

<별지1>

# 안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2009년 6월 10일

담당자	연구관	과 장
진선경	박상애	신 원

종류 : 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국아스텔라스제약(주)	② 문서번호	20090004126 (2009.1.15.)
③ 제 품 명	이리보정5마이크로그램(라모세 트론염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 239(기타의 소화기관용 약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 라모세트론염산염 5 $\mu$ g		
⑥ 성 상	원형의 담황색 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	남성의 설사형 과민성 장증후군		
⑧ 신청용법·용량	성인 남성에게 염산 라모세트론으로서 5 $\mu$ g을 1일 1회 경구투여한다. 증상에 따라 용량을 적절히 증감하며, 1일 최고 투여량은 10 $\mu$ g이다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30 $^{\circ}$ C)보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	염산라모세트론 1일 5 $\mu$ g 투여로 새로운 효능효과인 남성의 설사형 과민성장증후군 치료에 적용하고자 함		
⑪ 약리작용기전	5-HT3 수용체 길항제		
⑫ 국내외 사용현황	일본 허가 (2008)		
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사에관한규정(식약청고시 제2008-56호, 2008.8.14.) 제2조제8호		
⑭ 검토결과	시정적합		

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약

## <시정사항>

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

### 가. 효능·효과

남성의 설사형 과민성 대장증후군

### 나. 용법·용량

성인 남성에게 라모세트론염산염으로서 5 $\mu$ g을 1일 1회 경구투여한다. 증상에 따라 용량을 적절히 증감하며, 1일 최소 투여량은 2.5 $\mu$ g이고, 최대 투여량은 10 $\mu$ g이다.

### 다. 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

일본에서 실시한 임상시험에서 설사형 과민성 대장증후군 환자(남녀)를 대상으로 안전성을 평가한 총 921례 중 임상검사수치 이상을 포함한 이상반응 발현증례는 259례(28.1%)이었으며 5% 이상 나타난 이상반응은 변비 63례(6.84%), 굳은 변이 65례(7.06%)이었다.

1) 중대한 이상반응

① 쇼크, 아나필락시스 유사증상(빈도불명) : 항악성종양제 투여에 동반되는 소화기 증상(구역, 구토)의 치료를 위해 이 약을 정맥투여한 환자에서 쇼크, 아나필락시스 유사증상이 보고되어있으므로, 충분히 관찰하여 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.

② 허혈성 대장염 : 이 약의 투여시 변비, 굳은 변이 보고되었고 국외에서 유사약물의 투여로 인한 허혈성 대장염 발현이 보고되었으므로, 이 약의 투여시 변비, 굳은 변의 발현과 함께 허혈성 대장염이 발생할 우려가 있다. 따라서 복통의 악화, 혈변 등 허혈성 대장염이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.

③ 중증 변비 : 이 약의 투여시 변비, 굳은 변이 보고되었으며 국외에서 유사약물의 투여에 의한 중증 변비와 그에 따른 합병증(장폐색, 창자막힘증, 숙변, 중독성 거대결장, 속발성 장허혈, 장관천공)이 보고되었고 이 중 사망사례가 보고되었다. 따라서 이 약의 투여 시작 이후 변비, 굳은 변이 나타난 경우에는 환자의 증상에 따라 휴약, 투여중지 등의 적절한 조치를 취한다.

④ 전간유사발작(유사약제) : 다른 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항형 제토제의 경우 외국에서 전간유사발작이 보고되었다.

2) 기타 이상반응

	5% 이상	1~5% 미만	1% 미만
혈액 및 림프계			빈혈, 혈소판수 감소, 백혈구수 감소, 백혈구수 증가
순환기계			심계항진
소화기계	변비, 굳은 변	복부팽만, 복통, 상복부통	구역, 구토, 역류성 식도염, 위부 불쾌감, 위염, 십이지장궤양, 복부 불쾌감, 하복부통, 치핵, 직장통증, 배변곤란, 설사, 치출혈
전신 및 투여부위			흉부 불쾌감, 권태감, 구갈
간담도계		ALT(GPT)상승, γ-GTP상승	간기능 이상, AST(GOT) 상승, ALP 상승, LDH 상승, 빌리루빈 상승
감염 및 기생충			게실염
근골격계 및 결합조직			등통증
신경계			두통, 졸림
비뇨기계			요당 양성, 요단백 양성
피부 및 피하조직			발진, 두드러기
생식기			전립선염

