의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-02-09	접수번호	20210280045
신청구분		자료제출의약품 2. 새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제		
신 청 인 (회사명)		㈜종근당		
제 품 명		지텍정75밀리그램(육계건조엑스(16~26→1))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		육계건조엑스(16~26→1)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(141.20밀리그램) 중 육계건조엑스(16~26→1) 75.00 밀리그램		
신청 사항	효능효과	급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선		
	용법용량	성인 : 1회 1정, 1일 3회 식후 복용		
최종 허가 사항	허가일자	2022.7.18		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당없음		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김연수 주무관, 문현주 연구관, 이수정 과장
심사부서		한약정책과(RMP) 생약제제과(안유, 기시, RMP) 사전상담과(임상통계)	심사담당자	(RMP) 강수현 주무관, 최정현 사무관, 고호연 과장 (안유, RMP) 김현미 주무관, 박성환 연구관, 강인호 과장 (기시) 이재준 주무관, 이태웅 주무관, 심영훈 연구관, 박주영 과장 (임상통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과 : 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선

○ 용법·용량 : 성인 : 1회 1정, 1일 3회 식후 복용

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 혈전 환자(뇌혈전, 심근경색, 정맥혈전증 등)
2) 소비성 응고 장애 환자
3) 간기능 장애 환자
4) 신기능 장애 환자
5) 이 약은 황색4호(타르트라진), 황색 5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

3. 이상반응
1) 급성 위염 및 만성 위염 환자(총 485명, 이 중 이 약 투여군 176명)를 대상으로 실시한 임상시험(2상 1건, 3상 1건)을 통합하여 이 약에 대한 안전성을 평가하였다. 이 약을 투약한 환자의 5.11%(9명/176명, 13건)에서 이상반응이, 1.70%(3명/176명, 5건)에서 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응이 보고되었으며 중대한 이상반응은 나타나지 않았다. 임상시험에서 발생한 이상반응 발현빈도는 아래 표와 같으며 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응은 설사 2명(1.14%, 3건)이며, 이 중 1명(0.57%, 2건)이 약물이상반응으로 보고되었다.

표. 임상시험 시 보고된 이상반응 및 약물이상반응(* 표시)

기관계	이상반응	명(%) [건]
각종 위장관 장애	설사*	2(1.14) 3
	위식도 역류질환	1(0.57) 1
	소화불량*	1(0.57) 1
	복부 팽창*	1(0.57) 1

	대장용종 미란성 십이지장염*	1(0.57) 1 1(0.57) 1
전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감 오한	1(0.57) 1 1(0.57) 1
각종 신경계 장애	어지러움 두통	1(0.57) 1 1(0.57) 1
감염 및 기생충 감염	코로나바이러스 감염	1(0.57) 1

4. 일반적 주의

1) 이 약은 임상시험에서 급·만성 위염에 최대 2주까지 투여한 경험이 있으며, 2주 정도 투여하여도 증상의 개선이 없는 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의한다.
2) 이 약의 유효성 고려 시, 허가된 용량을 초과해서 투여하는 것은 불필요하다.

5. 상호작용

이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
2) 이 약이 유즙으로 이행되는 지에 대해서는 알려진 바가 없으므로 수유부의 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약을 신생아, 영·유아, 소아 및 청소년에게 투여한 임상자료가 없어 이들에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 뚜껑을 꼭 닫아 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나, 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 한다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험정보

이 약의 유효성과 안전성은 급성위염 또는 만성위염 환자를 대상으로 수행된 무작위 배정, 이중눈가림, 활성군 대조, 평행설계, 다기관, 제3상 임상시험에서 평가되었다.

시험약(육계건조엑스(16~26→1) 75mg) 또는 대조약(애엽95%에탄올연조엑스(20→1) 60mg)을 1일 3회씩, 2주간 투여하며, 각 군의 투여 전/후 내시경 검사를 통해 투여 전 대비 2주 시점의 위점막 미란의 유효율을 평가하여 시험약이 대조약 대비 위내시경 검사상 유효율이 우월함을 확인하였다.

표. 위염 환자에서 2주 위점막 미란의 유효율(%)

	시험약 (N=111)	대조약 (N=109)
위내시경 검사상 유효율%(N)	55.86 (62)	39.45 (43)
P-value	0.0063	

2) 독성시험정보

(1) 반복투여독성

최대 5,000 mg/kg/day로 랫드에 4주간 반복 경구투여 및 비글견에 최대 1,000 mg/kg/day을 4주간 반복 경구투여하였을 때, 독성학적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 변이원성을 나타내지 않았고, 염색체이상시험 결과에서 유전독성의 위험이 없는 것으로 나타났다. 소핵시험에서도 수컷 ICR 마우스의 골수세포에 소핵을 유발하지 않는 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 사용기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호 나목에 따른 재심사기간 4년 부여

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제 8조의2제1항에 따른 위해성 관리계획 제출 대상임

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법 사전검토 완료('20.09.22)

