의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025-04-11	**접수번호**	20250046788
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		엠엑스바이오(주)		
제 품 명		페리메디치과용연고(미노사이클린염산염이수화물, 메트로니다졸벤조산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		미노사이클린염산염이수화물 메트로니다졸벤조산염		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(구강용연고제) 1.0 그램 중 미노사이클린염산염이수화물 21.6밀리그램, 메트로니다졸벤조산염 402.0밀리그램(미노사이클린(으)로서 18.6밀리그램, 메트로니다졸(으)로서 250밀리그램)		
최종 허가 사항	**허가일자**	2026.04.16.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당 없음		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	송우영 주무관, 이인선 사무관, 김남수 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 전정희 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 김신영 주무관, 박은혜 연구관, 우선욱 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 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

○ 유효균종
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Parvimonas micra, Eubacterium nodatum, Prevotella nigrescens

○ 적응증
임플란트 주위염의 여러 증상의 개선

○ 용법·용량

4주간 1주일에 1회 치주낭에 충분한 양을 주입한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 이 약 구성성분 및 테트라사이클린계 항생물질, 이미다졸 유도체에 과민반응이 있는 환자
2) 수유부
3) 소아
4) 디설피람을 투여한지 2주 이내의 환자
5) 코케인 증후군 (Cockayne syndrome) 환자
코케인 증후군 환자에서 메트로니다졸 함유 제제의 전신적 투여 시 치명적인 결과를 동반한 중증의 간독성/급성 간부전의 급성 발생이 보고되었다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중증의 간질환 환자(메트로니다졸의 대사 속도가 느리므로 혈장에 메트로니다졸 및 그 대사물이 축적된다)
2) 신장애 환자
3) 중추신경계 질환 환자
4) 혈액조성이상 또는 혈액응고장애 환자

3. 이상반응
이 약에 대한 안전성은 임플란트주위염 성인 환자 84명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자는 이 약(미노사이클린염산염이수화물/메트로니다졸벤조산염) 또는 미노사이클린염산염 치과용 연고를 4주간 주 1회 투여받았다.

시험기간 동안 이 약 투여군에서 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 치통 4.76%(2/42명)이 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 2.38%(1/42명)로 총 8명의 환자에서 13건이 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADR)은 보고되지 않았다.

표 1. 3상 임상시험에서 보고된 이상반응(TEAEs)

이상반응	이 약 (N=42)	미노사이클린염산염 치과용 연고 (N=42)
각종 위장관 장애		
치통	2 (4.76%)	1 (2.38%)
잇몸 통증	0 (0.00%)	2 (4.76%)
충치	1 (2.38%)	0 (0.00%)
감염 및 기생충 감염		
COVID-19	0 (0.00%)	1 (2.38%)
비인두염	1 (2.38%)	0 (0.00%)
치아 농양	1 (2.38%)	0 (0.00%)
후두염	0 (0.00%)	1 (2.38%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
구인두 통증	1 (2.38%)	1 (2.38%)
기침	1 (2.38%)	0 (0.00%)
근골격 및 결합 조직 장애		
개구 장애	1 (2.38%)	0 (0.00%)
근육통	1 (2.38%)	0 (0.00%)
각종 면역계 장애		
계절성 알레르기	1 (2.38%)	0 (0.00%)
각종 신경계 장애		
감각 저하	1 (2.38%)	0 (0.00%)
각종 혈관 장애		
경동맥 경화	0 (0.00%)	1 (2.38%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
인대 염좌	0 (0.00%)	1 (2.38%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
안면 부종	1 (2.38%)	0 (0.00%)
제품 문제		
기기 파손	1 (2.38%)	0 (0.00%)

임플란트 주위염 성인 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 약물이상반응(ADRs)으로서 구강농양이 이 약 투여군의 2.63%(1/38명)에서 보고되었고, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

아래에 명시된 정보는 미노사이클린염산염과 메트로니다졸 개개의 성분에 대해 수집된 정보이다.

○ 미노사이클린염산염 치과용 연고에서 수집된 정보
1) 과민반응: 과민증상이 나타나는 일이 있으므로 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지한다.
2) 균교대증: 국소에 미노사이클린 내성균 또는 비감염성균에 의한 감염증이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
3) 기타: 때때로 투여부위의 동통, 드물게, 자극(발열통), 지각이상(치아의 돌출감), 편두통, 발진이 나타날 수 있다.

