

## 루파핀정(루파타딘 푸마르산염) 안국약품(주)

### 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	rupatadine fumarate 12.8mg (루파타딘으로서 10.0mg)
제형 및 성상	밝고 연한 분홍색의 양면이 볼록한 원형 나정
효능·효과	알레르기성 비염 및 두드러기 증상 치료(소양증, 발적 등)
용법·용량	만 12세 이상 청소년 및 성인 : 식사와 상관없이 1일 1정 투여한다.
의약품 분류	141 (항히스타민제): 전문의약품
품목허가일	2017년 4월 28일

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

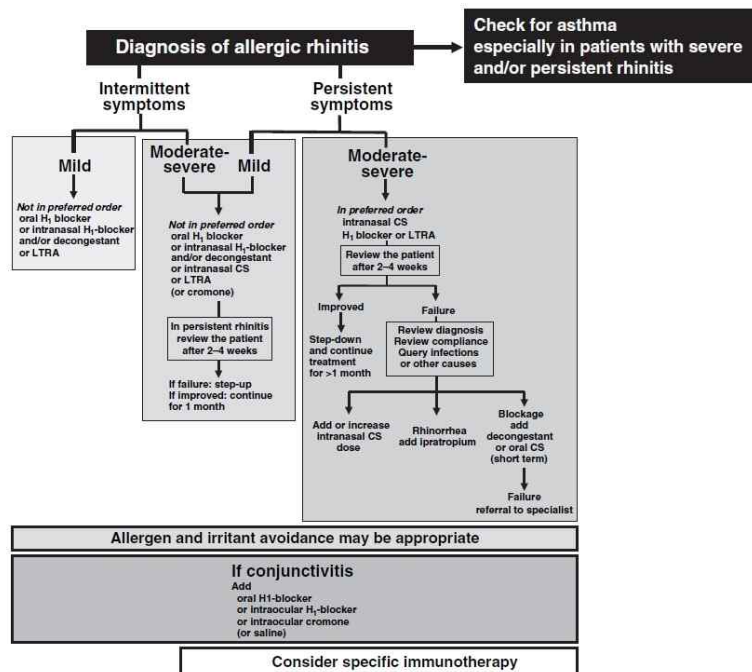
#### ① 알레르기성 비염

##### ○ 임상의를 위한 진료가이드라인 알레르기비염(2015)<sup>1)</sup>

- 알레르기비염 치료에 2세대 항히스타민제를 권고함(근거수준 A, 강하게 권고함)
  - 1세대와 2세대 항히스타민제는 약제 효과에 있어서는 큰 차이가 나지 않으나 1세대 항히스타민제를 과량 복용했을 때 드물지만 부정맥과 같은 중증 부작용이 있을 수 있어 2세대 항히스타민제의 사용을 권고함

##### ○ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) 2008 Update<sup>2)</sup>

- 성인 및 소아의 알레르기성 비염 및 알레르기성 결막염 치료에 2세대 경구항히스타민제 혹은 비강내 H<sub>1</sub>-항히스타민제가 권고됨
- 2세대 경구 항히스타민제가 투여 가능할 경우 안전성 문제가 있는 1세대 경구 항히스타민제는 권고되지 않음



- 신청품은 2세대 항히스타민제로서 소개되고 있음

1) 임상의를 위한 진료가이드라인 알레르기성 비염(2015), 대한천식알레르기학회

2) BOUSQUET, Jean, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy, 2008; 63(s86): 8-160.

## ② 두드러기

- BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema(2015)<sup>3)</sup>
  - 약리학적 치료는 진정작용이 없는 H1 항히스타민제의 표준용량으로 시작해야 함(grade of recommendation = A)
    - 신청품은 2세대 항히스타민제로서 12세부터 투여 가능하다 언급됨
- EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria(2013):the 2013 revision and update<sup>4)</sup>
  - 2세대 H1 항히스타민제가 두드러기 치료에 있어서 1세대 항히스타민제보다 선호됨(strong recommendation/high level of evidence)
    - 2세대 H1 항히스타민제 중 cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, 신청품(rupatadine), bilastine만이 두드러기 치료와 관련하여 연구가 진행됨