구분	접수번호	접수일자	검토완료일자
기시	20200092313	2020.04.28.	2020.09.22

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'22.02.09.	'20.04.28.	'22.02.09.	해당없음	해당없음
보완요청 일자	'22.04.15.	'20.06.17.	'22.04.15.	해당없음	해당없음
보완접수 일자	'22.06.13.	'20.08.28.	'22.06.13.	해당없음	해당없음
최종처리 일자	'22.07.18.	'20.09.22.	'22.07.18.	해당없음	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제6조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 적합
- 신청사에서는 Cinnamaldehyde 등의 제거를 통한 안정성을 확보함과 동시에 시판 약물인 애엽추출물 대비 우수한 방어인자 증가 기전과 항궤양 효력을 가지는 CKD-495(육계건조엑스(16~26→1)) 75 mg 제제를 급성 또는 만성위염의 치료제로서 개발함.
- 품목허가 신청을 위한 안전성·유효성 심사자료가 제출되었으며, 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제6호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제로 구분하고 이에 따른 심사자료가 제출되어 검토함.
- **(안정성에 관한자료)** "저장방법: 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃)", "사용기간: 제조일로부터 36개월"로 신청하고, 이에 따른 완제의약품 3개 로트에서, 36개월 장기보존시험자료 및 6개월 가속시험자료가 타당하게 제출되었음.
- **(독성에 관한 자료)** GLP 준수, 임상사용 예상기간(2주)에 적합한 설치류/비설치류 각각 4주 투여 반복투여독성시험자료, 유전독성시험자료가 타당하게 제출됨.
  - (단회투여독성시험) 설치류 SD랫드에서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose; ALD)은 암수 모두 최고 시험용량인 5,000 mg/kg를 상회하는 것으로 보고됨.
  - (반복투여독성시험) 무독성량(NOAEL)은 제출된 반복투여독성시험 보고서 시험조건 하(4주 반복투여)에서 설치류(SD 랫드)는 암수 모두 5,000 mg/kg, 비설치류(비글개)는 암수 모두 1,000 mg/kg였고, 시험물질 투여군에서 사망 및 빈사동물은 관찰되지 않았고, 표적장기는 관찰되지 않았음. 시험물질 투여군에서 부형제 대조군과 비교하여 주목할 만한 변화는 관찰되지 않았으며, Historical Control Data 이내의 변화이거나 용량-반응 상관성이 관찰되지 않아 시험물질에 의한 영향이 아닌 것으로 보고됨. 자연발생적인 소견 등이 일부 관찰됨.
  - (유전독성시험) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 돌연변이 유발능 음성, Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 대사활성계 적용/비적용 시험계에서 염색체 이상의 유발 가능성 음성, *in vivo* 랫드 소핵시험에서 음성이었음. 이와 같은 연구 자료에서 유전독성이 나타나지 않음을 확인함.
  - 사용상의 주의사항에 독성시험 결과에 관한 내용이 포함됨.
- **(약리작용에 관한 자료)**
  - (효력시험) indomethacin 투여에 의한 급성 위손상 SD 랫드 모델 및 에탄올 투여에 의한 만성 위염 SD 랫드 모델 등에서 위손상 면적 개선 효과, 위점액 분비량 개선 효과 등에 대한 결과를 포함한 효력시험 결과보고서 5건과 요약보고서 1건이 제출되었음.
  - (안전성약리시험) GLP 준수하여 시험물질(CKD-495)에 대하여 실시한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험 결과보고서가 타당하게 제출되었으며 시험물질에 의한 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과는 보고되지 않음.
- **(임상시험성적에 관한 자료)**
  - 임상시험성적에 관한 자료로서 개발 목적 적응증(급성 및 만성 위염)에 대한 2상 용량 탐색, 3상 치료적 확증 임상시험, 총 2건의 임상시험 결과보고서가 제출되어 검토되었으며,
  - 2상 용량 탐색 임상시험에서 CKD-495 75mg 1회 1정, 1일 3회, 2주간 투여 시, 위약군을 포함한 각각의 대조군 대비 위내시경 검사상 유효율에서 유의한 개선을 확인하였고,
  - 3상 치료적 확증 임상시험에서는 활성대조군(애엽95%에탄올연조엑스(20→1)제제 60mg 투여군)과 비교하여 1차 유효성 평가변수인 "위내시경 검사상 유효율"에서 우월성을 입증하였으며, 2차 유효성 평가변수로 위내시경 검사상 완치율, 자각증상 개선율, 위내시경 검사상 부종 개선율, 위내시경 검사상 발적 개선율, 위내시경 검사상

출혈 개선율 등의 평가변수에 대하여 유효성이 평가되었음. 이에 위염 치료제로서의 효과가 입증되었음.

