의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-08-01	접수번호	20220112333
신청구분		자료제출의약품(3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감)		
신 청 인 (회사명)		(주)종근당		
제 품 명		에소듀오에스정20/700밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에스오메프라졸마그네슘삼수화물(DMF등록번호 20160216-127-H-297-22) 탄산수소나트륨(DMF등록대상 성분 아님)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(858밀리그램) 중 1) 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 22.26밀리그램(에스오메프라졸(으)로서 20 밀리그램) 2) 탄산수소나트륨 700.00 밀리그램		
신청사항	효능효과	위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법 - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상 치료요법		
	용법용량	이 약은 식사하기 적어도 1시간 전 공복에 복용한다. 이 약을 복용할 때는 적어도 반 컵 이상의 물과 함께 그대로 삼킨다. 물 이외의 다른 음료수와 복용하지 않는다. 이 약은 씹거나 부수어서는 안된다. 이 약 20/700mg, 40/700mg은 에스오메프라졸을 각각 20, 40mg 함유하고 있으나, 이 약 20/700mg 2정과 40/700mg 1정의 탄산수소나트륨의 양은 동일하지 않으므로 주의한다. 1. 성인 위식도 역류성 질환(GERD). - 미란성 역류식도염의 치료 : 4주 동안 1일 1회, 1회 40/700mg을 투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20/700mg - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 · 1일 1회, 1회 20/700mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다. · 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20/700mg을 투여하여 조절한다. · 성인에서, 1일 1회, 1회 20/700mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다.		

		2. 간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20/700 mg 용량을 초과해서는 안된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2023-02-22		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서		약효동등성과 제품화지원팀 첨단의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 홍윤미 주무관, 강나루 연구관, 이경신 연구관
GMP* 평가부서		해당사항없음	GMP 담당자	해당사항없음

* 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

위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법 - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상 치료요법

○ 용법·용량

이 약은 식사하기 적어도 1시간 전 공복에 복용한다. 이 약을 복용할 때는 적어도 반 컵 이상의 물과 함께 그대로 삼킨다. 물 이외의 다른 음료수와 복용하지 않는다. 이 약은 씹거나 부수어서는 안된다. 이 약 20/700mg, 40/700mg은 에스오메프라졸을 각각 20, 40mg 함유하고 있으나, 이 약 20/700mg 2정과 40/700mg 1정의 탄산수소나트륨의 양은 동일하지 않으므로 주의한다. 1. 성인 위식도 역류성 질환(GERD). - 미란성 역류식도염의 치료 : 4주 동안 1일 1회, 1회 40/700mg을 투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20/700mg - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 · 1일 1회, 1회 20/700mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다. · 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20/700mg을 투여하여 조절한다. · 성인에서, 1일 1회, 1회 20/700mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다. 2. 간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20/700 mg 용량을 초과해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
2) 아타자나비르 및 넬피나비르를 투여 중인 환자(상호작용항 참조)
3) 수유부
4) 릴피비린 함유제제를 투여중인 환자 (상호작용항 참조)
5) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자 (L-아르기닌 함유 제제)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 간장애환자
2) 고령자
3) 심한 소화관궤양 환자
4) 신장애 환자
5) 심기능장애, 폐기능장애 환자
6) 저클로르성알카리증등의 전해질실조 환자
7) 바터 증후군, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 산-염기 균형 장애를 가진 환자(이 약은 탄산수소 나트륨을 함유하고 있으므로 주의하여 투여한다.)
8) 나트륨 섭취 제한을 필요로 하는 환자(고나트륨혈증, 부종, 임신중독증, 방광결석, 고혈압환자 등)

3. 이상반응
1) 에스오메프라졸
(1) 다음의 이상반응이 에스오메프라졸에 대한 임상시험과 시판 후 조사에서 확인 또는 의심되었다. 용량 상관성은 없었다. 이상반응을 빈도에 따라 분류하였다(자주 >1/100, <1/10 ; 때때로 >1/1,000, <1/100 ; 드물게 >1/10,000, <1/1,000 ; 매우 드물게 <1/10,000).
- 혈액 및 림프계 : 드물게 백혈구감소증, 저혈소판증, 매우 드물게 무과립구증, 범혈구감소증
- 면역계 : 드물게 발열, 혈관부종, 아나필락시스 반응/쇼크 등과 같은 과민반응
- 대사/영양 : 때때로 말초 부종, 드물게 저나트륨혈증, 매우 드물게 저마그네슘혈증 (중증의 저마그네슘혈증은 저칼슘혈증을 유발할 수도 있다. 저마그네슘혈증은 또한 저칼륨혈증을 유발할 수 있다.)
- 정신계 : 때때로 불면, 드물게 초조, 정신 혼란, 우울, 매우 드물게 공격성, 환각
- 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지럼(dizziness), 지각이상, 졸음, 드물게 미각장애
- 시각 : 드물게 흐린시력

