴, 페르골리드, 리수리드, 카베르골린, 에르고타민, 디히드로에르고타민) 또는 다른 비충혈 제거제(페닐프로판올아민, 페닐에프린, 에페드린, 옥시메타졸린, 나파졸린 등)
- 7) 12세 미만의 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심부정맥, 고혈압, 협심증 병력이 있는 환자, 당뇨병, 기관지연축 병력이 있는 환자, 디기탈리스 투여 환자, 안압상승 환자
- 2) 협착성 소화성궤양, 유문 십이지장 폐색, 전립선비대증 환자, 방광경부폐색 환자
- 3) 교감신경유사작용 약물을 복용하는 환자 : 충혈제거제, 식욕억제제 또는 암페타민류의 정신흥분제, 항고혈압약, 삼환계 항우울제와 다른 항히스타민제
- 4) 맥각 알카로이드 혈관수축제를 복용중인 편두통 환자
- 5) 신장애, 간장애 환자, 고령자에서 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서 나타난 이상반응

414명의 환자에게 2주간 이 약을 1일 2회 투여하여 안전성을 평가한 결과, 이 약 투여 후 보고된 대부분의 이상약물반응은 수도에페드린 단독 투여시 나타난 이상약물반응과 양상과 발현율이 유사하였다. 표 1은 2% 이상 환자에서 보고된 이상약물반응이다.

표 1. 2% 이상 환자에서 보고된 이상약물반응의 발현율

신체기관별 이상약물반응	이 약 1일 2회 (N = 414)	데스로라타딘 5 mg 1일 1회 (N = 412)	수도에페드린120 mg 1일 2회 (N = 422)
정신계			
불면증	8.9%	2.2%	12.1%
신경과민	1.2%	0	2.6%
졸림	2.7%	3.4%	1.4%
신경계			
어지러움	2.4%	1.0%	<1%
소화기계			
구강건조증	7.2%	2.4%	7.8%
식욕부진	1.9%	0	2.1%
전신			
피로	2.7%	1.5%	1.4%
두통	3.1%	1.5%	2.6%

2) 시판 후 이상반응

데스로라타딘 단일제에 대하여 자발적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다: 과민반응(예, 아나필락시스, 혈관부종, 호흡곤란, 가려움증, 발진, 두드러기), 환각, 빈맥(빠른맥), 두근거림, 어지러움, 졸음, 불면, 정신운동과다활동, 발작, 복통, 구토, 소화불량, 설사, 근육통, 간 효소 수치 상승(빌리루빈 및 간염 포함)이 매우 드물게 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 교감신경유사작용 아민에 의하여 경련을 동반한 중추신경계 흥분이나 저혈압을 동반한 심장혈관허탈이 나타날 수 있다. 이러한 증상은 12세 이상의 청소년, 고령자 또는 과량투여 시 발생할 가능성이 높다.
- 2) 수도에페드린 황산염은 남용가능성이 있다. 용량증량은 독성반응을 유발할 수 있다. 지속적인 사용은 내성을 야기하여 과량투여의 위험성을 증가시킬 수 있다. 급격한 약물 투여 중단은 우울증을 유발할 수 있다.
- 3) 휘발성 할로젠화 마취제와 간접적 교감신경 흥분제를 사용하였을 때, 수술 전후 급성 고혈압이 나타날 수 있다. 따라서 수술이 예정되어 있으면, 마취 24시간전에 이 약을 중단하는 것이 바람직하다.
- 4) 이 약을 투여 받은 환자들의 운전 능력에 영향은 없었다. 그러나 매우 드물게 몇몇 환자들은 운전이나 기계 조작에 영향을 미칠 가능성이 있는 졸음을 경험할 수도 있음을 알려주어야 한다.

5. 상호작용

- 1) MAO 저해제를 투여 중인 환자에게 교감 신경 흥분제의 투여시, 고혈압성위기 등의 고혈압 반응이 나타날 수 있다.
- 2) 이 약과 알코올의 상호작용은 연구되지 않았다. 이 약을 알코올과 함께 복용했을 때 알코올이 유발하는 행동 장애 효과를 증강시키지 않았다. 정신운동 시험 결과, 알코올의 섭취와 관계없이 데스로라타딘 과 위약에서의 차이가 나타나지 않았다. 이 약을 복용하는 동안 알코올 섭취는 피해야 한다.