- 급성 및 만성 위염 환자를 대상으로 실시한 2상 및 3상 임상시험 자료를 통합하여 485명을 대상으로 이상반응 발현율을 분석한 결과, 전체 이상반응은 28명(5.77%)에서 총 34건이 발현. CKD-495 75mg 투여군에서 5.11%(9명, 13건), 보고된 이상반응은 Diarrhoea가 2명에서 3건으로 가장 많았고, 이 외에는 Gastrooesophageal reflux disease, Chest discomfort, Dizziness 등을 포함하여 모두 1명에서 1건씩 보고되었으며, CKD-495 75mg 투여군에서 특별히 높은 발현율을 나타내는 이상반응은 확인되지 않았음. 투여군별로 이상반응을 살펴보았을 때, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 약물이상반응은 Diarrhoea가 1명에서 2건으로 가장 많았고, 이 외에는 Dyspepsia, Abdominal distension, Erosive duodenitis가 1명에서 1건씩 보고됨. 또한 사망 및 중대한 이상반응이 없으며, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사에서도 시험약 투여에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으므로 전반적으로 안전성 및 내약성은 양호할 것으로 예측됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 위점막 손상 방어인자 증가 및 항궤양
- 기타 약물의 간단한 설명 : 급·만성 위염의 위점막 병변을 개선하는 위염 치료제
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : Cinnamaldehyde 등의 제거를 통한 안정성 확보 및 시판 약물인 애엽95%에탄올 추출물 대비 우수한 방어인자 증가 기전과 항궤양 효력 제시

1.2. 기원 및 개발경위

- 육계(Cinnamomum cassia Blume)는 대한민국약전에 수재된 성분으로, 녹나무과의 줄기껍질로서 그대로 또는 주피를 약간 제거한 것으로, 신청사에서는 Cinnamaldehyde 등의 제거를 통한 안정성을 확보함과 동시에 시판 약물인 애엽95%에탄올추출물 대비 우수한 방어인자 증가 기전과 항궤양 효력을 가지는 위염 치료제 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 의약품의 제안된 대상 적응증에 대한 일반적인 특성(관련 질환에 대한 병인적 상태, 환자분포, 유병률, 치료율 등의 역학적 현황 포함) : 건강보험심사평가원의 '위염 및 십이지장염(질병코드: K29)' 질병통계 정보에 따른 환자수는 2020년 약 466만명으로 16-19년간 530만명을 유지하다 약 12% 감소. 연도별 환자수를 성별/연령 10세 구간별로 분석 시, 2020년 남성 환자수 189만명, 여성 환자수 277만명으로 여성이 남성보다 약 1.5배 정도 많았음. 남성, 여성 모두 40~69세 환자수가 50% 이상을 차지함
- 대상 적응증의 원인, 진단기준 : 위염의 주된 원인은 헬리코박터균의 감염이며, 아스피린이나 진통제와 같은 약물 복용, 흡연 및 스트레스 또한 위염의 원인이 될 수 있음. 환자가 호소하는 위장관 증상과 위내시경검사를 통해 식도, 위, 십이지장병변을 확인하여 진단
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 치료의 기본 원칙은 원인 제거. 위점막 손상을 일으키는 공격인자를 억제하여 원인을 제거하거나 점막을 방어하는 방어인자를 증강시킴으로써 손상을 회복시키는 방향으로 치료계획을 세움. 즉, 위염·소화성궤양의 흔한 원인으로 알려진 위산, H.pylori, NSAIDs 등의 약물, 스트레스 등의 공격인자를 배제하고, 점액, 점막 등의 방어인자를 강화할 수 있는 방향으로 내과적 치료약물을 선택함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험을 실시한 품목으로 승인된 임상시험계획

구분	접수번호/승인일	계획서 번호/날짜	제목
제 2상 (최초)	20170061894 임상제도과-3678호 (2017.06.08.)	174AG/CG17002 Version No.: 2.0 2017.05.25	급성 및 만성 위염 환자에서 CKD-495의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 다기관, 제2상 임상시험
제 3상 (추가)	20190089744 임상제도과-9910호 (2019.10.14)	A74_02AG/CG1904, version 3.0(2019.09.27.)	급성 및 만성 위염 환자에서 CKD-495의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 다기관, 제3상 임상시험

- 사전검토

  - 접수번호: 20200092313 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-CKD-495 75mg(가칭)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 육계건조엑스(16~26→1)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(잔류농약, 이산화황)) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ± 2℃/60 ± 5% RH	비닐 포장(폴리에틸렌(PE))	계획: 초기, 3, 6, 9, 12, 18, 24 개월 (24 개월 간) 이행: 초기, 3, 6 개월 이행, 적합
가속시험	40 ± 2℃/75 ± 5% RH		계획: 초기, 3, 6 개월(6 개월 간) 이행: 초기, 3, 6 개월 이행, 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ± 2℃/60 ± 5% RH	병 포장 (용기: 고밀도폴리에틸렌(HDPE), 캡: 저밀도폴리에틸렌(LDPE))	0, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36 개월 이행 적합
가속시험	40 ± 2℃/75 ± 5% RH		0, 3, 6 개월 이행 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
  -저장방법: 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃)
  -사용기간: 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : 해당사항 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처고시 제2019-132호, 2019. 12. 17.) 제3조제1항제1호에 근거하여 "가. 시판할 제품과 동일한 처방, 제형 및 포장용기", "나. 3로트 이상" 로트에 대하여 시험한 자료가 제출되었고, 36개월 장기보존시험 결과를 근거로 "기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월"은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 한약(생약)제제 등의 품목허가・신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제6호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제에 해당함