- 청각 및 미로계 : 때때로 어지럼(vertigo)
- 호흡기계 : 드물게 기관지경련
- 위장관계 : 췌장염, 자주 복통, 변비, 설사, 복부팽만감, 구역·구토, 때때로 구강건조증, 드물게 구내염, 위장관 칸디다증, 매우 드물게 현미경적 결장염
- 간담도계 : 때때로 간효소 증가, 드물게 황달을 동반하거나 동반하지 않는 간염, 매우 드물게 간부전, 기존 간질환이 있는 환자에서 뇌병증
- 피부 및 피하조직 : 때때로 피부염, 가려움, 발진, 두드러기, 드물게 탈모, 광감수성, 매우 드물게 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 급성 전신 피진성 농포증, 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS 증후군)
- 근골격계 : 골절 드물게 관절통, 근육통, 매우 드물게 근육쇠약
- 신장 및 비뇨기계 : 매우 드물게 간질신장염
- 생식계 : 매우 드물게 여성형유방
- 전신 및 투여부위 : 드물게 무력증, 발한증가
- 감염 : 클로스트리듐 디피실레성 설사(빈도불명)

(2) 이외에 다음의 이상반응이 1 % 미만의 발생률로 에스오메프라졸과 관련이 있거나 또는 관련 가능성이 있는 것으로 보고되었다.

- 전신 : 복부팽만, 알레르기 반응, 등통, 흉통, 흉골하흉통, 안면부종, 안면홍조, 피로, 발열, 인플루엔자유사장애, 일반부종, 다리부종, 권태, 통증, 경직, 무력증, 말초부종
- 심혈관계 : 홍조, 고혈압, 빈맥
- 내분비계 : 갑상샘종
- 소화기계 : 대장과민증, 변비악화, 소화불량, 연하곤란, 위장관형성장애, 상복부통증, 트림, 식도장애, 잦은배변, 위장염, 위장관출혈, 딸꾹질, 흑색변, 구강장애, 인두장애, 직장장애, 위장관 증상, 혈중가스트린증가, 혀장애, 혀부종, 궤양성 구내염, 구토
- 청각 : 귀앓이, 이명
- 혈액계 : 빈혈, 저색소빈혈, 자궁경부림프절병증,코피, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 간 : 빌리루빈혈증, 간기능 이상, ALT 증가, AST 증가
- 대사/영양 : 당뇨, 고요산혈증, 저나트륨혈증, ALP증가, 구갈, 비타민 B12결핍, 체중증가, 체중감소
- 근골격계 : 관절염악화, 관절병증, 경련, 섬유근육통증후군, 탈장, 류마티스성 다발성근육통, 관절통
- 정신신경계 : 식욕부진, 무감동, 식욕증가, 혼란, 우울악화, 과다근육긴장증, 초조, 감각저하, 발기부전, 불면증, 편두통, 편두통악화, 수면장애, 떨림, 어지럼

(dizziness, vertigo), 시야결손, 지각이상, 졸음
- 생식계 : 월경통, 월경장애, 질염
- 호흡기계 : 천식악화, 기침, 호흡곤란, 후두부종, 인두염, 비염, 부비동염
- 피부/부속기관 : 여드름, 항문가려움, 발진, 홍반발진, 반구진성발진, 혈관부종, 피부염, 가려움, 두드러기, 발한증가
- 특수감각 : 중이염, 이상후각, 미각소실, 미각도착
- 비뇨기계 : 소변이상, 알부민뇨, 방광염, 배뇨곤란, 진균감염, 혈뇨, 배뇨회수, 칸디다증, 생식기 칸디다증, 다뇨
- 시각 : 결막염, 시각이상
- 내시경 상에서 발견된 이상반응 : 십이지장염, 식도염, 식도협착, 식도궤양, 식도정맥류, 위궤양, 위염, 양성폴립 또는 결절, 바레트식도(Barrett's esophagus), 점막변색, 탈장

(3) 다음은 프로톤펌프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.
- 면역계 : 전신홍반루푸스
- 피부 및 피하조직계 : 피부홍반루푸스
- 위장관계: 위저선 용종

(4) 횡문근융해 : 횡문근융해가 나타날 수 있으니 신중하게 관찰하고 근육통, 무력증, 크레아티닌키나제(크레아틴인산활성효소) 상승, 혈중 및 소변 미오글로빈 상승을 포함하는 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 취해야 한다.