○ 메트로니다졸 국소제제에서 수집된 정보
이 약은 전신투여에 비해 AUC는 낮지만 전신투여와 관련된 이상반응의 발현을 배제할 수는 없다.
다음의 증상이 나타나면 사용을 중지하고 의사와 상의한다.
1) 과민증(접촉피부염/알레르기반응) : 두드러기, 홍반성 발진, 홍조, 비충혈, 구강·피부·질 또는 외음의

건조, 열, 가려움, 자통, 관절통, 증상의 악화 등
2) 소화기계 : 복부, 상복부 등의 위장관 불쾌감, 변비, 설태가 낀 혀, 설염, 구내염, 췌장염, 복부경련, 때때로 구역, 구토, 미각 이상(불쾌한 금속성의 맛, 알코올성 음료에 대한 미각 변화), 식욕부진, 복부팽만감, 설사, 갈증, 구내건조 등
3) 순환기계 : 심전도상에서의 T파의 편평화
4) 혈액계 : 가역적인 호중구감소증, 혈소판감소증
5) 비뇨생식기계 : 질내 투여에 의한 질분비물, 증후성 자궁경부염/질염, 외음/질 자극 증상, 전신투여에 의한 질칸디다의 과증식, 성교불쾌증, 성욕감퇴, 직장염, 때때로 골반 불쾌감
6) 중추신경계 : 두통, 실신, 운동실조, 정신착란, 경련성 발작, 말초 신경병증, 조화불능, 자극과민, 우울, 쇠약, 불면, 비특이적 경련, 때때로 어지러움
7) 신장 : 배뇨곤란, 방광염, 다뇨, 실금, 골반의 압박감, 암뇨
8) 기타 : 눈에 접촉시 눈물, 포진, 코의 농포, 소수포성 발진

4. 일반적 주의
1) 4주를 초과하여 투여한 이 약의 안전성·유효성은 확인되지 않았다('12. 전문가를 위한 정보' 항 참조).
2) 영구적 치아변색(황색-회색-갈색)증상이 치아발육기(임신후반기, 영·유아기, 12세 미만의 소아)에 테트라사이클린계 약물을 장기 복용하는 경우 더욱 흔하게 나타나며 단기간 반복적으로 복용하는 경우에도 관찰된다. 또한 법랑질 형성이상이 보고되었다.
또한, 다른 테트라사이클린계 약물과 마찬가지로 이 약은 어떠한 골형성 조직에서도 안정한 칼슘 복합체를 형성한다. 경구용 테트라사이클린 체중 Kg당 25mg을 6시간 간격으로 투여한 경우 미숙아에게서 종아리뼈 성장률이 감소되는 것이 관찰되었다('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
3) 메트로니다졸을 경구 또는 정맥 투여한 환자에서 경련발작 및 사지의 마비 또는 감각이상을 특징으로 하는 말초 신경병증이 보고되었으므로 비정상적인 신경 징후가 보일 경우 치료를 중지한다.
4) 국소적인 불내성이 나타나면 치료를 일시적 또는 영구적으로 중지한다.
5) 치료부위는 태양광선 또는 인공자외선에 노출되지 않도록 한다.
6) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료상 필요한 최소기간만 투여하는 것이 바람직하다.
7) 증상의 개선이 보이지 않는 경우 계속 사용하지 않는다.
8) 감작될 우려가 있으므로 관찰을 충분히 하고 감작되었다는 것을 나타내는 징후(가려움, 발적, 부기, 구진, 소수포 등)가 나타났을 경우에는 중지한다.
9) 다른 항생물질과 같이 장기 연용하는 경우에는 진균 등의 미생물의 과다증식을 유발할 수 있다.

5. 상호작용
메트로니다졸 개개의 성분에 대해 수집된 정보는 아래와 같다.
1) 이 약과의 관련성에 관해서는 아직 밝혀지지 않았으나, 경구 메트로니다졸을 알코올과 병용시 디설피람양 작용으로 antabuse 효과(발열, 홍조, 구토, 빈맥)가 나타난다는 보고가 있으므로, 이 약 사용 중에는 알코올 음료나 알코올을 함유하는 약물을 피한다.
2) 경구 메트로니다졸과 디설피람을 알코올 중독 환자에게 동시 투여했을 때 망상적인 과장, 혼란 등의 정신반응을 초래한다고 보고되었으므로 이 약은 2주 이내에 디설피람을 복용한 환자에게는 사용하지 않는다.
3) 경구 메트로니다졸은 와파린 및 기타 쿠마린계 항응고제가 간에서 분해되는 것을 억제하여 이들 약물의 효력 증가로 인해 프로트롬빈 시간을 연장시킨다는 보고가 있으므로, 이러한 항응고제 치료를 받고 있는 환자에게 이 약을 사용하는 경우 프로트롬빈 시간과 INR 추적을 자주 하는 등 주의한다. 이 약의 사용 중 및 사용 중지 후 8일 동안은 경구 항응고제의 용량을 조절한다.
4) 비교적 고용량의 리튬을 투여받고 있는 환자에서 경구 메트로니다졸의 단기 요법에 의해 혈청 리튬 농도의 상승이 나타났고, 일부에서는 리튬 독성이 나타났다.
5) 시메티딘과 경구 메트로니다졸을 병용 시 메트로니다졸의 반감기 연장 및 혈장 청소율 감소가 나타날 수 있다.
6) 클로트리마졸 또는 티오코나졸과 같은 다른 이미다졸 제제와의 교차 감수성으로 접촉피부염이나 알레르기 반응을 일으킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부

