<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 3월 일

담당자	연구관	과 장
장정인	김세은	김혜수

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국피엠지제약	② 문서번호	20110113058 (2011.9.30)
③ 제 품 명	레일라정	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 114(해열, 진통, 소염제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(626.6mg) 중		

배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	비고
주성분	당귀·목과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)	건조물로서 300mg	별규	405.4	밀리그램	

⑥ 성 상	황색의 타원형 필름코팅정
⑦ 신청효능·효과	소염, 진통, 골관절증
⑧ 신청용법·용량	1일 2회, 1회 1정 복용
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 항염증효과와 연골보호작용을 동시에 갖는 생약 제제를 개발하기 위하여 널리 사용되면서도 독성 등의 부작용이 적은 수종의 생약들에 대한 기초 탐색을 거친 끝에 최종적으로 모과, 우슬, 오가피, 속단, 진교, 위령선, 당귀, 천궁, 천마, 홍화, 계피, 방풍의 12가지의 생약을 선정 - 효력시험 및 독성시험 실시 - 2상 임상시험실시('06.12. ~ '07.9) - 3상 임상시험실시('10.1. ~ '11.3.)

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

⑪ 약리작용기전	- 염증성 사이토카인, 염증 관련 인자, 연골 단백질 분해효소의 농도 의존적인 억제 - 항염증성 사이토카인, MMP 저해제의 유의한 증가효과
⑫ 국내외 사용현황	국내에서 개발된 천연물 신약
⑬ 관련조항	약사법시행규칙 제24조제①항제1호 한약(생약)제제등의 품목허가·신고에관한규정 제24조제①항 [별표 1] 한약(생약)제제의 제출자료 II.자료제출의약품 1.새로운 조성 및 규격의 생약제제
⑭ 검토결과	**시정적합 (사용기간, 효능·효과, 사용상의 주의사항)**

붙임 1. 시정사항 (허가신청 시)
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 한국피엠지제약, 레일라정

□ 사용기간

"제조일로부터 36개월"에서 "제조일로부터 12개월"로

□ 효능·효과

"소염, 진통, 골관절증"에서 "골관절증의 증상 완화"로

□ 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

- 다 음-

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
2) 소화성 궤양 환자, 중증의 심혈관계 환자, 중증의 간장애 환자, 중증의 신장애 환자
3) 과거 COX-2 저해제, 설폰아미드, 아스피린 또는 기타 비스테로이드성 소염진통제 계열의 약물에 알레르기 반응 또는 그 병력이 있는 환자
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(이 약에 함유되어 있는 생약인 우슬, 홍화에 의해 유·조산의 위험이 있다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약물을 다음의 환자에게 투여한 임상시험자료가 없어 이들 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 신중하게 투여하여야 한다. : 소화성 궤양의 병력이 있는 환자, 심혈관계 질환 또는 그러한 병력이 있는 환자, 간장애 또는 그러한 병력이 있는 환자, 신장애 또는 그러한 병력이 있는 환자, 기관지 천식 환자, 정신신경과 약물을 복용하고 있는 환자 등

3. 이상반응

무릎 골관절염 환자를 대상으로 8주간 투여한 국내 제3상 임상시험 결과, 시험약물(레일라정)을 투여받은 154명의 환자에게서 발생된 시험약물과 '관련 있을 가능성이 있음' 이상의 이상반응은 다음과 같으며 이중 시험약물과 관련된 중대한 이상반응은 없었다.[드물게(0.1% 미만), 때때로(0.1~5% 미만)]

1) 소화기계 : 속쓰림 또는 소화불량(6.5%), 때때로 구강건조(0.65%), 오심(0.65%), 설사(0.65%)
2) 전신 : 얼굴부종(5.2%), 때때로 전신부종(0.65%), 쇠약감(0.65%)
3) 대사계 : 때때로 고콜레스테롤혈증(0.65%), Transaminitis (0.65%), ALT증가(0.65%), AST증가(0.65%)
4) 피부 : 때때로 가려움(1.9%)
5) 혈액 : 때때로 백혈구(총WBC)증가(0.65%), 호중구증가(0.65%)
6) 기타 : 때때로 흉부불괘감(0.65%), 두통(0.65%), 상기도 감염(0.65%), 흐릿한 시야(0.65%)

4. 일반적 주의

1) 임상시험결과 이 약을 복용한 일부 환자에서 시험약물과 관련 있을 가능성이 있는 속쓰림(또는 소화불량)이 관찰되었으므로, 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에게 투여시 특별한 주의가 필요하다.
2) 임상시험결과 이 약을 복용한 일부 환자에서 시험약물과 관련 있을 가능성이 있는 부종(또는 얼굴

부종)이 관찰되었으므로, 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에게 투여시 특별한 주의가 필요하다.