2) 탄산수소나트륨

(1) 대사이상 : 알카리증, 나트륨 축적에 의한 부종 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 휴약등 적절한 처치를 한다.

(2) 소화기계 : 때때로 위부팽만, 트림 드물게 위산의 반동성 분비 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.

2) 이 약으로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.

3) 이 약을 필요시 투여하는 환자에게는 증상의 변화가 있을 때 의사와 상담하도록

주의시킨다. 이 약을 필요시 투여하도록 처방받은 경우 이 약의 혈중농도 변동으로 인한 다른 약물과의 상호작용을 고려해야 한다.

4) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이 약으로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할수 있다. 이것은 클로스트리디움 디피실레균성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리디움 디피실레균성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.

5) 일부 해외 역학연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료가 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

   오메프라졸 및 에스오메프라졸과 골다공증성 골절 간의 인과관계가 밝혀진 것은 아니나, 골다공증 및 골다공증성 골절이 진행될 위험이 있는 환자의 경우 최신의 임상 지침에 따라 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.

6) 이 약은 백당을 함유한다. 과당 불내성, 포도당-갈락토즈 흡수불량 또는 수크라제-이소말타제결핍과 같은 드문 유전적인 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안된다(백당 함유 제제에 한함.).

7) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

8) 이 약의 투여로 인한 위내 산도의 감소는 혈청 크로모그라닌 A(serum chromogranin A, CgA)의 농도를 증가시킨다. 따라서 이 약을 투여 중인 사람은 신경내분비종양 진단검사에서 위양성 결과를 야기할 수 있다. CgA검사 전 최소 14 일 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 하며, 검사치가 참고 상한치를 초과한 경우 재검사 시행을 고려하도록 한다. 반복적으로 검사를 실시할 경우(예, 모니터링), 실험실간 참고 범위가 다르므로 농도의 측정은 동일한 실험실에서 실시해야 한다.

9) 메토트렉세이트 : 프로톤펌프억제제와 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토트렉세이트를 사용하

는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호작용항 참조).

10) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료 기간으로 투여하여야 한다.

11) 피부 및 전신홍반루푸스 : 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습이 없는 상태로 관찰되었다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증세를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인부터 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수일에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다.

의학적으로 지시된 것 보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 이 약을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로톤펌프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될 수 있다.

12) 울혈성심부전, 부종 또는 나트륨 정체 뿐만 아니라 감뇨증 또는 무뇨증이 있는 환자에는 주의하여 투여한다.

13) 이 약에 포함된 탄산수소나트륨은 완충성이 있으나 장기 투여로 알카리증(혈뇨, 구토, 출혈, 탈수증)이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여한다.

14) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 프로톤펌프억제제 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있으며 특히 1년 이상 장기간 사용 시 위험이 증가한다. 프로톤펌프억제제를 사용하는 환자 중 위저선 용종이 발생한 대부분의 환자들은 무증상이었으며 내시경 검사를 통해 우연히 발견하였다. 프로톤펌프억제제는 치료하고자 하는 증상에 맞게 최단 기간 사용해야 한다.

15) 중증 피부 이상 반응: 프로톤펌프억제제 사용 시 스티븐스존슨증후군(SJS), 독성표피 괴사 용해(TEN), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS 증후

군) 및 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR)이 보고되었다. 중증 피부 이상 반응의 최초 징후 또는 과민반응이 나타나면 이 약 투여를 중단하고 추가적인 평가를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 에스오메프라졸

(1) 이 약 투여 중 위내 산도 감소로 인해 위 산도에 의해 흡수 기전이 영향을 받는 약물의 흡수가 증가 또는 감소될 수 있다. 다른 산 분비 억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여 중에는 케토코나졸과 이트라코나졸 및 엘로티닙의 흡수가 감소될 수 있고 디곡신의 흡수가 증가할수 있다. 건강한 지원자들에서 오메프라졸(하루에 20 mg)과 디곡신의 동시투여는 디곡신의 생체이용률을 10 %정도 증가시켰다(10명의 지원자중 2명은 30 %까지 증가). 에스오메프라졸은 오메프라졸의 이성질체이다. 따라서 이 약을 디곡신과 병용투여시 환자의 상태는 모니터링되어야 한다.