(1) 동물실험 결과 테트라사이클린계 약물은 태반을 통과하여 태자의 조직에서 검출되며 발달단계에 있는 태자에 대해 독성(주로 골격발달 지연과 관련)을 나타낼 수 있으며, 임신 초기에 약물이 투여된 동물에서 배자독성이 확인되었다. 임신후반기 투여로 인해 태자에 일과성 골발육부전, 치아착색·법랑질 형성부전을 일으킬 수 있다('4. 일반적 주의' 항 참조).
(2) 임신한 마우스에 메트로니다졸을 경구투여 시 태자독성 또는 기형발생은 나타나지 않았지만, 복막 내로 투여했을 때, 이 약과의 관련성이 밝혀지지 않은 자궁내 사망이 관찰되었다. 동물실험이 항상 사람의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니지만 메트로니다졸이 몇몇 설치류에서 발암성을 나타냈다.
(3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.
(4) 이 약의 임신 중의 사용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 메트로니다졸은 태반벽을 통과해서 태아의 순환계로 신속히 침투하여 태반장애를 일으키므로 임신 3개월까지는 사용하지 않는다.

2) 수유부
테트라사이클린계 약물이 모유 중으로 이행되며, 이로 인해 수유 중인 소아에서 영구적 치아변색 및 법랑질 형성부전이 발생할 수 있다. ('4. 일반적 주의' 항 참조).
경구투여 후 혈장에서 발견되는 것과 비슷한 농도의 메트로니다졸이 모유를 통해 분비된다. 비록 국소적용시는 경구투여시에 비해 혈중 농도가 극히 낮지만 메트로니다졸은 마우스나 랫드에서 발암성이 나타났다.
이 약 투여 중에는 수유를 중단하거나 수유 시 이 약의 사용을 중지하도록 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다).

8. 임상검사치에의 영향
NAD+, NADH 의 산화·환원과 관련하여 AST, ALT, LDH, 트리글리세리드, 포도당효소 등의 혈청치에 영향을 미칠 수 있다. 이는 pH 7 에서의 NADH(340nm)와 메트로니다졸(322nm)의 흡수피크가 유사한데 기인한다.

9. 과량투여시의 처치
1) 미노사이클린염산염의 과량 투여 시 증상
황색뇨, 요당 감소, 간 및 신실질손상, 구역, 구토, 식도염, 식도궤양, 아나필락시반응을 비롯한 과민반응이 나타난다. 간손상 및 췌장염이 발생할 수도 있다. 테트라사이클린 분해성분(Anhydro - 4 - epitetracycline - HCl)이 독성을 일으킬 수 있다(판코니증후군).
2) 메트로니다졸의 과량투여 시 증상
이 약의 과량투여와 관련된 연구는 실시되지 않았지만, 이 약은 전신적 효과를 나타내는 충분한 양이 흡수될 수 있다. 경구 메트로니다졸의 과량 투여시 구토, 경미한 방향감각 장애가 나타날 수 있다.

10. 적용상의 주의
1) 치과용으로만 사용한다.
2) 작열감 및 자극, 눈물을 일으킬 수 있으므로 눈에 닿지 않도록 하고, 눈에 닿은 경우 충분히 헹군다.
3) 투여 시 일시적인 통증/자극이 나타날 수 있으므로 주의한다.
4) 양치 등 치태조절 하에 투여한다.
5) 투여 전에 치석제거술 등을 시술하는 것이 바람직하다.
6) 치주낭 깊숙이 약물이 도달할 수 있도록 주입기의 선단 부분을 깊게 삽입하여 주입한다.
7) 주입 직후 격렬한 가글(세구) 및 음식은 피한다.
8) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
9) 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 한다.

11. 기타
미노사이클린염산염 개개의 성분에 대해 수집된 정보로, 국내(2001)에서 테트라사이클린에 대해 황색포도구균(63%), Coagulase 비생성 포도구균(43%), 엔테로콕쿠스 파이칼리스(81%), 엔테로콕쿠스 파이키움(23%), 대장균(59%), 폐렴간균(30%), 엔테로박터 클로아카이(30%), 세라티아 마르세센스(86%), 아시네토박터(74%)의 내성이 보고되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

치주낭 깊이 8mm 이상, 임플란트 길이의 1/3 이상 골 소실이 진행된 성인 임플란트 주위염 환자에서 이 약과 미노사이클린염산염 치과용 연고의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위해 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 제 3상 임상시험이 실시되었다.

대상자는 이 약 또는 미노사이클린염산염 투여군에 1:1로 무작위 배정되었으며, 1주 1회, 4주간 치료를 받고 12주까지 관찰하였다. 치주낭 깊이가 8mm 미만인 대상자는 평가되지 않았다. 4주를 초과하여 투여한 이 약의 안전성·유효성은 평가되지 않았다.