## (2) 약제 특성

- 신청품은 H1 수용체에 histamine과 경쟁적으로 작용하는 antagonist이며 항PAF(항혈소판활성인자) 효과를 가진 2세대 항히스타민제임<sup>5)</sup>

## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서<sup>6)7)8)9)10)</sup> 및 임상진료지침<sup>11)12)13)14)</sup>에서 알레르기성 비염 및 두드러기 증상치료 시 2세대 항히스타민제를 추천하고 있으며 신청품을 2세

3) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema(2015), Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology

4) ZUBERBIER, T., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy, 2014; 69(7): 868-87.

5) Essentials of medical pharmacology. 7th edition, 2013.

6) Goldman-Cecil Medicine 25th Edition. 2016.

7) Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. 2017.

8) Allergy. 4th Edition. 2012.

9) Middletons's Allergy. 8th Edition. 2014.

10) Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. 4th Edition. 2014.

11) Management of allergic rhinitis and its impact on asthma.

12) BOUSQUET, Jean, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy, 2008; 63(s86): 8-160.

13) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. 2015.

14) EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria(2013):the 2013 revision and update

대 항히스타민제로 소개하고 있음

- 2세대 항히스타민제는 1세대 항히스타민제와 달리 blood-brain barrier를 통과하지 않아, 부작용인 진정작용, 항콜린작용이 적고 작용시간이 긴 장점이 있어 1차 치료약제로 권고하고 있음

#### (4) 임상시험 결과

- 신청품은 알레르기성 비염 및 두드러기에서 cetirizine 등과 비교 시, 효과면에서 유사하였음

##### ① 알레르기성 비염

- [cetirizine 비교]<sup>15)</sup> 최소 12개월 전 지속성 알레르기성 비염(persistent allergic rhinitis, PER) 이력이 있는 알레르기성 비염 환자를 대상으로 신청품 10mg 투여군(n=167), 위약군(n=161), cetirizine 10mg군(n=151)으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검 임상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과,

- 1차 유효성 평가변수인 기저치 대비 12주 후 i6TSS(콧물, 코막힘, 재채기, 코가려움, 결막염, 안충혈 증상점수(6TSS) 즉각적 평가)변화량은 신청품군 -47.8%, 위약군 -38.8%, cetirizine군 -44.7%로 나타남. 신청품군은 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였고(p=0.008) cetirizine군은 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못함.

- 4주째, 8주째 기저치 대비 평균 6TSS변화량은 즉각적 평가에서 신청품군 및 cetirizine군 모두 위약대비 통계적으로 유의한 효과차이를 보였으나(4주째: 신청품군 p<0.01, cetirizine군 p<0.05; 8주째: 신청품군 및 cetirizine군 모두 p<0.05), 반영적 평가에서는 치료군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못함.

- 2차 유효성 평가변수인 daily 6TSS 즉각적 평가에서 재채기 및 코가려움 증 증상 부분에서 신청품과 cetirizine 모두 위약대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(재채기: 신청품 p<0.001, cetirizine p=0.008; 코가려움: 신청품 p=0.003, cetirizine p=0.024). 반영적 평가에서도 동일한 결과를 나타냄(재채기: 신청품 p=0.002, cetirizine p=0.008; 코가려움: 신청품 p=0.005, cetirizine p=0.027)

- 4주째, 12주째 RQLQ 점수<sup>16)</sup>에서 신청품군과 cetirizine군 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임
- 부작용은 위약군 21%, 신청품군 및 cetirizine군에서 23%로 나타났으며

15) FANTIN, S., et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10mg once daily compared with cetirizine 10mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. Allergy, 2008; 63(7): 924-31.

16) RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire.