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		랫드	경구	단회	0, 1,250, 2,500, 5,000
반복투여 독성시험		랫드	경구	1일1회, 4주	0, 1,250, 2,500, 5,000
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S.typhimurium TA strains, E.coli WP2 uvrA.*	*in vitro*	-	0, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 μg/plate
	염색체 이상	CHL cells	*in vitro*	-	6h/+S9: 0, 250, 500, 1,000 6h/-S9: 0, 75, 150, 300 24h/-S9: 0, 25, 50, 100
	소핵	마우스, Hsd:ICR	경구	2일	0, 1,250, 2,500, 5,000

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 시험명: SD랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험
- GLP 준수
- 시험동물, 투여경로, 투여기간, 투여형태, 투여량: 8주령 SD랫드, 경구투여, 단회 투여

군	성별	동물 수	투여액량(ml/kg)	투여량(mg/kg)
G1	M/F	5/5	20	0
G2	M/F	5/5	20	1,250
G3	M/F	5/5	20	2,500
G4	M/F	5/5	20	5,000

- 시험결과 :

  ① 모든 시험군에서 사망이 발생하지 않았고, 체중, 육안적 부검소견에서 시험물질 관련 변화가 관찰되지 않았음

  ② 일반증상 - 투여 당일 5,000 mg/kg 투여군(10/10)에서 시험물질색변, 설사, 하복부오염 관찰. 시험물질색변은 시험물질 및 그 대사체가 배설되는 과정에서 관찰된 것으로 판단되며, 설사는 고용량군에서만 관찰되어 시험물질의 영향으로 판단되나, 투여 전 절식의 영향도 있을 것으로 판단. 하복부오염은 설사에 의해 복부가 변으로 오염된 것으로 판단

  ③ 동 시험 조건에서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose; ALD)은 암수 모두 5,000 mg/kg를 상회하는 것으로 판단

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 시험명:

  ① (설치류) SD랫드를 이용한 4주간 반복 경구투여 독성시험 및 4주간 회복시험

  ② (비설치류) 비글견을 이용한 4주간 반복 경구투여 독성시험 및 2주 회복시험

- GLP 준수
- 시험동물, 투여경로, 투여기간, 투여형태, 투여량:

  ① (설치류) 6주령 SD랫드, 경구투여, 4주(1회/1일) 투여

군	성별	동물 수	투여액량(ml/kg)	투여량(mg/kg)
G1	M/F	15/15	20	0
G2	M/F	10/10	20	1,250
G3	M/F	10/10	20	2,500
G4	M/F	15/15	20	5,000

② (비설치류) 6~7월령 비글개, 경구투여, 4주(1회/1일) 투여

군	성별	동물 수	투여량(mg/kg)
G1	M/F	5/5	0
G2	M/F	3/3	250
G3	M/F	3/3	500
G4	M/F	5/5	1,000

- 무독성량(NOAEL)은 제출된 반복투여독성시험 보고서 시험조건 하(4주 반복투여)에서 설치류(SD 랫드)는 암수 모두 5,000 mg/kg, 비설치류(비글개)는 암수 모두 1,000 mg/kg임. 시험물질 투여군에서 사망 및 빈사동물은 관찰되지 않았고, 표적장기는 관찰되지 않았음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험명

① (복귀돌연변이) 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

② (염색체이상) 배양 Chinese Hamster Lung (CHL) 세포를 이용한 염색체이상시험

③ (소핵) 수컷 ICR 마우스 골수세포를 이용한 경구투여 소핵시험

- GLP 준수
- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 소핵시험 결과 음성

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP 준수, 임상사용 예상기간(2주)에 적합한 설치류/비설치류 각각 4주 투여 반복투여독성시험자료가 타당하게 제출됨
- (단회투여독성시험) 설치류 SD랫드에서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose; ALD)은 암수 모두 최고 시험용량인 5,000 mg/kg를 상회하는 것으로 보고됨
- (반복투여독성시험) 무독성량(NOAEL)은 제출된 반복투여독성시험 보고서 시험조건 하(4주 반복투여)에서 설치류(SD 랫드)는 암수 모두 5,000 mg/kg, 비설치류(비글개)는 암수 모두 1,000 mg/kg 였고, 시험물질 투여군에서 사망 및 빈사동물은 관찰되지 않았고, 표적장기는 관찰되지 않았음. 시험물질 투여군에서 부형제대조군과 비교하여 주목할 만한 변화는 관찰되지 않았으며, Historical Control Data 이내의 변화이거나 용량-반응 상관성이 관찰되지 않아 시험물질에 의한 영향이 아닌 것으로 보고됨. 자연발생적인 소견 등이 일부 관찰됨
- (유전독성시험) 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발능 음성, Chinese hamster lung(CHL)세포를 이용한 대사활성계 적용/비적용 시험계에서 염색체 이상의 유발 가능성 음성, *in vivo* 랫드 소핵 시험에서 음성이었음. 이와 같은 연구 자료에서 유전독성이 나타나지 않음을 확인함
- 사용상의 주의사항에 아래의 독성시험에 관한 내용 포함됨