3) 정기적으로 술을 마시는 사람이 해열진통제를 복용하는 경우에 위장 출혈이 유발될 수 있다는 보고가 있으므로 특별한 주의를 하여야 한다.

4) 이 약과 코르티코이드, 히알론산 주사, COX-2 저해제, 설폰아미드, 아스피린 및 기타 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여의 경험이 없으므로 특별한 주의가 필요하다.

5) 이 약을 투여하는 중에는 다음과 같은 종류의 이상반응 발현에 주의하며 만약 이상반응이 발현되거나 악화되는 경우에는 즉시 휴약이나 투여 중지 등의 적절한 처치 및 정밀 진단을 실시하여야 한다.

(1) 심혈관계

(2) 위장관계

(3) 간기능 또는 신기능 이상을 암시하는 증상(또는 징후) 또는 간기능검사 또는 신기능검사 결과 비정상적인 수치가 나타나는 경우

6) 정기적 혹은 필요에 따라 임상검사(요검사, 혈액검사, 신장기능 검사, 간기능 검사, 심전도 검사 및 대변잠혈검사 등)를 실시해, 이상이 확인될 경우 휴약이나 투여중지 등의 적절한 처치를 실시해야 한다.

7) 임상시험 시 아나필락시양 반응이 나타난 사례는 보고되지 않았으나, 아나필락시양 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있으므로 이러한 아나필락시양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

8) 이 약은 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다.

9) 이 약의 약리학적 특성상 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.

10) 이 약을 복용하고 어지러움, 졸음 등을 경험한 환자는 운전을 하거나 기계를 다루는 일을 해서는 안되며 특별한 주의를 요하는 환경을 피한다.

11) 이 약에 함유되어 있는 생약인 천궁, 당귀에 의하여 현저하게 위장이 허약한 환자에게서 식욕부진, 위부불쾌감, 구역, 구토, 설사 등이 나타날 수 있으므로 이 약을 사용하기 전에 반드시 전문가와 상의하고, 복용 중에 이러한 증상이 나타나는 경우 복용을 즉각 중지하고 전문가와 상의할 것

12) 이 약에 함유되어 있는 생약인 천마에 의하여 복용 중에 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 복용을 즉각 중지하고 전문가와 상의할 것

5, 상호작용

이 약에 대하여 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다.

6. 임부에 대한 투여

이 약을 임부 및 피임을 하지 않은 가임여성에게 투여한 임상자료는 없다.

7. 수유부에 대한 투여

이 약을 수유부에게 투여한 임상 자료는 없으나, 많은 약물들이 모유로 이행될 수 있으므로 투여 중에는 수유를 중단하여야 한다.

8. 소아

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

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에 투여하는 경우에는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 이상반응의 발현에 특히 주의

하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 과량투여 시의 처치

임상시험 중에 이 약의 과량투여에 대하여 보고된 바는 없으나, 과량 투여 시에는 즉시 정밀 진단 및 치료를 실시해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 한다.

<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. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제

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

- 레일라정은 항염증효과와 관절보호 효과를 가진 골관절염 증상 완화제로서 안전성·유효성을 입증하였고, 효능효과·사용상의 주의사항·사용기간을 시정하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 항염증효과와 연골보호작용을 동시에 갖는 생약제제를 개발하기 위하여 널리 사용되면서도 독성 등의 부작용이 적은 수종의 생약들에 대한 기초탐색을 거쳐 모과, 우슬, 오가피, 속단, 진교, 위령선, 당귀, 천궁, 천마, 홍화, 계피, 방풍의 12가지 생약을 선정하였고, 최적의 배합이율을 도출하여 새로운 관절염 치료제인 PG201의 처방을 마련하였음

• 2010년에 골관절염 환자를 대상으로 3상 임상시험을 실시하였음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 제출

3. 안정성에 관한 자료

• **원료의 안정성시험 :** 해당 사항 없음

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

4. 독성에 관한 자료

• 설치류 및 비설치류에서 단회 및 설치류에서 반복(최대 8주) 투여 독성시험자료를 제출함

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	8000mg/kg	Yes	G01190
	비글견	경구	단회	5000mg/kg	″	B03126
반복투여 독성시험	랫드	경구	8주	1000 mg/kg	″	G05157