신청품군과 cetirizine군 간의 차이는 없었음

- [ebastine 비교]<sup>17)</sup> 최소 2년 이내에 꽃가루를 제외한 계절성 알레르기성 비염(seasonal allergic rhinitis, SAR) 진단을 받은 급성질환 환자를 대상으로 신청품 10mg 투여군(n=79), ebastine 10mg 투여군(n=83), 위약군(n=81)으로 무작위배정, 이중맹검, 평행, 위약대조, 다기관 임상시험에서 2주간 투여 후 효과와 안전성을 비교한 결과,
  - 1차 유효성 평가변수인 mDTSS(mean daily total symptom score) 에서 위약대비 신청품군에서 통계적으로 유의한 감소를 보임(신청품군 33% 감소, 위약군 13% 감소;  $p < 0.005$ ). 신청품군과 ebastine군 간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었음(ebastine군 22% 감소)<sup>18)</sup>
    - 신청품군은 콧물( $p < 0.0001$ ), 재채기( $p = 0.002$ ), 코간지러움( $p = 0.02$ ), 눈물흘림( $p = 0.007$ ) 증상에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선을 보였고 ebastine군에서는 콧물증상에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임( $p \leq 0.005$ )
  - 2차 유효성 평가변수인 평균 DTSSmax(maximum value of the total daily symptom score)점수는 신청품군, ebastine군 모두 위약대비 통계적으로 유의하게 감소함(신청품군 28% 감소;  $p = 0.001$ , ebastine군 17% 감소;  $p = 0.003$ )
    - 4가지 증상(콧물, 재채기, 코가려움, 눈물흘림)에 대한 평균 DSSmax(maximum value of daily symptom score) 점수는 위약대비 신청품군에서 통계적으로 유의하게 감소하였고 ebastine군에서는 콧물, 재채기 증상에서 위약대비 통계적으로 유의한 감소를 보임.
  - 이상반응은 위약군 46%, ebastine군 45%, 신청품군의 47% 환자에서 나타났으며 심각한 이상반응은 없었음.
    - 가장 빈번하게 나타난 약물관련 이상반응은 졸림이었으며 치료군간 유의한 차이는 없었음.

## ② 두드러기

- [cetirizine 직접비교]<sup>19)</sup> 만성자발성두드러기(chronic spontaneous urticaria) 환자를 대상으로 신청품 10mg 투여군(n=35), cetirizine 10mg 투여군(n=35)으로 무작위배정, 평행, 이중맹검 임상시험에서 6주간 약물효과와 안전성을 비교한 결과,
  - MTSS(mean total symptom score), MNW(mean number of wheals),

17) GUADANO, E. M., et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. Allergy, 2004; 59(7): 766-71.

18) 신청품군 mDTSS 점수는 ebastine군의 점수보다 0.16 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

19) DAKHALE, Ganesh N., et al. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. International journal of dermatology, 2014; 53(5): 643-9.

MPS(mean pruritus score)는 기저치 대비 치료 3주째, 6주째 수치에서 신청품군 및 cetirizine군 모두 통계적으로 유의한 차이를 보임( $p < 0.05$ ).

- 피부발진 횟수, 발진 크기, 홍반 강도 수치는 신청품군 및 cetirizine군 모두에서 기저치 대비 유의한 감소를 보였음.
- 최소 1건의 이상사례가 발생한 환자비율은 신청품군 21.21%,(7/33), cetirizine군 38.71%(12/31)이었으며 치료군 간의 유의한 차이는 없었음.

## (5) 학회의견

- 관련 학회에서는 신청품이 기존 2세대 항히스타민제와 유사한 장단점을 가지고 있고 동시에 항PAF 효과와 항염증효과도 있으며, 신청품의 대체약제로 2세대 항히스타민제를 고려할 수있다는 의견임. 기존 2세대 항히스타민제와 동일하게 알레르기성 비염 및 두드러기에 대하여 급여함이 타당하다는 의견을 제시함.

## (6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “알레르기성 비염 및 두드러기 증상 치료(소양증, 발적 등)”에 허가 받은 약제로, 동일한 적응증에 허가받은 2세대 항히스타민제 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

## (7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회 (일자: 2017년 8월 23일)

구분	세부인정기준 및 방법
[141] Rupatadine Fumarate (품명: 루파핀정)	허가사항 범위(알레르기성 비염, 두드러기 증상 치료) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

## (8) 제외국 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스, 독일, 이태리, 영국 약가집에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
  - NICE(영국), CEDAC(캐나다), PBAC(호주) 평가결과는 검색되지 않음