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 12 주 시점의 Target site의 치주낭 깊이(PD) 변화량이었으며, 미노사이클린염산염 투여군 대비 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 감소하였다(표 2 참조).

표 2. 베이스라인 대비 12 주 시점의 Target site 의 PD 변화량(mm)

	이 약 (N=39)	미노사이클린염산염 치과용 연고 (N=40)
변화량(Mean±SD)	−4.35±1.48	−2.51±1.90
변화량 중간값 (최소, 최대)	−5.00 (−7.00, 0.00)	−2.00 (−7.00, 0.00)
p-value	<0.0001[1]	<0.0001[1]
[1] 군내 차이 검정에 대한 p-value (paired t-test or wilcoxon signed rank test)		
변화량(LS Mean±SD)	−4.37±0.27	−2.41±0.27
군 간 변화량 차이 (LS Mean Difference±SE [95% 신뢰구간])	−1.96±0.38 (−2.72, −1.20)	–
p-value	<0.0001[2]	–
[2] 투여군 간 비교를 위한 Linear Mixed Effect Model (Unstructured, 베이스라인 PD 값, 방문, 투여군, 방문과 투여군간 교호작용)로부터 추정된 p-value		

2) 독성시험

(1) 구강점막자극성: 기니픽에 이 약을 4일간 하악구강전정부에 반복 도포한 결과, 구강점막 자극은 관찰되지 않았다.

(2) 메트로니다졸의 동물실험에서 만성적인 경구투여에 의해 발암성이 입증되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 냉장보관(2~8℃), 차광 제조일로부터 24개월

○ 제조원

- **전공정위탁제조(제조의뢰자),** 엠엑스바이오(주), 대한민국, 서울특별시 금천구 가산디지털1로 119, A동 308, 309호(가산동, SK트윈테크타워)
- **전공정위탁제조(제조자),** ㈜시어스제약, 대한민국, 경기도 화성시 향남읍 발안공단로 32

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 미노사이클린염산염이수화물,

○ 메트로니다졸벤조산염,

1.4 허가조건

○ 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 개량신약

- 적용 규정: 「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

- 세부 인정 기준

✓ **(개발경위)** 국내 기허가 의약품인 테트라사이클린계 항생제의 '미노사이클린'과 니트로이미다졸 유도체 계열의 항생제인 '메트로니다졸'로 구성된 복합제 품목

✓ **(인정사항) 유효성 개선**

▸ 한국인을 포함한 임상 3상 치료적 확증 임상시험(임플란트 주위염 성인환자를 대상으로 병용요법 시 우월성 입증)을 실시하여 대조약(미노사이클린 단일제) 대비 유효성 입증

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-04-11		
보완요청일자 (1차)	2025-07-16	2025-07-14	2025-07-15
보완접수일자 (1차)	2026-02-27		
보완요청일자 (2차)	2026-03-26	2026-03-19	2026-03-24
보완접수일자 (2차)	2026-04-06		
최종처리일자	2026-04-16		

