안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2015년 6월 18일

담당자	연구관	과 장
김지선	김세은	박주영

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	대원제약(주)	② 문서번호	접수번호:20150033208 접수일자:2015.02.24.
③ 제 품 명	오티렌F정[애엽이소프로판올연조엑스(20→1)]	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 소화성궤양용제(232)
⑤ 원료약품분량(주성분)	1정 369 밀리그램 중 애엽이소프로판올연조엑스(20→1) 90밀리그램		
⑥ 성 상	녹색의 원형의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염		
⑧ 신청용법·용량	1회 1정, 1일 2회 식후 복용		
⑨ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관 (1~30 ℃), 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	환자의 복용편의성 증진을 기대하고자 1일 3회 투여인 오티렌정(60㎎)을 1일 2회 투여 가능한 90㎎ 정제로 개발		
⑪ 약리작용기전	위손상을 보호하는 기전 등을 가지고 있음.		
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 이력이 없음.		
⑬ 관련조항	한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2015-36호, 2015.06.18) 제6조제2항 [별표1] II 자료제출 의약품 2. 함량증감 단일제, 5. 새로운 용법·용량 의약품		
⑭ 검토결과	적합		

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

<참고사항>

-「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목에 의한 재심사 대상 의약품임.

- 오티렌정 [애엽이소프로판올연조엑스(20→1) 60㎎(대원제약, '12.07.17 허가)

붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성 · 유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가 · 신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제 2015-36호, 2015.06.18) 제6조제2항 [별표1] II 자료제출 의약품 2. 함량 증감 단일제, 5. 새로운 용법 · 용량 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호[주1] | | |

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•동 품목은 기허가된 의약품(오티렌정(애엽이소프로판올연조엑스(20→1))의 용법·용량을 1일 총 투약량은 같으나 복용횟수를 2회로 줄인 제제로, “다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염”의 효과를 보기위해 스티렌정(애엽95%에탄올연조엑스(20→1))과 임상시험을 통해 비열등함을 확인하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•애엽(쑥)은 애엽(艾葉)은 국화과(Compositae)에 속하며 대한민국약전외 한약(생약)규격집에 수재되어 있으며. 예로부터 몸을 따뜻하게 하여 냉증을 치료하고, 보혈작용, 부인병치료, 지혈제 등에 사용된바 있으며, 그 중에서도 건위작용으로서 소화기계에 효과가 알려져 있음.

•동아제약의 스티렌정(애엽95%에탄올연조엑스(20→1), 2005년 허가)의 추출용매를 바꾼 주성분으로 허가된 오티렌정(애엽이소프로판올연조엑스(20→1), 2012년 허가)의 복용법을 1일 3회, 1회 1정(60mg)에서 환자의 복용편의성을 증진하고자, 1일 2회, 1회 1정(90mg)으로 하여 복용횟수를 줄이는 제제로 개발하였음.

1.2. 약리작용기전

•동 품목은 기허가된 오티렌정의 주성분의 함량 및 용법용량이 변경된 제제로 기허가 품목과 동일함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

•주성분 : 애엽이소프로판올연조엑스(20→1)(Artemisia Extract 20 : 1(Isopropanol))

3. 안정성에 관한 자료

• 완제의 안정성시험

1) 장기보존시험자료:12개월

2) 가속시험자료:6개월

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 염산-에탄올로 유발한 위손상 랫드 모델에서 스티렌정(60mg) 투여군과 동 품목(90mg) 투여군의 위손상 길이에 대해 모두 유사하게 위손상 길이 감소경향을 보임.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 해당없음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

•해당없음.