(2) 에스오메프라졸은 CYP2C19과 CYP3A4에 의해 대사된다. 그리고 에스오메프라졸은 이 약의 주 대사효소인 CYP2C19을 저해한다. 디아제팜, 시탈로프람, 이미프라민, 클로미프라민, 페니토인, 와르파린 등과 같이 CYP2C19에 의해 대사되는 약물과 병용시 이들 약물의 혈장 농도가 증가될 수 있으므로 이들 약물의 감량이 필요할 수 있다. CYP2C19 기질인 디아제팜과 에스오메프라졸 30 mg의 병용투여로 디아제팜의 청소율이 45 % 감소되었다. 간질환자에게 페니토인과 에스오메프라졸 40 mg의 병용투여로 페니토인의 혈장농도 최저치가 13 % 증가되었다. 이 약을 투여하기 시작하거나 중단할 때 페니토인의 혈장 농도를 모니터링하도록 한다. 오메프라졸(1일 1회 40 mg 투여)은 보리코나졸(CYP2C19 기질)의 Cmax와 AUCτ를 각각 15 % 및 41 % 증가시켰다.

임상시험에서 와파린을 투여하고 있는 환자에게 에스오메프라졸 40 mg을 병용투여하였을 때 응고 시간은 정상 범위에 포함되었다. 그러나 시판 후 조사에서 두 약물을 병용투여하는 동안 임상적으로 유의한 INR과 프로트롬빈 시간의 상승이 몇 건 보고되었으며 이는 비정상적출혈과 심지어 사망까지 초래할 수 있다. 그러므로 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체와 이 약과의 병용투여를 시작하거나 중단할 때 모니터링이 필요하다.

(3) 에스오메프라졸은 CYP2C19과 CYP3A4에 의해 대사된다. 에스오메프라졸과 CYP3A4 저해제인 클래리트로마이신(500 mg 1일 2회 투여)을 동시에 투여하면 이 약의 AUC가 2배로 증가된다. 이 약과 CYP2C19, CYP3A4 저해제와의 병용투여는 이 약의 노출을 두 배 이상 증가시킬 수 있다. CYP2C19, CYP3A4 억제제인 보리코나졸은 오메프라졸의 AUCτ를 280 %까지 증가시켰다. 이 때문에 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 그러나 중증의 간기능 장애환자와 장기간

의 치료가 필요한 환자에서는 용량조절을 고려하여야 한다.

(4) CYP2C19나 CYP3A4 혹은 두가지 모두를(예, 리팜피신과 세인트존스워트) 유도한다고 알려진 약물들은 에스오메프라졸 대사를 증가시킴으로써 에스오메프라졸 혈청 농도를 감소시킬 수도 있다. 이 약과 리팜피신 또는 세인트존스워트의 병용투여를 피한다.

(5) 에스오메프라졸 뿐만 아니라, 오메프라졸도 CYP2C19의 억제제로써 작용한다. 교차연구에서 건강한 지원자에게 40 mg의 오메프라졸을 투여한 경우 실로스타졸의 Cmax와 AUC가 각각 18 %와 26 % 증가하였고 실로스타졸의 활성 대사체 중 하나의 Cmax와 AUC는 각각 29 %와 69 % 증가하였다.

(6) 건강한 지원자에게 오메프라졸(40 mg 1일 1회 투여)과 아타자나비르 300 mg/리토나비르 100 mg을 병용투여했을때 아타자나비르의 노출이 감소했다(AUC, Cmax, Cmin이 약 75 % 감소). 아타자나비르 400 mg 1일 4회 투여는 오메프라졸의 아타자나비르 노출에 대한 영향을 상쇄시킬 수 없다. 이 약을 포함한 프로톤펌프억제제들은 아타자나비르와 병용투여할 수 없다.

(7) 오메프라졸은 몇 개의 항 바이러스제제와 상호작용이 있는 것으로 보고되었다. 이 보고된 상호작용 외 임상적 중요성과 기전은 밝혀지지 않았다. 오메프라졸 투여시의 위내 산도 감소는 항 바이러스제제의 흡수를 변화시킬 수 있다. 가능한 상호작용의 또 다른 기전은 CYP2C19이며, 아타자나비르 및 넬피나비르와 같은 항바이러스 제제에서는 오메프라졸과 병용 투여시 혈청수치 감소가 보고되었으며 병용투여는 권장되지 않는다. 그 외 사퀴나비르와 같은 항바이러스 제제에서는 혈청수치 증가가 보고되었다. 오메프라졸과 병용 투여시 혈청수치가 변하지 않는 항바이러스 제제 또한 존재한다. 오메프라졸과 에스오메프라졸은 유사한 약력학/약동학적 특성을 갖고 있으므로 아타자나비르 및 넬피나비르와 같은 항바이러스제제 약물과 병용투여해서는 안된다.