[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 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표 1] 전문의약품 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																		3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	-
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	×	×	○	×	×	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      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
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 테트라사이클린계 항생제인 미노사이클린과 니트로이미다졸 유도체 계열의 항생제인 메트로니다졸의 복합제로 임플란트 주위염의 증상 개선을 위한 복합 항생제를 적응증으로 품목허가 신청하였음. 현재 임플란트 주위염의 증상 개선을 적응증으로 허가된 제품은 없으며, 치주염의 증상 개선을 위해 승인된 의약품들이 사용되고 있음. 치주염 증상 개선을 위해 허가된 치과용 연고는 미노사이클린염산염 단일 성분이며, 이에 회사는 미노사이클린염산염과 메트로니다졸벤조산염을 복합제로 개발하였음.
- 임플란트 주위염 환자를 대상으로 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 미노사이클린염산염 단일제와 비교하는 2건의 임상시험(2상 1건, 3상 1건)을 제출하였음.
  - 임플란트 주위염 환자를 대상으로 수행한 핵심 임상시험(MXB-002-P3-01)에서 이 약(미노사이클린과 메트로니다졸 복합제)과 단일제(미노사이클린)를 치주낭에 주 1회, 4주간 투여했을 때, 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 시점의 Target site의 탐침 시 깊이(PD)는 단일제 대비 복합제 투여군에서 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며, 이러한 결과는 투여 후 시점별 이차 유효성 평가변수에서의 일관성있는 유효성 개선 효과 및 빠른 치료 반응시간을 통해 뒷받침되었음. 총 구강 미생물 변화율과 관련하여 군집별 변화에 있어 시험약 적용에 따라 주요 균인 대해 대조군 대비 유의한 감소를 보였으며 이와 관련하여 치주 질환의 병적 상태에 직접적으로 관여하는 미생물 군집의 베이스라인 대비 감소를 확인함.
  - 핵심임상시험에서 이상사례 발현율은 이 약 투여군과 미노사이클린 단일제 투여군에서 유사하였음. 이상사례는 대부분 경증이었고 시험약 투여와 관련된 약물이상반응은 보고되지 않았음. 핵심임상시험을 포함 2건의 임상시험에서 이 약의 투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염과 치통이었고, 이는 단일제 투여군에서 보고된 이상사례였음. 그 외 중대한 이상사례, 약물 중단을 야기한 이상사례 및 기타 유의한 이상사례는 보고되지 않았음. 따라서 이 약의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였으며, 단일제와 비교 시 유사한 수준의 내약성을 보이는 것으로 판단됨.
- 비임상 독성시험자료에서 특이적 이상 소견은 없었음.
  - 랫드를 이용한 단회 및 반복투여독성시험에서 이 약을 임상 투여 유사 경로인 치은열구 및 치은에 적용한 결과, 무독성량은 최고 용량인 80 mg/head를 상회하는 것으로 나타났으며, 투여 부위를 포함하여 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않음.
  - 기니픽을 이용한 구강점막자극시험 결과, 자극성은 없는 것으로 나타남.
- 생체 내 효력시험자료로서 임플란트 주위염 성견 모델에서 유효성을 평가한 결과, 미노사이클린 2%+메트로니다졸 12.5%의 복합제 조성은 및 각 단일제의 활성대조군 대비, PD, BOP, 방사선학적 골 소실 및 임상적 성공률에서 유의하고 빠른 개선 효과를 보이는 것으로 나타남.
- 종합하면, 동 품목은 성인 임플란트 주위염 환자에서 치주낭 깊이 감소를 포함하여 출혈, 골 소실 감소, 빠른 치료 반응 등에 있어 대조약물인 미노사이클린염산염 단일제 대비 유의한 개선을 보였으며, 내약성이 확인되었음. 따라서 제출한 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과 등을 고려하였을 때 신청 효능효과에 대하여 동 품목의 임상적 유익성이 위험성을 상회할 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

BOP	bleeding on probing

DGES	Dentogingival epithelial surface area
SRP	Scaling and Root planing
PD	probing depth
PI	Plaque Index
SoP	pus suppuration
TVC	Total Viable Counts

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 619, 기타의 항생물질제제(복합항생물질제제를 포함)
- 약리작용 기전

(미노사이클린)

- 테트라사이클린(Tetracycline) 계열 항생제로서 그람 양성, 음성 모두에 작용하는 광범위 항생제로 30S Bacterial ribosome에 결합하여 단백질 합성을 억제하고, mRNA ribosome 복합체의 Acceptor site에 Aminoacyl tRNA의 결합을 막는 기전을 통해 정균작용을 나타냄.

(메트로니다졸)

- 니트로이미다졸 유도체 계열의 항생제로서 그람 양성, 음성 특히 혐기성 박테리아(anaerobic)에 작용하며, 균의 DNA 손상 기전을 통해 살균작용을 나타냄.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 테트라사이클린계 항생제인 미노사이클린과 니트로이미다졸 유도체 계열의 항생제인 메트로니다졸의 복합제로 두 성분의 작용을 통해 임플란트 주위염의 증상 개선을 위한 복합 항생제로 개발하였음.

- 미노사이클린은 테트라사이클린 계열 항생제로서 그람 양성, 음성 모두에 작용하는 광범위 항생제로 30S bacterial ribosome에 결합하여 단백질 합성을 억제하고, mRNA ribosome 복합체의 acceptor site에 aminoacyl tRNA의 결합을 막는 기전을 통해 정균 (bacteriostatic) 작용을 나타냄. 치과 질환 치료에서 미노사이클린은 *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Capnocytophaga spp., Aggregatibacter actinomycetemcomitans*에 의한 치주염의 여러 증상의 개선을 위해 허가 받아 국내에서는 미노클린치과용연고(미노사이클린) 등 5개 제품이 유통 중임.