3) 에리우스-디 정에 대한 상호작용 연구는 실시된 바 없다. 건강한 자원자를 대상으로 수행한 연구에서 데스로라타딘과 에리스로마이신, 케토코나졸, 아지스로마이신, 플루옥세틴 및 시메티딘을 병용투여 후 심전도 파라미터(QTc=corrected QT interval 포함) 및 임상검사치, 활력징후, 이상반응을 평가한 결과, 데스로라타딘의 안전성 프로파일에 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

건강한 남성 및 여성 지원자에서 데스로라타딘과 다른 약물의 병용투여 시 나타나는 약동학적 변화는 표2와 같다.

표 2. 데스로라타딘과 3-히드록시데스로라타딘의 약동학 변화

	데스로라타딘		3-히드록시 데스로라타딘	
	C _{max}	AUC _{0-24hrs}	C _{max}	AUC _{0-24hrs}
에리스로마이신 (500mg Q8h)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
케토코나졸 (200mg Q12h)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
아지스로마이신 (500mg day 1,250mg QD X 4days)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
플루옥세틴 (20mg QD)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
시메티딘 (600mg Q12h)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

4) 교감신경유사작용 약물(비충혈제거제, 식욕억제제 또는 암페타민류의 정신흥분제, 항고혈압제, 삼환계 항우울제, 항히스타민제)과 병용투여시 심각한 고혈압 반응을 유발할 수 있다.

5) 디히드로에르고타민, 에르고타민, 메틸에르고메트린과 병용투여시 혈관수축 위험성과 혈압 증가가 나타날 수 있다.

6) 비충혈제거제로 사용되는 혈관수축제(페닐프로판올아민, 페닐에프린, 에페드린, 옥시메타졸린, 나파졸린)와 병용투여시 혈관수축 위험성이 있다.

7) 교감신경유사작용 약물은 베타-아드레날린차단제, 메틸도파, 메카밀아민, 레세르핀, 베라트륨 알칼로이드 및 구아네티딘의 항고혈압 효과를 감소시킬 수 있다.

8) 수도에페드린을 디기탈리스와 병용투여시 이소성 심장 박동 조율기의 활성이 증가될 수 있다.

9) 제산제들은 슈도에페드린의 흡수율을 증가시키고, 카올린은 감소시킨다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

데스로라타딘과 수도에페드린의 복합제에 대한 생식독성시험은 실시된 바 없다. 이 약의 임부에 대한 충분하고 잘 통제된 임상시험은 수행되지 않았다.

데스로라타딘

동물시험에서 데스로라타딘은 기형유발성을 나타내지 않았다. 그러나 임신 중 사용에 관한 안전성은 확립되지 않았으므로, 임신 중 데스로라타딘의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부

데스로라타딘과 수도에페드린은 모두 모유로 분비되며, 수도에페드린은 모유의 생산을 감소시키므로 수유부에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

안전성과 유효성이 확립되지 않았으므로 12세 미만의 소아에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며 교감신경유사작용 아민에 의한 이상반응이 더 많이 나타날 수 있다. 일반적으로 고령자에서 간기능/신기능/심기능 등의 감소 및 동반 질환이나 다른 약물 복용이 더 빈번함을 감안하여 고령자에 대한 투여는 신중히 이루어져야 한다.

9. 임상검사치에의 영향

- 1) 항히스타민제는 피부 반응 검사법에 의해 나타날 수 있는 양성반응을 방해 또는 감소시킬 수 있기 때문에 피부 검사법을 실시하기 약 48시간 전에 투여를 중지하여야 한다.
- 2) 수도에페드린 복용시, 메탐페타민류(methamphetamines)를 위한 시험에서 거짓양성 결과가 나타날 수 있다. 이 약을 복용하는 운동선수는 약물반응검사에서 양성이 나타날 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여시 흡수되지 않은 약물을 제거할 수 있는 표준 요법들을 고려해야 한다. 대증요법 및 지지요법이 권장된다. 데스로라타딘 및 3-히드록시데스로라타딘(3-OH 데스로라타딘)은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

12. 기타

데스로라타딘과 수도에페드린 황산염 복합제의 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애에 대한 동물시험이나 실험실 연구는 수행되지 않았다.