  - 반복투여독성, 유전독성에 관한 사항
  - "임부 및 수유부에 대한 투여" 항에 생식발생독성에 관한 사항

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- GLP를 준수한 안전성약리시험, 신청적응증에 대한 임상시험 실시 근거로서 타당한 효력시험 수행

5.2. 효력시험

- 위염을 임상 indomethacin 투여에 의한 급성 위손상 SD 랫드 모델 및 에탄올 투여에 의한 만성 위염 SD 랫드 모델 등에서 위손상 면적 개선효과, 위점액 분비량 개선 효과 등에 대한 결과를 포함한 효력시험 결과보고서 5건과 요약보고서 1건 제출

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험명:
  ① ICR 마우스를 이용한 단회 경구투여 중추신경계 안전성약리시험
  ② SD랫드를 이용한 단회 경구투여 호흡기계 안전성약리시험
  ③ 비글개에서 telemetry system을 이용한 단회 경구투여 심혈관계 안전성약리시험
  ④ CHO hERG cells를 이용한 hERG Potassium Channel에 대한 영향평가시험
- GLP 준수

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (효력시험) indomethacin 투여에 의한 급성 위손상 SD 랫드 모델 및 에탄올 투여에 의한 만성 위염 SD 랫드 모델 등에서 위손상 면적 개선 효과, 위점액 분비량 개선 효과 등에 대한 결과를 포함한 효력시험 결과보고서 5건과 요약보고서 1건이 제출되었음. 신청 효능·효과를 뒷받침하는 타당한 효력시험자료로 판단됨
- (안전성약리시험) GLP 준수하여 시험물질(CKD-495)에 대하여 실시한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험 결과보고서가 타당하게 제출되었으며 시험물질에 의한 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과는 보고되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 2편의 임상시험결과보고서 GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 2상 1건, 3상 1건
- 요약표

Study ID	단계, 목적	시험번호	시험설계	대상질환	투여 대상자 수	용법•용량 및 투여기간
[P2]	2상, 적정 용량 결정	174AG /CG17002	무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 다기관 임상시험	급성 및 만성 위염 환자	250명[1]/231명[2] - 무작위배정: 250명 - FAS: 233명 - PPS: 215명 - Safety set: 243명	♦시험군1: CKD-495 75mg ♦시험군2: CKD-495 150mg ♦대조군1: 위약(Placebo) ♦대조군2: 애엽95%에탄올 연조엑스 (20→1) 60mg ♦대조군3: 레바미피드 100 mg 1일 3회 투여, 2주
[P3]	3상, 안전성 및 유효성 비교	A74_02AG /CG1904	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관 임상시험	급성 및 만성 위염 환자	242명[1]/231명[2] - 무작위배정: 242명 - mFAS: 220명 - mPPS: 210명 - Safety set: 242명	♦시험군: CKD-495 75mg ♦대조군: 애엽95%에탄올 연조엑스 (20→1) 60mg 1일 3회 투여, 2주

[1] 등록 시험대상자수
[2] 완료 시험대상자수

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 안전성·유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
제목: 급성 및 만성 위염 환자에서 CKD-495의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 다기관, 제2상 임상시험							
2상	174AG /CG17002	무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 다기관 임상시험	급성 및 만성 위염 환자	♦ 시험군1: CKD-495 75mg ♦ 시험군2: CKD-495 150mg ♦ 대조군1: 위약(Placebo) ♦ 대조군2: 애엽95%에탄올 연조엑스(20→1) 60mg ♦ 대조군3: 레바미피드 100 mg	2주 (t.i.d.)	<유효성> ·1차: 위내시경 검사상 유효율 ·2차: ① 위내시경 검사상 완치율 ② 자각증상 개선율 ③ 위내시경 검사상 부종 개선율 ④ 위내시경 검사상 발적 개선율 ⑤ 위내시경 검사상 출혈 개선율 <안전성> 활력징후, 신체검사, 실험실적 검사, 이상반응	<유효성> CDK-495 75mg 1회 1정, 1일 3회, 2주간 투여시, 위약군을 포함한 각각의 대조군 대비 위내시경 검사상 유효율에서 유의한 개선을 확인함 <안전성> ◎ Safety set 243 명 중 19 명(7.82%)에서 총 23 건이 보고 됨. 이상반응별로는 Gastrooesophageal reflux disease 가 4명(1.65%, 4 건)으로 가장 많았고, 다음으로 Diarrhoea 3명(1.23%, 4건), Dyspepsia 3명(1.23%, 3건), Abdominal distension, Chest discomfort, Dizziness가 각각 2 명(0.82%, 2 건)으로 보고됨. 그 외에 1 명(0.41%)에서 1 건이 보고된 이상반응은 Erosive duodenitis, Eructation, Gastric ulcer, Mucosal discolouration, Gastrointestinal submucosal tumour, Cold sweat 가 있었음. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 이상반응은 Diarrhoea 가 1 명에서 2 건으로 가장 많았고, 이 외에는 Dyspepsia, Abdominal distension, Erosive duodenitis, Chest discomfort, Dizziness가 1명에서 1건씩 보고되었음. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 이상반응은 대부분 다른 활성대조군 및 위약군에서도 보고된 이상반응으로 확인됨. 투여군별로 이상반응을 살펴보았을 때, 투여군간 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음 ◎ 실험실 검사, 활력징후, 신체검사에서 시험약 투여에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.
제목: 급성 및 만성 위염 환자에서 CKD-495의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 다기관, 제3상 임상시험							
3상	A74_02AG/CG1904	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관 임상시험	급성 및 만성 위염 환자	♦ 시험군: CKD-495 75mg ♦ 대조군: 애엽95%에탄올 연조엑스(20→1) 60mg	2주 (t.i.d.)	<유효성> ·1차: 위내시경 검사상 유효율 ·2차: ① 위내시경 검사상 완치율 ② 자각증상 개선율 ③ 위내시경 검사상 부종 개선율 ④ 위내시경 검사상 발적 개선율 ⑤ 위내시경 검사상 출혈 개선율	<유효성> (1차 유효성 평가변수) 위내시경 검사상 유효율* *기저치(Visit1) 대비 2주 투약 후(Visit 3) 위내시경 검사상 미란 점수가 50% 이상 감소된 시험대상자의 분율 : 위내시경 검사상 유효례는 CKD-495 75 mg 투여군에서 62명 (55.86%), 애엽95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg 투여군에서 43명(39.45%)으로, 애엽95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75 mg 투여군에서 16.41% 높은 유효율을 보였으며 이는 통계적으로 유의한 차이로 확인됨 (p=0.0063). 이를 통하여 애엽 95% 에탄올연조엑스