(8) 건강한 지원자에게 시사프리드와 에스오메프라졸 40 mg을 병용투여했을 때 시사프리드의 AUC가 32 % 증가되고 배설 반감기가 31 % 연장되었으나, 최고 혈장 농도의 유의한 증가는 없었다. 이러한 상호작용으로 심장 전기생리에 대한 시사프리드의 영향이 변경되지 않았다. 즉, 시사프리드 단독 투여에 의한 QTc 간격의 근소한 연장 외에 이 약과 시사프리드의 병용투여에 의해 더 이상 QTc 간격이 연장되지는 않았다.

(9) 에스오메프라졸은 아목시실린 또는 퀴니딘의 약물동력학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

(10) 에스오메프라졸과 나프록센 또는 로페콕시브의 병용 투여를 단기간 평가한 시험에 의하면 임상적으로 연관있는 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

(11) 건강한 지원자로부터의 연구결과로부터 클로피도그렐(초기용량 300 mg/ 유지용량1일 75 mg)과 에스오메프라졸(경구투여 1일 40 mg)은 약동학/약력학적인

상호작용이 있는 것으로 보여졌으며, 이것은 평균 14 % 정도 혈소판 응집을 감소시키는 것으로 보여졌으며 클로피도그렐의 활성 대사체의 노출을 평균 40 % 정도 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과에 근거하여 에스오메프라졸과 클로피도그렐는 병용투여하지 않도록 한다.

(12) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프억제제를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토트렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토트렉세이트와 프로톤펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다(일반적 주의항 참조).

(13) 이 약과 타크로리무스를 병용하면 타크로리무스의 혈청치가 증가할 수 있다.

(14) 이 약과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

2) 탄산수소나트륨

(1) 이 약의 소화관내.체액의 pH 상승에 의해 병용약물의 흡수.배설에 영향을 줄 수 있으므로 신중히 투여한다.

(2) 다량의 우유, 칼슘제제와 병용시 우유 알칼리 증후군(고칼슘혈증, 고질소혈증, 알카리증 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

6. 임부에 대한 투여

에스오메프라졸의 임신 중 노출에 대한 데이터는 제한되어 있다. 동물실험 결과 배/태자 발달과 관련하여 직·간접의 유해작용은 나타나지 않았다. 라세미체 혼합물의 동물실험 결과 임신, 분만 또는 분만후 발달에 대한 직·간접의 유해작용도 나타나지 않았다. 그러나 이 약을 임부에 처방시 주의해야 한다.

7. 수유부에 대한 투여

에스오메프라졸이 사람의 모유 중으로 이행하는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유부를 대상으로 한 시험은 실시되지 않았으므로, 이 약을 수유 중 투여해서는 안된다

8. 과량 투여시의 처치.

계획된 과량투여(에스오메프라졸 240 mg/day용량의 제한된 경험)와 관련해서 나타나는 증상들은 일시적이다. 에스오메프라졸 80 mg을 1회 투여한 경우 별다른 문제가 없었다. 특이적인 해독제는 알려져 있지 않다. 에스오메프라졸은 단백결합율이

아주 높기 때문에 투석되지 않는다. 따라서 과량투여시 대증요법 및 일반 유지 요법을 사용하여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
- 에스오메프라졸 : 양성자펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산 분비를 억제한다.
- 탄산수소나트륨 : 약알칼리성 약물로서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킨다.
2) 약동학/약력학적 정보
건강한 성인 46명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상 시험에서 에스오메프라졸/탄산수소나트륨 40/700mg 복합제와 에스오메프라졸 40mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 시 에스오메프라졸의 AUCtau,ss의 단일제 대비 복합제의 기하 평균 비율은 1.0620 이었고, 90% 신뢰구간은 1.0315 - 1.0933으로 관찰되었다. 또한, Cmax,ss 의 단일제 대비 복합제의 기하평균비율은 1.3940로 90% 신뢰 구간은 1.2908-1.5054 으로 관찰되었다.
건강한 성인 46명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상 시험에서 에스오메프라졸/탄산수소나트륨 40/700mg 복합제와 에스오메프라졸 40mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 후 24시간 integrated gastric acidity 감소 분율(%)은 에스오메프라졸/탄산수소나트륨과 에스오메프라졸 단일제에서 각각 81.84%, 82.45%%로 나타났으며 단일제 대비 복합제의 기하평균 비율은 0.9883, 90% 신뢰구간은 0.9429-1.0359로 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 주성분명 : 에스오메프라졸마그네슘삼수화물

- 제조소 명칭 : Nosch Labs Pvt. Ltd(Unit-II)

- 소재지 : Sy.No.14, Gaddapotharam Village, IDA., Kazipally, Jinnaram Mandal,

Sangareddy District, Telangana, India

- DMF 등록번호 : 20160216-127-H-297-22

② 주성분명 : 탄산수소나트륨

- 제조소 명칭 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 주소 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- DMF 등록번호 : DMF 등록대상 성분 아님

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법의 타당성(첨단의약품품질심사과-4384, 2022.07.15.)