- 메트로니다졸은 니트로이미다졸 유도체 계열의 항생제임. 메트로니다졸은 그람 양성, 음성 특히 혐기성 박테리아(anaerobic)에 대한 항생제로 DNA 합성 억제와 DNA 분해 작용을 통해 세포 사멸을 유도하는 기전을 통해 정균 및 살균 (bactericidal) 작용을 나타냄. 치과 질환 치료에서 메트로니다졸은 스피라마이신과 *Streptococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Bordetella pertussis, Actinomyces spp., Corynebacterium diphtheriae, Chlamydia spp., Mycoplasma pneumoniae, Clostridium perfringens, Bifidobacterium spp., Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp., Veillonella spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp.*에 의한 급·만성 또는 재발성 구강 감염증과 구강 수술 후 감염증 방지를 위해 허가 받았으며 경구 제형으로 시판 중임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 임플란트 주위염
  - 임플란트 주위염은 임플란트 주변 조직의 염증 작용과 진행성 치조골 감소를 나타내는 것을 특징으로 하는 질병임. 임플란트 주위 질환의 주원인은 세균에 의한 감염으로, 미생물학적 관점에서 보았을 때 위험 요소나 원인 인자, 질환 관련 병원균의 분포, 병변의 개시 및 진행 양상이 자연 치아에서 나타나는 치주염과 밀접한 연관성 및 공통점을 지니고 있음. 그러나 임플란트 주위염은 치주염 보다 더 깊은 치아 주변 조직에 미생물 감염을 특징으로 하며, 급성염증의 증상을 보이고 병소의 진행을 막는 작용(self-limiting process)이 부족함. 또한, 질병을 일으키는 핵심 미생물상(Core microbiota)에서 일부 차이를 나타냄.
  - 임플란트 주위염은 혐기성 미생물의 다중 감염으로 *Staphylococcus aureus*가 가장 크게 관여하며, 이 외에도 *Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Streptococcus constellatus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia*와 같은 미생물이 발견됨.
  - 임플란트 주위염의 발생 기전은 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없으나, 병변에서 미생물 다양성(Alpha Diversity)의 감소와 β-락탐 계열 항생제(β-lactam antibiotics)에 내성을 가지는 미생물 군집(Microbial Communities)의 분포 변화로 요약할 수 있음.
  - 식립된 임플란트 주위에서 초기에 발견되는 미생물의 분포는 β-락탐 분해효소(β-lactamase)를 생성하여 항생제 내성을 가지는 소수의 종이 높은 비율로 분포하는 형태로, *Veillonella*종(Species, spp)이나 *Neisseria*종 등의 미생물이 확인됨. 초기 미생물 군집에 항생제 내성을 가지는 다른 균이 유입되고, 이로 인해 항생제 내성의 범위(Spectrum)가 넓어지게 되며, 임플란트 식립 주위에 항생제 내성을 가진 생물막(Drug-resistant biofilm)이 형성됨. 이러한 군집에 추가적으로 티타늄 등의 소재에 저항성이 있는 균의 기회감염이 발생하여, 결과적으로 미생물 균형이 깨져 임플란트 주위염이 발생(Dysbiosis)하게 됨. 그 결과, 임플란트 부위에 발적, 부종, 점막 비대, 농양을 동반하거나 동반하지 않은 출혈, Probing Depth (PD)의 증가, 골 소실의 증가가 발생하게 됨.

- 임플란트 주위염의 치료법
  - 구강 위생 지도, 금연과 더불어 항생제를 병용하거나 항생제 병용 투여 없이 Nonsurgical debridement를 수행하는 것으로, Debridement 치료의 Adjunctive treatment로서의 항생제 병용 치료에는 경구용 제제와 국소 투여 치과용 연고 제품이 사용되고 있음. 그러나, 아직까지 국내에서 임플란트 주위염의 증상 개선을 위한 적응증으로 허가된 제품은 없으며, 치주염의 증상 개선을 목적으로 시판 중인 의약품을 사용하여 치료를 진행하고 있음.
  - 현재 치주염의 증상 개선을 위해 시판중인 치과용 연고는 모두 미노사이클린염산염 단일 성분이며, 단일 성분으로는 적응증을 유발하는 모든 구강 미생물의 억제가 불가하다는 단점이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

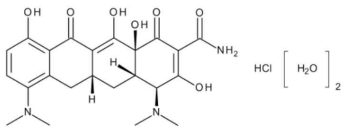
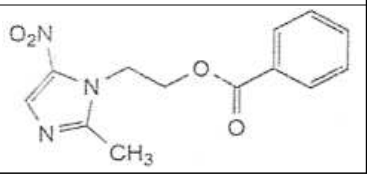
- 국내 임상시험 승인현황
  - 임플란트 주위염 환자를 대상으로 NRF2052521A 치과용 연고와 NRF2052521B 치과용 연고 투여 및 스케일링/치근활택술(SRP) 단독 수행 시 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조, 다기관, 제2상 연구자 주도 임상시험
  - 임플란트 주위염 환자에서 복합 항생제 연고 MM-A와 단일 성분 항생제 연고 MM-B의 유효성및 안전성을

비교 평가하기 위한 무작위 배정,이중 눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험(MXB-002-P3-01)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
미노사이클린염산염이수화물	Minocycline Hydrochloride dihydrate	$C_{23}H_{28}ClN_3O_7 \cdot 2H_2O$ (MW. 529.97)	
메트로니다졸벤조산염	Metronidazole Benzoate	$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (MW. 655.04)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 미노사이클린염산염이수화물