<table>
<tr>
<td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td>
<td><안전성>
이상반응, 병용약물, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사</td>
<td>(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75 mg 투여군의 치료효과가 우월함을 입증함. 이러한 결과는 보조분석군인 mPPS 분석 결과에서도 동일한 경향을 보임.
<table>
<tr><td colspan="3">·주분석군: modified FAS</td></tr>
<tr><td></td><td>CKD 495 75mg (n=111)</td><td>애엽 95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg (n=109)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">유효례 (유효율)</td><td>62(55.86)</td><td>43(39.45)</td></tr>
<tr><td>P value [1]</td><td>0.0063</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td colspan="3">·보조분석군: modified PPS</td></tr>
<tr><td></td><td>CKD 495 75mg (n=108)</td><td>애엽 95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg (n=102)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">유효례 (유효율)</td><td>59(54.63)</td><td>39(38.24)</td></tr>
<tr><td>P value [1]</td><td>0.0084</td></tr>
</table>
[1] 투여군간 비교를 위한 로짓모형 적합 후 투여군의 Wald Test 결과 (Covariate: 기관)

<안전성>
◎ 투여군별로는 CKD-495 75mg 투여군에서 4명(3.28%, 6건), 애엽 95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg 투여군에서 5명(4.17%, 5건)이 보고되었으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.7477).
◎ 중등도별로 구분하여 경증 또는 중등증, 중증으로 평가 시 전체 이상반응 중 경증 8명(3.31%, 8건), 중등증 1명(0.41%, 2건), 중증 1명(0.41%, 1건)으로 확인되었고, 경증으로 보고된 이상반응은 대부분 Darrhoea, Large intestine polyp이었으며, 중등증으로 보고된 이상반응은 Chills, Headache, 중증으로 보고된 이상반응은 Corona virus infection 이었음.
◎ 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상 반응은 Safety set 242명 중 2명 0.83%에서 2건(Generalised oedema, Alanine aminotransferase increased 각 1명, 1건씩)이 보고되었으며, 대조군에서 보고됨. 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.2448)
◎ 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사에서 시험약 투여에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.</td>
</tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 치료적 확증 임상(3상)시험 1건

