<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 월 일

담당자	연구관	과 장
장정인	김세은	김혜수

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	제일약품(주)	② 문서번호	20110143369 (2011.12.15)
③ 제 품 명	넥실렌정[애엽이소프로판올연조엑스(20→1)]	④ 구분	의약품, 제조, 전문 232(소화성궤양용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(350mg) 중 애엽이소프로판올 연조엑스(20→1) 60.0밀리그램		
⑥ 성 상	녹색의 타원형 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	1. 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염 2. 비스테로이드성 소염진통제 투여로 인한 위염의 예방		
⑧ 신청용법·용량	1회 1정, 1일 3회 경구투여		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃) 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	- 급만성 위염환자 대상의 위염 개선 효과에 대하여 애엽 에탄올추출물을 근거로 개발하였음 - 지엘팜텍(주)의 주관으로 대원제약(주), 안국약품(주), (주)유영제약, 제일약품(주), (주)종근당이 공동으로 임상시험 수행 및 품목 허가 신청 - 대원제약에서 수행한 GX2801정에 대한 임상시험결과보고서 제출 : 위염 환자에서 GX2801의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 치료적 확증 임상시험: 양측눈가림, 무작위 배정, 활성대조약 대비 비열등성 평가 연구		
⑪ 약리작용기전	-		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑫ 국내외 사용현황	주성분이 애엽95%에탄올연조엑스인 품목 허가 (동아제약 스티렌정 외)
⑬ 관련조항	약사법시행규칙 제24조제①항제1호 한약(생약)제제등의 품목허가·신고에관한규정 제24조제①항 [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료 II.자료제출의약품 1.새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약의 단일제
⑭ 검토결과	**시정적합 (효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)**

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - (주)대원제약, 오티렌정

□ 효능·효과

"1. 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염
2. 비스테로이드성 소염진통제 투여로 인한 위염의 예방"에서

"다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염"으로

□ 용법·용량

"1회 1정, 1일 3회 경구투여"에서 "1회 1정, 1일 3회 식후 복용"으로

□ 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

- 다 음-

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 혈전환자 (뇌혈전, 심근경색, 혈전성 정맥염 등)
2) 소비성 응고 장애 환자
3) 간장, 신장, 심장, 폐, 혈액 등에 중대한 장해를 가지고 있는 환자
4) 약물알레르기증상 (발진, 발열, 가려움 등)이 있거나 병력이 있는 환자
5) 황색5호 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

3. 이상반응

급·만성 위염 환자(n=175명)를 대상으로 2주간 투여한 국내 임상시험 결과 시험약물과 '관련있을 가능성이 있음' 이상의 이상반응은 다음과 같다.[발현빈도 때때로 : 0.1~5%]

1) 소화기계 : 때때로 가스팽만(0.57%), 복부불쾌감(0.57%), 상복부불쾌감(0.57%), 식욕부진(1.14%), 구토(1.14%), 가슴쓰림(1.71%), 복통(1.71%), 설사(1.71%), 상복부통(2.29%), 오심(2.86%), 트림(4%), 복부팽만(4%)
2) 중추 및 말초 신경계 : 때때로 감각이상(0.57%), 두통(1.14%)
3) 전신 : 때때로 피로(0.57%)

4. 일반적 주의

1) 이 약은 소화성 궤양(반흔 제외)과 역류성식도염을 가진 환자와 비스테로이드성 소염제 투여에 의한 위염 및 위궤양 환자, 위절제술을 받은 병력이 있는 환자, 십이지장궤양을 합병한 환자에 사용하는 것에 대해 연구되어 있지 않다.
2) 이 약은 임상시험에서 급·만성 위염에 최대 2주까지 투여한 경험이 있으며, 2주정도 투여하여도 증상의 개선이 없을 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의한다.