○ 기준 및 시험방법의 타당성(첨단의약품품질심사과-4382, 2022.07.15.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	임상통계 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022-08-01	2022-08-04	2022-08-01	2022-08-04	-

보완요청 일자	2022-10-14	2022-09-28	2022-10-13	-	-
보완접수 일자	2023-01-30	2023-02-02	2023-01-30	-	-
최종처리 일자	2023-02-22	2023-02-10	2023-02-21	2022-09-22	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청 품목(에소듀오에스정20/700밀리그램 및 에소듀오에스정40/700밀리그램)은 에스오메프라졸의 장용코팅을 대체하기 위한 목적으로 탄산수소나트륨을 첨가하여 에스오메프라졸이 흡수될 때까지 위산을 중화하고 위산에 의한 에스오메프라졸의 분해를 방지하여 빠른 약효 발현을 위해 개발된 PPI에 제산제를 배합한 복합제임.
- 임상시험성적에 관한 자료 : 생물약제학시험 1편(비교용출시험), 임상약리시험이 2편 제출되었음.
- 건강한 성인 36명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 에스오메프라졸의 일차 약동학 평가변수인 AUCtau,ss는 넥시움20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 1.0933(1.0348 - 1.1551)로 두 군간 동등성을 입증하였고, 에소듀오정20/800밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 1.0334(0.9783 - 1.0916)로 동등성 기준 내로 확인되었으며, Tmax는 넥시움정20밀리그램 대비 단축됨이 확인되어 빠른 약효 발현이 예측됨.

- 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)에 대하여 넥시움20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 0.9963(0.9260 - 1.0720)으로 두 군간 동등성을 입증하였고, 에소듀오정20/800밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 0.9993(0.9290 - 1.0749)로 동등성 기준 내로 확인되었음.

- 건강한 성인 46명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 약동학적 평가 항목인 AUCtau,ss에 대하여 넥시움40밀리그램 대비 시험약(40/700mg)의 기하평균비는 1.0620 (1.0315 - 1.0933)로 두 군간 동등성을 입증하였고, 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)에 대하여 넥시움40밀리그램 대비 시험약(40/700mg)의 기하평균비는 0.9883(0.9429 - 1.0359)으로 동등성 기준 내로 확인되었음.
- 시험약의 안전성 및 내약성 양호한 편이었으며, 에스오메프라졸 단일제의 기허가된 용법·용량 범위내로 투여됨에 따라 시험약의 안전성 측면에서 특별히 우려되는 사항 없었음.

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AUC_{last}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve Over The Dosing Interval After Dose (0-24hours)
AUC_{tau}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
C_{max}	Maximum Observed Concentration After The 1^{st} Dose
$C_{max,ss}$	Maximum Observed Concentration at steady state
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
PPI	Proton-Pump Inhibitors
SAE	Serious adverse event
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
T_{max}	Time of C_{max} Over The Time Span Specified
$T_{max,ss}$	Time of C_{max} Over The Time at Steady State