■ 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*

○ 메트로니다졸벤조산염(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

•

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃/60% RH	구강용 플라스틱 시린지	기준 내 적합함
가속시험	25℃/60% RH		기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 냉장보관(2~8°C), 차광하여 보관할 것, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통
단회투여	DTN220001	랫드/SD
반복투여	DTN220002	랫드/SD
기타 독성 구강점막 자극시험	B16187	기니픽

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- **설치류에서의 단회 투여 독성시험**

(시험동물)

- 암수 SD 랫드,

(시험물질 및 투여기간)

(시험결과)

- 관찰기간 동안 사망례 및 일반증상의 이상은 관찰되지 않음.
- 수컷 시험물질 투여군에서 15일에 대조군 대비 유의성있는 체중 변화가 관찰되었으나, 경미한 변동(대조군 대비

4.5%)으로 독성학적 의미 없었으며, 부검 결과 이상소견 관찰되지 않음.

- 개략의 치사량은 암수 모두 상회하는 것으로 판단됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- **설치류에서의 반복 투여 독성시험**

(시험동물)

- 암수 SD 랫드,

(시험물질 및 투여기간)

- 페리메디치과용연고(미노사이클린염산염 2%, 메트로니다졸벤조산염 40%)

(시험결과)

- 관찰기간 동안 사망례 및 시험물질 투여에 의한 일반증상의 이상은 관찰되지 않음.
- (투여부위 포함)하여 모든 투여군에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않음.
- 무독성량(NOAEL)은 를 상회하는 것으로 판단됨.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 기니픽을 이용한 구강점막자극성 시험

(시험결과)

- 모든 동물에서 관찰되지 않았으며, 각 시험물질의 자극점수는 각각 '0'이었음.
- 관찰기간 중 각 군의 모든 동물에서 일반증상 및 체중에 이상은 확인되지 않음.
- 본 시험조건 하에서 미노사이클린염산염 연고, 메트로니다졸벤조산염 연고 및 YH26153은 기니픽의 구강 점막에 자극성이 없는 물질로 판단됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 치주낭에 국소 적용하는 외용제에 해당하며, 복합제로서 단회 및 반복투여독성시험 및 국소독성시험자료(구강점막자극시험)를 제출하였음.
- 단회 및 반복투여독성시험 관련, 이 약의 임상 적용경로는 치주낭이나 동물에서의 실제 투여가능 경로를 고려하여, 유사 경로인 치은열구 및 치은에 적용함. 무독성량은 나타났으며, 시험물질 투여와 관련하여 투여 부위의 이상소견은 발견되지 않았음.
- 구강점막자극시험 관련, 이 약을 기니픽의 하악구강 구강점막에 대한 자극성은 없는 것으로 나타났음. 시린지당 용량인 0.5 g을 최대 임상적용 용량으로 가정하고, 본 구강점막자극성 시험에서 확인한 non-toxic dose의 값을 적용하여 산출한 안전역은

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 생체 내 효력시험자료로서 임플란트 주위염 성견 모델에서의 유효성 평가자료가 제출되었음.

5.2. 효력시험

(유효성 평가 변수)

(결과)

• 농도 조합 설정 시험

- 가장 적합한 주성분 비율을 설정하기 위해 각 의 시험 결과를 비교 평가한 결과, 모든 시험군은 시간에 따라 유의한 PD 개선 효과 및 BOP 개선 효과를 보였으며(4개군간 통계적 유의성 보이지 않음), 12주 시점에서 T1의 개선 효과가 가장 크게 나타남.
- 이에, T1 (미노사이클린 10 mg(역가), 메트로니다졸 125.0 mg)을 최종 시험군으로 선정하여 대조군과 결과를 비교 분석함.

• 기존 의약품과의 유효성 비교

- 농도조합설정 시험을 통해 선정한 T1과 기존 의약품을 임플란트 주위염 모델에 적용하여 PD 개선, BOP 개선, 임상적 개선효과, 방사선적 골 소실 개선 여부를 확인한 결과, 약물 투약 후 12주 시점의 임상적 개선효과는 T1이 C0, C1, C2 보다 우수한 개선 정도를 보임.
- 12주간 T1과 C0, C1, C2의 PD 개선 효과 및 BOP 개선 효과를 비교 평가하였을 때, T1은 각 대조군보다 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였음

- 방사선적 골 소실 개선에 있어 baseline 대비 12주 후 골소실 개선이 다른 군에 비해 T1에서 가장 많이 일어났으며, 통계적으로 유의함을 확인함.

- 임상적 치료 성공률 또한 T1이 C0, C1, C2에 비해 유의하게 우수하게 나타남.