5.4. 검토의견

•효력시험을 통해 동물에서 용량별 위점막 손상 보호 효력의 차이가 없음을 확인함.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염

• 신청 용법·용량 : 1일 2회 1정, 식후 복용

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

•임상시험성적자료 : 1건(3상 임상자료)

디자인	선정기준	투여기간 (주)	피험자수 (N)	시험군 (N)	대조군 (N)	용법용량	평가변수
다기관 무작위 이중맹검 활성약대조	19~75세 남녀 위내시경검사에서 적어도 1개이상의 미란이 확인된자	2	430	218	212	시험약: 1정 90mg BID 대조약(스티렌정): 1정 60mg TID	1차: 위내시경 검사상 유효율 (완치율+50%개선율) 2차: 1) 위내시경 검사상 완치율 2) 자각 증상 개선 유효율 3) 위내시경 검사상 부종의 유효율 4) 위내시경 검사상 발적 유효율 5) 위내시경 검사상 출혈 유효율

6.1.2. 검토의견

6.1.2.3 치료적 확증 시험자료

• 임상시험 결과 스티렌정(애엽95%에탄올연조엑스(20→1)60mg, 1일 3회)과 동 품목(애엽이소프로판올연조엑스(20→1)90mg, 1일 2회)비교하여 비열등함을 확인함.

6.2. 가교자료

• 해당사항 없음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당사항 없음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	오티렌F정	스티렌정	오티렌정
업체명 (허가일자)	대원제약(주) (신청품목)	동아에스티(주) (2005.4.29)	대원제약(주) (2012.7.17)
주성분	애엽이소프로판올연조엑스(20→1)	애엽95%에탄올연조엑스(20→1)	애엽이소프로판올연조엑스(20→1)
효능효과	다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염	1. 다음 질환의 위점막 병변(미란(짓무름), 출혈, 발적, 부종)개선 : 급성위염, 만성위염 2. 비스테로이드소염진통제(NSAID) 투여로 인한 위염의 예방	다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염
용법용량	1회 1정, 1일 2회 식후 복용	애엽95%에탄올연조엑스로서 1회 60 mg을 1일 3회 경구투여	1회 1정, 1일 3회 식후 복용
사용상 주의사항	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 구성성	1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 혈전 환자(뇌혈전, 심근경	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 구성

	분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않는다. 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) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 3. 이상반응 3.1 애엽이소프로판올연조엑스(20→1) 60mg 정(하루 3회 복용)의 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	색, 정맥혈전증 등) 2) 소비성 응고 장애 환자 3) 간장, 신장, 심장, 폐, 혈액 등에 중대한 장애를 가지고 있는 환자 4) 약물알레르기증상(발진, 발열, 가려움 등)이 있거나 병력이 있는 환자 2. 이상반응 1) 국내에서 급·만성 위염에 대한 제3상 임상시험에 참여한 386명을 대상으로 보고된 발현부위별 이상반응은 다음과 같다. (1) 소화기계 : 때때로 구역(0.78 %), 식욕부진(0.52 %), 설사(0.52 %), 구토 (0.26 %), 속쓰림(0.26 %), 상복부통(0.26 %)이 나타났다. (2) 정신신경계 : 때때로 어지럼(0.26 %), 두통(0.26 %)이 발생하였다. (3) 피부 : 때때로 발진(0.26 %), 가려움(0.26 %)이 나타났다. (4) 간 및 담도계 : 때때로 ALT 상승(0.26 %)이 나타났다. 2) 국내에서 비스테로이드소염진통제(NSAID) 투여로 인한 위염 예방에 대한 제3상 임상시험에 참여한 266명을 대상으로 보고된 발현부위별 이상반응은 다음과 같다. 참고로 동 임상시험은 비스테로이드소염진통제와 이 약을 동시에 투여하며 진행되었으므로 다음의 이상반응이 비스테로이드소염진통제에 의한 것인지 이 약에 의한 것인지 확실하지 않으며, 또한, 이상반응이란 임상시험용의약품과 반드시 인과관계가 있는 것은 아니다. (1) 심혈관계 : 때때로 심계항진이 나타났다.	성분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 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) 이 약은 황색4호(타르트라진, Tartrazine)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 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%)