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
제목: 급성 및 만성 위염 환자에서 CKD-495의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 다기관, 제3상 임상시험							
3상	A74_02AG/CG1904	무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 다기관 임상시험	급성 및 만성 위염 환자	♦시험군: CKD-495 75mg ♦ 대조군: 애엽 95%에탄올 연조엑스 (20→1) 60mg	2주 (t.i.d.)	<유효성> · 1차: 위내시경 검사상 유효율 · 2차: ① 위내시경 검사상 완치율 ② 자각증상 개선율 ③ 위내시경 검사상 부종 개선율 ④ 위내시경 검사상 발적 개선율 ⑤ 위내시경 검사상 출혈 개선율 <안전성> 이상반응, 병용약물, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사	<유효성> (1차 유효성 평가변수) 위내시경 검사상 유효율* *기저치(Visit1) 대비 2주 투약 후 (Visit 3) 위내시경 검사상 미란 점수가 50% 이상 감소된 시험대상자의 분율 : 위내시경 검사상 유효례는 CKD-495 75 mg 투여군에서 62명 (55.86%), 애엽 95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg 투여군에서 43명(39.45%)으로, 애엽95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75 mg 투여군에서 16.41% 높은 유효율을 보였으며 이는 통계적으로 유의한 차이로 확인됨 (p=0.0063). 이를 통하여 애엽 95% 에탄올연조엑스(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75 mg 투여군의 치료효과가 우월함을 입증함. 이러한 결과는 보조분석군인 mPPS 분석 결과에서도 동일한 경향을 보임.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1차 유효성 평가변수는 위내시경 검사상 유효율이며, 이는 기저치 (Visit 1) 대비 2 주 투약 후 (Visit 3) 위내시경 검사상 미란 점수가 50% 이상 감소된 시험대상자의 분율로 정의함. 2차 유효성 평가변수는 위내시경 검사상 완치율, 자각증상 개선율, 위내시경 검사상 부종 개선율, 위내시경 검사상 발적 개선율, 위내시경 검사상 출혈 개선율임. 이는 '위염치료제 임상시험 가이드라인(민원인안내서)'(식약처, 2015)를 참고하여 설정함
- 제2상 적정 용량 결정 임상시험에서 CKD-495 75mg 투여 시, 각 대조군 대비 위내시경 검사상 유효율이 통계적으로 유의함을 확인
- 제3상 치료적 확증 임상시험에서의 1차 유효성 평가는 기관별 연구자의 평가 기준에 따른 편향(Bias)를 최소화하기 위하여 Central Reading Center에서 평가한 자료를 사용하였고, 1차 유효성 평가변수인 위내시경 검사상 유효율은 반응변수(y)를 위내시경 검사상 유효 여부로, 독립변수(x)를 투여군과 층화변수인 기관으로 로짓 분석하여 대조군 대비 시험군의 Wald Test 결과 통계적으로 유의한 경우, 시험군의 치료 효과가 대조군의 치료

효과 대비 우월하다고 판정

- 치료적 확증(3상) 임상시험 결과, 위내시경 검사상 유효율은 주분석군(mFAS)에서 CKD-495 75mg 투여군 55.86%, 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg 투여군은 39.45%로, 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75mg 투여군에서 16.41% 높은 유효율을 보였으며, 이는 통계적으로 유의한 차이로 확인됨 (p=0.0063). 이를 통하여 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg 투여군 대비 CKD-495 75mg 투여군의 치료 효과가 우월함을 입증
- 결론적으로 CKD-495 75mg 1회 1정, 1일 3회 식후 복용으로 성인 급성 및 만성 위염 환자의 위점막 병변 개선에 대하여 활성대조군에 비해 우월함을 검증하여 유효성이 입증됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 급성 및 만성 위염 환자를 대상으로 한 CKD-495 개발 (2, 3상)임상시험에 등재된 시험대상자에 대하여 성별, 연령, 임신 반응 검사의 인구학적 특성을 분석한 결과, [2상 임상시험]에서는 2주간 2개의 용량별 CKD-495 (75mg, 150mg)(1회 1정, 1일 3회, 2주간), 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg, 레바미피드 100mg, 위약을 투여하였으며, 총 231명에 대해 임상시험 완료(CKD-496 75mg: 52명, CKD-495 150mg: 43명, 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg: 48명, 레바미피드 100mg: 41명, 위약: 47명). [3상 임상시험]에서는 2주간 CKD-495 75mg(1회 1정, 1일 3회, 2주간), 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg을 투여하였으며, 231명이 임상시험 완료(CKD-495 75mg: 117명, 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg: 114명). 각 임상시험의 인구학적 특성에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었음
- 급성 및 만성 위염 환자를 대상으로 실시한 2상 및 3상 임상시험 자료를 통합하여 485명을 대상으로 이상반응 발현율을 분석한 결과, 전체 이상반응은 28명(5.77%)에서 총 34건이 발현. 투여군별로는 CKD-495 75mg 투여군에서 5.11%(9명, 13건), CKD-495 150mg 투여군에서 8.33%(4명, 4건), 애엽 95% 에탄올 연조엑스(20→1) 60mg 투여군에서 5.36%(9명, 9건), 레바미피드 100mg 투여군에서 8.89%(4명, 4건), 위약(Placebo) 투여군에서 4.17%(2명, 4건) 보고되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.7159). 이상반응 계열별로는 Gastro-intestinal disorders, General disorders and Administration site conditions, Nervous system disorders 등의 순으로 보고되었으며, 이상반응 별로는 Diarrhoea가 1.24%(6명, 7건)로 가장 많았고, Gastrooesophageal reflux disease가 1.03%(5명, 5건), Dyspepsia가 0.62%(3명, 3건), Abdominal distension, Large intestine polyp, Chest discomfort, Dizziness가 각 0.41%(2명, 2건)씩 보고되었으며, 이 외의 이상반응은 모두 각 0.21%(1명, 1건)씩 보고되었음. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 이상반응은 Diarrhoea가 2명에서 3건으로 가장 많았고, 이 외에는 Gastrooesophageal reflux disease, Chest discomfort, Dizziness 등을 포함하여 모두 1명에서 1건씩 보고되었으며, CKD-495 75mg 투여군에서 특별히 높은 발현율을 나타내는 이상반응은 확인되지 않았음. 투여군별로 이상반응을 살펴보았을 때, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음
- 약물이상반응은 급성 및 만성 위염 환자 대상으로 한 임상시험을 통합하여 분석했을 때, 485명 중, 약물이상반응은 18명(3.71%)에서 22건으로 확인됨. 이상반응별로는 Gastrooesophageal reflux disease가 0.82%(4명, 4건)으로 가장 많았고, Diarrhoea가 0.62%(3명, 4건), Dyspepsia가 0.62%(3명, 3건), Abdominal distension가 0.41%(2명, 2건)씩 보고되었으며, 이 외의 약물이상반응은 모두 각 0.21%(1명, 1건)씩 보고됨. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 약물이상반응은 Diarrhoea가 1명에서 2건으로 가장 많았고, 이 외에는 Dyspepsia, Abdominal distension, Erosive duodenitis가 1명에서 1건씩 보고됨. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 약물이상반응은 대부분 다른 활성대조군 및 위약군에서도 보고된 약물이상반응으로 확인되었으며, 투여군별로 이상반응을 살펴보았을 때, Gastrooesophageal reflux disease(p=0.0361)을 제외하고 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응