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 마우스에서 콜라겐으로 유도한 관절염에 대한 PG201의 억제효과

• 토끼에서 콜라게네이즈로 유도한 관절염에 대한 PG201의 억제 효과

• 각종 세포주 및 류마티스 관절염 환자로부터 분리된 세포를 이용한 PG201의 항염증 및 연골보호효과 탐색

• 기계적 손상에 의해 유도된 골관절염 모델(ACLT rabbit)에 대한 PG201의 관절연골 보호효과 연구

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 해당 사항 없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 해당 사항 없음

5.4. 검토의견

• 레일라정은 육계등 12가지 생약(PG201)에서 추출한 생약추출물 제제로서 비임상시험 결과 유효용량은 10mg/kg/day이었으며, 단회 및 반복투여독성시험 결과 랫드의 치사량은 8000 mg/kg 이상, 무해용량 1000 mg/kg/day 이상, 개에서의 치사량은 5000 mg/kg 이상인 것으로 판단됨

.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 소염, 진통, 골관절증

• 신청 용법·용량 : 1일 2회, 1회 1정 복용

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 임상시험성적자료 : 국내에서 실시한 총 2건의 임상시험결과보고서 제출

[치료적탐색시험 1건, 치료적확증시험 1건]

1) 2상 임상시험 : 8주간의 위약 대조, 단기관, 이중눈가림, 무작위 배정, 제2상 임상시험

2) 3상 임상시험: 8주간의 활성대조약 대비, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 치료적확증시험

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 2건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 1건

- 골관절염 환자 대상 임상시험 : 총 2건

1) 이중맹검, 평행군, 위약대조 임상시험, PG201 600mg·1200mg/day (1건)

2) 이중맹검, 활성약대조 임상시험, PG201 600mg/day (1건)

• 제출된 2상 및 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 골관절염

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수(ITT군)(N)	시험군(N)		위약군(N)	용법용량
					600 mg	1200 mg		
위약, 600mg/day, 1200mg/day로 투여한 단기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 2상 임상시험	단기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조	1. 40세 이상 75세 이하 2. 다음과 같이 정의되는 무릎의 특발성(1차) 골 관절염의 분류에 대한 ACR(American College of Rheumatology) 임상적 및 방사선적 기준을 만족함 : 무릎의 통증과 방사선적 골증식체와 다음 중 적어도 하나가 있음 i. 연령 > 50 세 ii. 30분 미만의 조조 강직 Iii. 체중을 실은 무릎을 움직일 때의 마찰음 3. 스크리닝 방문시 WOMAC 통증 하위기준 1번 문항 점수에서 80 mm 이하(≤80 mm) 4. 기준 시점에서 WOMAC 통증 하위기준 1번 문항 점수에서 50 mm 이상(≥50 mm) 5. WOMAC 통증 하위기준 1번 문항 점수에 대하여 스크리닝 방문과 기준 시점 사이에 최소한 15mm의 악화	8	82	28	28	26	위약, 600mg/day, 1200mg/day, 1일 2회
600mg/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 활성약대조 3상 임상시험	다기관 무작위 이중맹검 활성약대조	1. 만 40세 이상 80세 미만 2. 다음의 ACR 진단기준에 의해 무릎 골관절염으로 진단 받은 자 : 무릎의 통증과 방사선적 골증식체가 있으면서 다음 중 적어도 하나에 해당 ① 연령 > 50 세 ② 30분 미만의 조조 강직 ③ 체중을 실은 무릎을 움직일 때의 마찰음 3. 스크리닝 방문시 100mm Pain VAS가 80 mm 이하(≤80 mm) 4. 기준 시점(방문2)에서 100mm Pain VAS가 50 mm 이상(≥50 mm)	8	309	154		155	600mg/day, 1일 2회

6.1.2. 검토의견

6.1.2.1 임상약리시험자료 : 해당 사항 없음

6.1.2.2 치료적 탐색 시험자료 :

- 1차 유효성 평가변수(WOMAC score pain VAS)에 대한 결과, 대조군에 비해 시험군의 개선량이 통계적으로 유의한 수준의 변화를 보임

6.1.2.3 치료적 확증 시험자료 : 1차 유효성 평가(100mm pain vas)에 대한 결과, 레일라정은 쎄레콕시브와 비교하여 안전성 및 유효성 측면에서 비열등함을 입증

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 검토 : 신청 효능·효과를 임상시험결과에 따라 골관절증의 증상완화로 수정

6.1.2.5 시정사항 : 효능효과, 사용상의 주의사항, 사용기간 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