	(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%) 3.1 애엽이소프로판올연조엑스(20→1) 90mg 정(하루 2회 복용)의 이상반응 급·만성 위염 환자(n=229명)을 대상으로 2주간 투여한 국내 임상시험 결과 시험약물과 '관련있을 가능성이 있음' 이상의 발현부위별 이상약물반응은 다음과 같다. [발현빈도 때때로: 0.1 ~ 5%] 1) 위장관계 : 때때로 상복부통(3.9%), 트림(2.2%), 복부팽만(1.7%), 가슴쓰림 악화(1.3%), 구토(1.3%), 오심(1.3%), 두통(0.4%), 가슴쓰림(0.4%), 변비(0.4%) 2) 중추 및 말초 신경계 : 때때로 어지러움(0.4%) 3) 간 및 담도계 질환 : 때때로 AST 증가(0.4%) 4) 전신적 질환 : 때때로 전신부종(0.4%) 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	(2) 소화기계 : 매우 자주 복부팽만, 상복부통, 속쓰림, 구역, 설사가 나타났다. 때때로 하복부통, 변비, 소화불량, 트림, 위장운동과다, 위식도 역류, 구토, 허기가 나타났다. (3) 간 및 담도계 : 자주 ALT 증가가 나타났으며, 때때로 혈중 빌리루빈 증가가 나타났다. (4) 대사 및 영양계 : 때때로 식욕 증진이 나타났다. (5) 신경계 : 때때로 두통이 나타났다. (6) 정신계 : 때때로 불면이 나타났다. (7) 비뇨생식기계 : 때때로 배뇨곤란이 나타났다. (8) 호흡기계 : 때때로 비인두염이 나타났다. (9) 기타 : 때때로 혈중 LDH 증가가 나타났다. 3) 국내 급·만성위염 환자 3,416례를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 0.18 %(6례/3,416례)가 보고되었고, 약물과의 인과관계가 있는 이상반응은 0.15 %(5례/3,416례)(식욕부진, 구역, 소화불량, 복통 등이 각각 0.03 %(1례))로 보고되었다. 또한, 이 약과의 인과관계를 판단할 수 없는 것으로 보고된 예상하지 못한 이상반응은 안면 부종 0.03 %(1례)가 보고되었다. 4) 국내 비스테로이드소염진통제 투여로 인한 위염의 예방 목적으로 이 약을 투여 받은 관절염 환자 429례를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 이상반응은 2.10 %(9례/429례)로 보고되었고, 약물과	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

	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	의 인과관계가 있는 이상반응은 0.93 %(4례/429례)(상복부 통증 0.70 %(3례), 구역 0.23 %(1례))로 보고되었다. 3. 일반적 주의 1) 이 약은 소화성 궤양(반흔 제외)과 역류성식도염을 가진 환자와 비스테로이드소염진통제 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. 4. 상호작용 이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 이 약은 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 2) 이 약이 모유로 이행되는지에 대해서는 알려진 바가 없으므로 수유부의 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 6. 임상검사치의 영향 1) 이 약을 1일 투여용량 180 mg으로 2주간 투여하였을 때	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

	밀전하여 보관한다. 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.	AST 값이 유의하게 감소하는 경향을 나타내었으나 대부분 정상 범위내에 있었고, 때때로 ALT 값이 비정상적으로 상승하는 경우와 드물게 LDH 값이 비정상적으로 상승하는 경우가 보고되었다. 2) 이 약을 일일 투여용량 360 mg으로 2주간 투여하였을 때 적혈구, 헤모글로빈, 호중구, 총 단백질, ALP, AST 값이 유의하게 감소하였고, 림프구는 유의하게 증가하는 경향을 나타내었으나 대부분 정상 범위 내에 있었다. 3) 국내에서 비스테로이드소염진통제에 의한 위염 예방에 대한 제3상 임상시험에서 이 약을 일일 투여용량 180 mg으로 4주간 투여하였을 때 헤모글로빈, 호중구 값이 유의하게 감소하는 경향을 나타내었고, ALT, 알부민, LDH 값은 유의하게 증가하였으나, 정상범위로 회복되었다. 7. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다. 3) 다른용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 한다.	

9. 기타

• 해당없음.