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에소듀오에스정 20/700밀리그램, 에소듀오에스정 40/700밀리그램
- 주성분 : 에스오메프라졸마그네슘삼수화물, 탄산수소나트륨
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전
- 에스오메프라졸 : 양성자펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산분비를 억제
- 탄산수소나트륨 : 약알칼리성 약물로서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킴
  제산제인 탄산수소나트륨을 이용하여 위 내부 pH를 상승시켜, 산에 약한 에스오메프라졸(PPI)이 위에서 분해되지 않고 흡수되게 하여 유효성을 개선함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 유효성분의 새로운 조성(단일제→복합제)로 개발된 제품임.
- 신청품목은 에스오메프라졸을 함유하는 의약품으로, 국내 기허가 이력이 있는 '한국아스트라제네카, 넥시움정(에스오메프라졸)' (2000.10.19. 허가)와 제산제인 탄산수소나트륨을 주성분으로 하는 새로운 조성의 복합제임. 동일회사의 에소듀오정20/800mg 및 40/800mg의 탄산수소나트륨 함량 및 알약의 크기를 축소시켜 환자의 복약순응도를 높일 수 있도록 개량된 복합제를 개발함.
- 신청품목의 신청 효능효과는 "위식도 역류질환의 치료"로, 신청품목의 안전성·유효성 입증을 위한 생물약제학 시험 1편 임상약리시험 2편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : (유사제품) 에소듀오정 20/800밀리그램, 에소듀오정 40/800밀리그램
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 위식도역류질환(GERD)
- 질환에 대한 배경 : 위식도 역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 나타나는 점막손상과 증상을 말한다. 위 내용물의 식도역류는 식도염이나 소화불량 등을 야기할 수 있다. 식도와 위 사이는 하부식도괄약근이 존재한다. 하부식도괄약근은 평상시에는 위 내용물의 역류를 방지할 수 있도록 조여져 있으나 음식을 삼킬 때에는 풀어주어 음식물이 위장으로 갈 수 있도록 한다. 위식도 역류질환은 하부식도괄약근의 자발적 이완으로 인해 야기되는데 일반적으로 음식 섭취 후에 나타나고 일부는 기침이나 앞으로 구부리는 자세 등을 통해서 나타나기도 한다(위식도역류질환, 약학정보원). 위식도역류질환은 식도의 점막손상 유무에 따라 역류성 식도염과 비미란성 위식도 역류질환으로 나뉘는데, 식도의 점막손상이 있는 경우를 역류성 식도염, 내시경상 정상적인 식도 점막을 보이는 경우를 비미란성 위식도 역류질환으로 구분한다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
  - PPI계열: 오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 프로톤펌프억제제는 간의 일부 CYP450 효소계를 억제함에 따라 벤조디아제핀, 와파린, 페니토인 등의 여러 약

물과 상호작용이 보고된 바 있음(예: 와파린과 병용투여시 INR 및 PT 증가 등).

- 프로톤펌프억제제 투여시 이상반응
  - 흔하게 보고된 이상 반응은 오심, 복통, 변비, 고창, 설사 등
  - 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있음 (예: 클로스트리듐 디피실레성 설사 위험성 증가 증)
  - 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있음
  - 산 분비 감소에 따른 혈청 가스트린 농도 상승

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인
- 사전검토
  - 기준 및 시험방법의 타당성(첨단의약품품질심사과-4384, 2022.07.15.)
  - 기준 및 시험방법의 타당성(첨단의약품품질심사과-4382, 2022.07.15.)

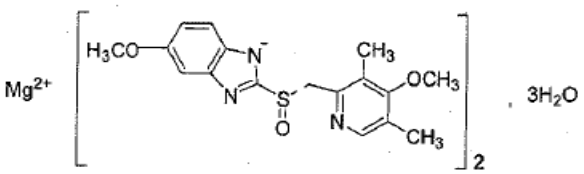
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에스오메프라졸마그네슘삼수화물

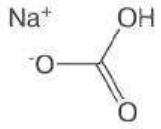
- 명칭: Esomeprazole magnesium trihydrate
- 일반명: Magnesium bis[5-methoxy-2-[(S)-[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ide] trihydrate
- 분자식: $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$, $3H_2O$
- 구조식:



○ 탄산수소나트륨

- 명칭: Sodium Hydrogen Carbonate
- 일반명: Sodium Hydrogen Carbonate, Sodium Bicarbonate
- 분자식: $NaHCO_3$

- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 : EP

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 - 흡광도) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 - 이성질체) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (마그네슘 함량) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

○ 탄산수소나트륨 : KP

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 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 □ 잔류용매 ■ 기타 - 금속불순물) □ 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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 에소듀오에스정40/700밀리그램

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE병, PP캡)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP포장 (상하 알루미늄 호일)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

- 에소듀오에스정20/700밀리그램

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE병, PP캡)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP포장 (상하 알루미늄 호일)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 독성에 관한 자료 면제
  - 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에 해당함

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동일회사의 유사 복합제(에소듀오정 40/800밀리그램)의 허가당시 저독성임을 입증하는 근거자료가 제출되었고 해당 용량보다 저용량 복합제이므로 독성시험 자료를 갈음함.