데스로라타딘

데스로라타딘의 발암성은 로라타딘을 랫트에 투여한 연구와 데스로라타딘을 마우스에 투여한 연구를 통해 평가되었다. 랫트에 대한 2년 동안 실시한 연구에서 로라타딘을 최대 25mg/kg/일(사람에게 권장된 일일 경구 투여용량에서 예상되는 로라타딘 및 데스로라타딘 혈중농도의 30배에 해당)을 투여했다. 로라타딘 10mg/kg/일을 투여한 수컷 랫트와 25mg/kg/일을 투여한 암·수컷 랫트에서 간세포암(선종 및 암종) 발생률이 유의하게 증가한 것으로 관찰되었다. 10mg/kg 로라타딘을 투여한 랫트에서의 데스로라타딘 및 데스로라타딘 대사체의 예측 농도는 사람에게 권장된 일일 경구 투여용량 투여시 AUC의 약 7배에 해당했다. 데스로라타딘의 장기 사용에 있어 이러한 관찰 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

마우스에 대한 2년간의 식이 연구에서 수컷과 암컷에 대해 각각 최대 데스로라타딘 16mg/kg/일과 32mg/kg/일을 투여한 결과, 어떤 암에 대해서도 유의한 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 이 연구에서

데스로라타딘 및 데스로라타딘 대사체의 예측 농도는 사람에게 권장된 일일 경구 투여용량 투여시 AUC의 각각 12배 및 27배에 해당했다.

□ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 상온(15~25℃) 보관, 제조일로부터 24개월

끝.

<붙임 2> 안전성 유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 「의약품의품목허가·신고·심사규정」 제5조제2항 관련 별표 1의 II.자료제출의약품
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→복합제), 7. 새로운 제형,

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																					
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고	
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나				
			1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	(1)	(2)	(3)	가	나	다	가	나			
3.유효성분의 새로운 조성	○	품질	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	
7. 새로운제형	○	품질	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○	
제출자료	○	품질	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
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>

[심사자 종합적 검토의견]

- 알레르기비염의 증상치료제로 허가된 항히스타민제인 데스로라타딘과 비충혈제거제 수도에페드린을 주성분으로 하는 복합제로 비충혈 증상의 완화 효과가 포함된 계절알레르기 치료제로 허가 신청함
- 제출된 독성시험 자료는 desloratadine 단일제에 대한 시험자료이며, 복합제에 대한 독성시험자료는 제출되지 않았으나 개발국 이외의 사용국이 있는 품목(미국 PDR 2011 수재)으로 독성자료 면제
- 제출한 임상시험자료는 신청품목과 데스로라타딘, 수도에페드린 각각의 단일제의 효과를 비교한 3상임상으로 신청품목(복합제)은 각각의 단일제 투여군에 비해 우월한 효과를 보였음
- 신청품목의 안전성·유효성이 제출 자료를 통해 입증되었음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

알레르기비염은 가장 흔하게 보고되는 알레르기 질환으로, 유럽 인구의 약 23%에서 발생하며 계절 알레르기비염의 특징적인 증상으로는 재채기, 콧물, 코의 가려움증, 눈의 증상, 구강의 가려움, 비충혈이 있다.

에리우스-디 서방정은 2.5mg 데스로라타딘의 속방층과 120mg 수도에페드린의 서방층의 두 개 층으로 구성되어, 1일 2회 복용하는 약물이다.

데스로라타딘은 로라타딘의 활성대사체로, 작용시간이 긴 삼환계 항히스타민제이며 임상적으로 권장되는 용량에서 진정 효과 또는 다른 중추신경계에 대한 작용 없이 말초 항히스타민 작용을 나타낸다. 데스로라타딘은 현재 95개 이상의 국가에서 알레르기비염 및 만성 특발성 두드러기의 증상 치료로 허가되어 있다.

수도에페드린은 경구용 비충혈제거제로서 널리 사용되고 있는 일반의약품으로 유효 권장 경구 투여량(국내 허가된 권장 투여량: 1회 30~60mg 1일 3~4회 투여, 1일 최대투여량은 240mg)에서, 승압 작용 및 중추신경계 자극과 같은 기타 교감신경유사작용을 최소로 나타낸다. 충혈된 비강 점막 수축을 위해 경구용 혈관수축제를 투여하는 것은 다음과 같은 장점이 있다.