3. 일반적 주의

- 1) 여성에서는 유효성이 입증되지 않았고, 이상반응 발생률이 남성에 비해 높았으므로 이 약은 여성환자에는 투여하지 않는다.
- 2) 이 약의 투여는 설사형 과민성 대장증후군의 기본 치료인 식사지도와 생활지도를 진행하여 증상의 개선이 나타나지 않는 환자를 대상으로 고려한다.
- 3) 이 약을 투여하기 전에 만성변비 또는 변비형 과민성 대장증후군 환자가 아닌 것을 확인한다.
- 4) 이 약을 투여하기 전에 충분한 문진을 통해 환자가 변비 증상이 없고 반복적인 설사상태에 있는 것을 확인한다.
- 5) 과민성 대장증후군과 유사한 증상을 보이는 질환(대장암, 염증성 장질환, 감염성 장염 등)이 의심되는 환자는 필요할 경우 전문적인 검사의뢰를 고려한다.
- 6) 복부 수술력이 있는 환자는 이 약의 투여로 인해 변비, 굳은 변 등의 발현에 따른 창자막힘증이 발생할 수 있으므로 주의한다.
- 7) 이 약의 투여로 변비, 굳은 변이 보고된 바 있고, 유사약물에 의한 허혈성 대장염이나 중증 변비의 발생이 국외에서 보고되었으므로 이러한 이상반응의 발생을 주의깊게 모니터링 한다. 이 약의 투여로 복통의 악화, 혈변, 변비 또는 굳은 변이 발생하는 경우에는 즉시 의사 또는 약사와 상의한다.

8) 용량 조절은 최근 1개월의 증상 추이를 검토하여 실시하고, 증상변화에 따른 빈번한 용량 조절은 하지 않는다.

9) 이 약의 투여로 지속적인 증상의 개선이 나타나는 경우, 투여 개시 3개월을 기준으로 치료의 지속 또는 종료 여부를 검토하고 장기간의 지속적인 투여를 피한다.

4. 상호작용

1) 이 약은 주로 간의 약물대사효소 CYP1A2 및 CYP2D6에 의해 대사되므로 CYP1A2 저해작용이 있는 약물과의 병용투여로 이 약의 혈장농도가 상승할 수 있다.

2) 다음 약물과의 병용에 주의한다.

약물명	임상증상	약리기전 및 위험인자
플루복사민	이 약의 혈장농도가 상승하여 이상반응이 증강될 우려가 있다.	플루복사민의 CYP1A2 저해작용에 의해 이 약의 혈장농도가 상승할 수 있다. 건강한 성인(비고령자) 남녀 24명에게 플루복사민을 10일간 복용하면서(첫날만 50mg 1일 1회, 이후에는 50mg을 1일 2회) 이 약 10μg을 단회 경구투여 했을 때, C <sub>max</sub> 및 AUC는 이 약의 단독투여 시와 비교하여 각각 1.4배 및 2.8배 상승하였다.
항콜린작용 약물 항콜린제 삼환계 항우울제 페노치아진계 약물 Monoamine oxidase 저해제 등	변비, 굳은 변 등의 이상반응이 증강될 우려가 있다.	이 약물의 항콜린작용에 의해 이 약의 약리효과가 증강될 수 있다.
지사제 염산 로페라마이드 등 아편알카로이드계 마약 아편틴크 등	변비, 굳은 변 등의 이상반응이 증강될 우려가 있다.	이 약물의 지사작용에 의해 이 약의 약리효과가 증강될 수 있다.

3) 건강한 성인 남성 20례를 대상으로 이 약 5μg을 공복 또는 식후 단회 경구투여한 시험에서 식후 투여군에서 C<sub>max</sub> 및 AUC에 대한 식사의 영향은 나타나지 않았으며, 이 약의 생체이용률은 식사의 영향을 받지 않는 것으로 여겨진다.

4) 건강한 성인(비고령자) 남녀 35명에게 파록세틴 20mg(CYP2D6 저해제)을 10일간 복용하면서 이 약 10μg을 단회 경구투여했을 때, 이 약의 C<sub>max</sub> 및 AUC에 미치는 영향은 없었다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중의 투여에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

2) 랫트에서 유즙으로의 이행이 보고되어 있으므로, 수유중인 환자에 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 수유아, 유아 또는 소아에 사용경험이 없으므로 소아 등에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 고령자에게 투여할 경우 환자의 상태를 주의하여 관찰하고 신중히 투여해야 하며 이상반응이 발현되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

8. 적용상의 주의

이 약의 교부시 PTP포장 약제는 PTP시트로부터 꺼내어서 복용하도록 지도한다. (PTP시트를 복용하게 될 경우 단단한 예각(銳角)부분이 식도점막에 박혀 심할 경우 천공이 생겨 종격동염(縱隔洞炎) 등의 중증 합병증을 유발시킨다는 보고가 있다.

9. 기타

동물을 이용한 생식독성시험 결과 토끼를 이용한 최기형성시험에서 25mg/kg, 125mg/kg/day를 경구 투여시 골화지연(흉골골화핵의 미미한 감소)이 관찰되었고, 랫트를 이용한 주산·수유기시험에서 300mg/kg/day를 경구 투여시 분만지연(임신기간 연장), 사산자 증가, 암·수출생자 모두 생후 약 7일경부터 지속적으로 체중증가억제가 관찰되었다.