5. 약리작용에 관한 자료

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 약리에 관한 자료 면제
  - 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에 해당함

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 에스오메프라졸과 탄산수소나트륨의 기허가 사항과 동일한 효능 효과 범위 내에서 신규복합제로 개발하여 ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 제출자료 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명 : 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총2건, 1상 2건(약동학적/약력학적 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 비교용출시험(임상1상에서 사용된 CKD-382(40/700mg)와 시판 제품(40/700mg)과의 비교)

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
건강한 성인을 대상으로 CKD-382, D860 및 D027 의 경구 단회 및 반복투약 후 약동/약력학적 특성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 교차설계 제 1 상 임상시험[A105_02PK2115]								
1상	·무작위배정, 공개, 단회/반복투여, 3투여군, 6순서군, 3원 교차 ·건강한 성인 남성 ·투여방법 : 1일 1회 경구투여 - 시험약 : CKD-382(20/700mg) 1정 - 대조약 1 : 에소듀오정20/800mg 1정 - 대조약 2 : 넥시움 20mg 1정 - 공복, 7일 반복투여 - 휴약기 8일						<약동학> 단회 및 반복투여시 혈장 중 에스오메프라졸 농도 Cmax (Cmax,ss), AUC (AUCtau,ss) <약력학> integrated gastric acidity 감소율% <안전성> 이상반응 등 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 12-lead 심전도 검사	<약동학> - 단회, 에스오메프라졸 Cmax, AUC0-t - 반복, 에스오메프라졸 Cmax,ss, AUCtau,ss, <약력학> - 기저치로부터 7일간 반복투여 후 24시간 통합 위산도 감소분율 <안전성> - 안전성 평가군 총 41명의 시험대상자 중 총 13명(31.7%, 19건)에서 임상시험용 의약품 투여 후 이상반응이 발생하였음. 중등증 1건(COVID-19) 외 나머지는 모두 경증으로 판단됨.
건강한 성인을 대상으로 CKD-382 및 D026을 경구 단회 및 반복투약 후 약동/약력학적 특성과 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 교차설꼐 제 1상 임상시험[A105_01BE2010],								
1상	·무작위배정, 공개, 단회/반복투여, 3투여군, 6순서군, 3원 교차 ·건강한 성인 남성 ·투여방법 : 1일 1회 경구투여 - 시험약 1 : CKD-382 [redacted] 1정 * 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다. - 시험약 2 : CKD-382 40/700mg 1정 - 대조약 : 넥시움 40mg 1정 - 공복, 7일 반복투여 - 휴약기 7일 이상						<약동학> 단회 및 반복투여시 혈장 중 에스오메프라졸 농도 Cmax (Cmax,ss), AUC (AUCtau,ss) <약력학> integrated	<약동학> - 단회, 에스오메프라졸 Cmax, AUC0-t - 반복, 에스오메프라졸 Cmax,ss, AUCtau,ss, <약력학> - 기저치로부터 7일간 반복투여 후 24시간 통합 위산도 감소분율 <안전성> -임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 48 명의 대상자 중 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았음. 임상시험용의약품 투여 후 이상반응(TEAE)은 9명의 시험대상자에서 총 13건 발

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							gastric acidity 감소율% <안전성> 이상반응 등 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 12-lead 심전도 검사	생하였음.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험성적에 관한 자료로서 건강한 지원자에서 시험약 및 대조약(에스오메프라졸)을 단회 및 반복 투여시 약동학적/약력학적 평가에 대한 임상약리시험 2편을 제출하였음.
- 건강한 성인 36명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 에스오메프라졸의 일차 약동학 평가변수인 AUCtau,ss는 넥시움20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 1.0933(1.0348 - 1.1551)로 두 군간 동등성을 입증하였고, 에소듀오정20/800밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 1.0334(0.9783 - 1.0916)로 동등성 기준 내로 확인되었으며, Tmax는 넥시움정20밀리그램 대비 단축됨이 확인되

어 빠른 약효 발현이 예측됨.

- 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)에 대하여 넥시움20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 0.9963(0.9260 - 1.0720)으로 두 군간 동등성을 입증하였고, 에소듀오정20/800밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 0.9993(0.9290 - 1.0749)로 동등성 기준 내로 확인되었음.

- 건강한 성인 46명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 일차 약동학 평가변수인 AUCtau,ss에 대하여 넥시움정40밀리그램 대비 시험약(40/700mg)의 기하평균비는 1.0620 (1.0315 – 1.0933)로 두 군간 동등성을 입증하였고, 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)에 대하여 넥시움40밀리그램 대비 시험약(40/700mg)의 기하평균비는 0.9883(0.9429 – 1.0359)으로 동등성 기준 내로 확인되었음.
- 시험약의 안전성 및 내약성 양호한 편이었으며, 에스오메프라졸 단일제의 기허가된 용법·용량 범위내로 투여됨에 따라 시험약의 안전성 측면에서 특별히 우려되는 사항 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에소듀오정 20/800밀리그램, 에소듀오정 40/800밀리그램과의 허가사항 비교