은 없었음

- 급성 및 만성 위염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 중대한 이상반응의 발생 및 사망한 시험대상자는 없었음. 전체 임상시험 기간 동안 투약 중단을 야기한 이상반응은 총 6명, 12건이 보고되었음. 각각의 임상시험에서 투여군별로 1명씩 투약 중단을 야기한 이상반응이 보고되었고, 대부분 위장관 장애와 관련된 이상반응으로 Diarrhoea, Abdominal distension 등이 보고되었으며, 그 외에 CKD-495 75mg 투여군 1명의 시험대상자에서 COVID-19 양성 판정에 따른 이상반응 3건이 투약중단을 야기한 이상반응으로 보고됨. 발현율이 매우 낮고 투여군 간 유의한 차이가 없었으며 보고된 이상반응은 모두 소실되어, 주목할만한 의미 있는 이상반응은 확인되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 임상시험성적에 관한 자료로서 개발 목적 적응증(급성 및 만성 위염)에 대한 2상 용량 탐색, 3상 치료적 확증 임상시험, 총 2건의 임상시험 결과 보고서를 제출함
- 2상 용량 탐색 임상시험에서 CKD-495 75mg 1회 1정, 1일 3회, 2주간 투여 시, 위약군을 포함한 각각의 대조군 대비 위내시경 검사상 유효율이 통계적으로 유의함을 확인하였고,
- 3상 치료적 확증 임상시험에서는 활성대조군(애엽95%에탄올연조엑스(20→1)제제 60mg 투여군)과 비교하여 1차 유효성 평가변수인 “위내시경 검사상 유효율”에서 우월성을 입증하였으며, 위내시경 검사상 완치율, 자각증상 개선율, 위내시경 검사상 부종 개선율, 위내시경 검사상 발적 개선율, 위내시경 검사상 출혈 개선율등의 평가변수에 대하여 유효성이 평가되었음. 이에 위염 치료제로서의 효과가 입증되었음
- 급성 및 만성 위염 환자를 대상으로 실시한 2상 및 3상 임상시험 자료를 통합하여 485명을 대상으로 이상반응 발현율을 분석한 결과, 전체 이상반응은 28명(5.77%)에서 총 34건이 발현. CKD-495 75mg 투여군에서 5.11%(9명, 13건), 보고된 이상반응은 Diarrhoea가 2명에서 3건으로 가장 많았고, 이 외에는 Gastrooesophageal reflux disease, Chest discomfort, Dizziness 등을 포함하여 모두 1명에서 1건씩 보고되었으며, CKD-495 75mg 투여군에서 특별히 높은 발현율을 나타내는 이상반응은 확인되지 않았음. 투여군별로 이상반응을 살펴보았을 때, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음. CKD-495 75mg 투여군에서 보고된 약물이상반응은 Diarrhoea가 1명에서 2건으로 가장 많았고, 이 외에는 Dyspepsia, Abdominal distension, Erosive duodenitis가 1명에서 1건씩 보고됨. 또한 사망 및 중대한 이상반응이 없으며, 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사에서도 시험약 투여에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으므로 전반적으로 안전성 및 내약성은 양호할 것으로 예측됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목, 애엽95%에탄올연조엑스(20→1)제제)과의 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜종근당	허가일	2022.07.18.
제품명	지텍정75밀리그램 (육계건조엑스(16~26→1))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 2.0, 2022.06.08
주성분 및 함량	육계건조엑스(16~26→1) 75.00 밀리그램		
효능·효과	급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음
3. 중요한 부족정보		
- 간기능장애 환자에 대한 투여 - 신기능장애 환자에 대한 투여 - 임부 및 수유부에 대한 투여 - 혈전생성 또는 응고장애 병력이 있거나 항혈전제제를 복용 중인 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(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)