- 점진적이거나 지속적인 충혈제거 효과가 나타나며, 반동충혈이 거의 없음
- 국소적으로 적용하는 스프레이나 액은 비교적 접근하기 힘든 상부호흡기의 부어오른 점막의 수축을 촉진
- 국소 약물 투여로 인한 추가 자극없이 코막힘의 완화

계절알레르기비염의 1차 치료 약물로 항히스타민제가 권장되고 있으나 항히스타민제 단독으로는 환자의 비충혈 증상을 충분히 완화시켜주지 못할 수 있으므로, 항히스타민제와 비충혈제거제의 병용이 요구되고 있다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기준 및 시험방법 심사

3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존시험(25°C, 60% RH) 24개월, 가속시험(40°C, 75% RH) 6개월
- 시험항목 : 색상, 수분, 함량, 용출, 유연물질, 미생물 한도
- 시험결과 : 시험기간 중 측정항목에서 유의성 있는 변화가 나타나지 않음

4. 독성 및 약리작용에 관한 자료

- 제출된 독성시험 자료는 desloratadine 단일제에 대한 시험자료이며, 복합제에 대한 독성시험자료 및 약리시험자료는 제출되지 않아, 복합제로서 단회투여독성시험, 1개월 반복투여독성시험, 3개월 이상 반복투여 독성시험 자료가 필요하나, 제28조2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목(미국 PDR 2011 수재)으로 독성자료 면제

5. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 비충혈을 포함하는 계절알레르기비염에 의한 비증상 및 비외증상의 완화
- 신청 용법·용량 :

성인 및 12세 이상의 소아:

이 약의 권장용량은 1회 1정씩 1일 2회이며, 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

이 약은 서방정이므로, 씹거나 부수거나 갈지 말고, 그대로 삼켜서 복용해야 한다.

5.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

5.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 11건, 1상 약동학 평가 자료 9건, 3상 임상자료 2건
- 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 계절성알레르기비염

시험번호/ 지널명	디자인	선정기준	투여기 간(일)	피험자 수 (N)	시험군 (N)	대조1 (N)	대조2 (N)	용법용량	시험결과
P00355	다기관 무작위 이중맹검 활성대조	12세이상 알러젠 양성 임상증상(비증상, 비외증상, 비충혈, 콧물)	15	598	200	198	200	DL D-12 1일2회 DL 5.0mg 1일1회 PSE 120mg 1일2회	대조군 대비 시험군에서 항히스타민 효과, 비충혈 제거 효과가 유의하게 우수한 것으로 나타남
P00362	다기관 무작위 이중맹검 활성대조	12세이상 알러젠 양성 임상증상(비증상, 비외증상, 비충혈, 콧물)	15	650	214	214	222	DL D-12 1일2회 DL 5.0mg 1일1회 PSE 120mg 1일2회	대조군 대비 시험군에서 항히스타민 효과, 비충혈 제거 효과가 유의하게 우수한 것으로 나타남
종합			30	1,248	414	413	424		

5.1.2. 검토의견

- 제출한 임상시험자료는 신청품목과 데스로라타딘, 수도에페드린 각각의 단일제의 효과를 비교한 3
상임상으로 신청품목(복합제)은 각각의 단일제 투여군에 비해 우월한 효과를 보였음

6. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 시판 허가(2006.02.01), 유럽 시판 허가(2007.03.08)

7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	클라리틴-디복효정	에리우스정	에리우스-디 서방정
허가일자	2000년 11월 23일 (신고)	2006.11.30 (허가)	-
원료약품분 량	1정(895mg) 중, [내핵정] 수도에페드린황산염(USP)-60.00mg [당외층] 수도에페드린황산염(USP)-60.00mg 로라타딘(EP)——5.00mg	1정(106mg) 중, 데스로라타딘 ——5.00mg	1정(456.0mg) 중, [서방층] 수도에페드린황산염(USP)—120.0mg [속방층] 데스로라타딘(미분화)(별규)—2.5mg
효능효과	알레르기성 비염 또는 감기에 의한 다음 증상의 완화 : 비충혈, 재채기, 소양증, 콧물, 눈물	다음 질환의 증상 완화 1. 알레르기성 비염 2. 만성 특발성 두드러기	비충혈을 포함하는 계절알레르기비염에 의한 비증상 및 비외증상의 완화

용법용량	성인 및 12세 이상의 소아 : 1회 1정씩 1일 2회 복용한다.	성인 및 12세 이상의 소아: 식사에 관계없이 1회 1정(데스로라타딘으로서 5 mg), 1일 1회 경구투여한다.	성인 및 12세 이상의 소아: 이 약의 권장용량은 1회 1정씩 1일 2회이며, 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약은 서방정이므로, 씹거나 부수거나 갈지 말고, 그대로 삼켜서 복용해야 한다.
------	--------------------------------------	--	--

8. 기타

- 자료제출증명서 제출