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. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에게 투여한 임상자료는 없으나, 일반적으로 고령자에 투여하는 경우에는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 이상반응의 발현에 특히 주의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

9. 저장상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 허가심사규정 [별표 1] II.자료제출의약품 1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제 다. 기원생약 등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약의 단일제

구분 \ 제출자료	자 료 번 호[주1]																				
	1	2	3				4								5			6		7	8	비고
			가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
			1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
II.자료제출의약품																						
자료범위	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	△	×	△	×	○	○	
제출여부	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	×	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 동아제약 스티렌정과 기원생약이 동일하나 주성분 추출용매(에탄올→ 이소프로판올)가 달라 별도 품목으로 검토함
- 오티렌정은 급만성 위염환자 대상의 위염 개선 효과에 대하여 안전성·유효성을 입증하였고, 효능효과·용법용량·사용상의 주의사항을 시정하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 급만성 위염환자 대상의 위염 개선 효과에 대하여 애엽 에탄올추출물을 근거로 개발하였음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 제출

3. 안정성에 관한 자료

• **원료의 안정성시험 :** 해당 사항 없음

• **제품의 안정성시험 :** 36개월 장기보존시험 자료 및 6개월 가속시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료

• 설치류에서 단회 및 반복(최대 4주) 투여 독성시험자료를 제출함

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	0, 800, 2000, 5000 mg/kg	Yes	08-RA-162
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	0, 333, 1000, 3000 mg/kg	Yes	08-RR-257

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 에탄올로 유발한 위 손상 랫드에서 GX2801-BU의 반복 경구투여에 의한 위점막 치료효과 평가시험

• Indomethacin으로 유발한 위 손상 랫드에서 시험물질 GX2801-BU 단회 경구투여의 예방효능평가

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 제출 면제

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 해당 사항 없음

5.4. 검토의견

• 독성시험에서는 랫드의 MLD은 5g/kg, 무영향량(NOAEL)은 3000mg/kg인 것으로 판단되며, 독성시험 결과를 바탕으로 산출된 초회최대투여용량은 2903.4mg/day로서, 신청 1일 투여 용량인 180mg/day은 안전한 투여 용량으로 판단됨

.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

1. 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염
2. 비스테로이드성 소염진통제 투여로 인한 위염의 예방

• 신청 용법·용량 : 1회 1정, 1일 3회 경구투여

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 임상시험성적자료 : 국내에서 실시한 총 1건의 임상시험결과보고서 제출

[치료적확증시험 1건]

1) 3상 임상시험: 2주간의 활성대조약 대비, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 치료적확증시험

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 임상자료 1건

- 급만성위염 환자 대상 임상시험 : 총 1건

  1) 이중맹검, 활성약대조 임상시험, GX2801 180mg/day

• 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 급만성위염

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수(ITT군)(N)	시험군(N)	위약군(N)	용법용량
180mg/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 활성약대조 3상 임상시험	다기관 무작위 이중맹검 활성약대조	1) 만 20세 이상 75세 이하 2) 내시경 검사에서 미란, 출혈, 발적, 부종 등의 위점막병변이 유문전정부를 포함한 부위에 확인된 급성 또는 만성 위염 환자로서, 자 타각 증상을 가지고 있어 내과적 치료를 필요로 하는 자 3) 내시경 검사에서 1개 이상의 미란이 확인된 자	2	325	165	160	GX2801정 60mg, 1일 3회

6.1.2. 검토의견

6.1.2.1 임상약리시험자료 : 해당 사항 없음

6.1.2.2 치료적 탐색 시험자료 : 설정된 용법·용량으로 3상 임상시험 진입의 타당성이 인정됨

6.1.2.3 치료적 확증 시험자료 : 1차 유효성 평가(위내시경검사 완치율)에 대한 결과, GX2801정은 스티렌정과 비교하여 안전성 및 유효성 측면에서 비열등함을 입증

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 검토 : 신청 효능·효과를 임상시험결과에 따라 급만성 위염환자의 위염 개선으로 수정

6.1.2.5 시정사항 : 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 시정(사용상의 주의사항의 경우 전문의약품 형식에 따라 수정하고, 임상시험결과 보고된 이상반응을 반영하여 재작성)

6.2. 가교자료

• 해당 사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당 사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 제출