- 결론적으로, 복합제로 개발된 T1의 임플란트 주위염 치료 효과는 비활성 대조군(C0) 및 단일제인 활성 대조군보다 우수하며, 첫 4주간 초기 치료 반응에서도 유의한 효과를 확인하였음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 생체 내 효력시험자료로서 임플란트 주위염 성견 모델에서의 유효성 평가 결과가 제출되었음.
  - 동물에서 유발된 임플란트 주위염 모델은 임상적 증상 및 방사선학적 평가에서 사람과 유사하였으며 적용된 용법용량 및 유효성 평가변수 등은 이 약의 임상 투여경로 및 임상시험에서의 평가변수와 유사하게 설계되었음.
  - 복합제 용량 조합의 타당성을 확인하기 위한 농도 조합별 비교에서 기 허가된 것과 동일 용량(미노사이클린 2%+메트로니다졸 12.5%)의 복합제 투여 시 최적의 효과를 보이는 것으로 나타났으며,
  - 해당 복합제 조성은 비활성 대조군 및 각 단일제의 활성대조군 대비, PD, BOP, 방사선학적 골 소실 및 임상적 성공률에서 유의하고 빠른 개선 효과를 보이는 것으로 나타남.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 실태조사 결과 적합

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2건 (2상- 1건, 3상- 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MXB-002-P3-01 시험이고 기타 임상시험은 NRF2052521-201 시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 요약표

시험 (번호/저널)	시험목적	대상 환자	투여용량/방법 및 투여 기간	평가항목	결과
[제3상, pivotal 시험] 임플란트 주위염 환자에서 복합 항생제 연고 MM-A와 단일 성분 항생제 연고 MM-B의 유효성 및 안전성을 비교·평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 제3상(MXB-002-P3-01)
  - 임플란트 주위염 환자에서 복합 항생제 연고 MM-A와 단일 성분 항생제 연고 MM-B의 유효성 및 안전성을 비교·평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험

(시험목적)

1) 일차 목적
   - 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점에서 단일 성분의 항생제 연고 MM-B 대비 복합 성분의 항생제 연고 MM-A 투여 후 Target Site의 Probing Depth (PD) 개선 효과를 입증
2) 이차 목적

(시험디자인)

- 무작위 배정배정(1:1), 이중 눈가림, 활성대조, 다기관(국내, 4개 기관), 제3상 임상시험

(주요 선정기준)

- 만 19세 이상 75세 이하의 남·여
- 하기 기준을 모두 충족하는 임플란트가 1개 이상 확인된 자
  1) 치아 탐침 시, 6 Site 중, 1 Site 이상에서 8 mm 이상의 PD
  2) 임플란트 길이의 1/3 이상 골 소실이 진행된 경우
  3) 탐침 시 또는 자발적인 출혈 또는 농양
- 임플란트 주위염의 진단 기준에 해당하는 임플란트의 Site에서 Target Site의 지정이 가능한 자
- 스크리닝 방문 시점에 임플란트 주위염으로 진단되는 임플란트의 식립 시점이 스크리닝 방문 시점으로부터 최소 1년 이상 경과한 자

(주요 제외기준)

- 첫 임상시험용 의약품 투여일 이전 하기에 해당하는 약물을 투여한 자
  · 1개월 이내에 치주 상태에 영향을 미칠 수 있는 약물(예: Phenytoin, Calcium Channel Blocker [CCB], cyclosporin, coumarin, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs [NSAIDs])을 5일 이상 연속적으로 투여한 자 (단, CCB 또는 1일 복용량이 100 mg 이하인 Aspirin을 4주 이상 용법, 용량 변경 없이 투여 중인 자는 본

임상시험에 참여 가능)

· 1개월 이내에 항생제(예: minocycline, metronidazole, doxycycline 등)를 투여한 자

· 3주 이내에 치주질환치료를 위한 약물(예: 옥수수 불검화 추출물[Zea Mays L. Extract], 옥수수 불검화 정량추출물이 포함된 약제[예: 인사돌], 이가탄 등)을 투여한 자

- 임플란트 주위염으로 진단된 임플란트에 수술 또는 치료를 받은 적이 있거나, 임상시험 동안 수술 또는 치료가 예정되어 있는 자
- 임상시험 동안 임플란트 주위염으로 진단된 임플란트 외 치아에 수술 또는 치료가 예정된 자(단, 치료가 필요한 치아의 분악이 임플란트 주위염으로 진단된 임플란트의 분악과 다른 경우는 본 임상시험에 참여 가능)
- 스크리닝 방문 시점에 warfarin 또는 disulfiram 성분을 포함한 약제를 투여 중이거나 임상시험 동안 해당 약제의 투여가 예정되어 있으며 이를 중단할 수 없는 자

(임상시험용 의약품)

	시험약	대조약
코드명	MM-A(PERIMEDI)	MM-B
제형 및 성상	구강용 시린지에 충전된 담황색-황갈색 연고제	구강용 시린지에 충전된 황색-진한 황갈색 연고제
원약분량	0.5g/ea 중, 미노사이클린염산염 10 mg(역가), 메트로니다졸벤조산염 201 mg	0.5g/ea 중, 미노사이클린염산염 10 mg(역가)

(투여 용량, 방법 및 기간)

- 각 투여군에 해당하는 임상시험용 의약품(MM-A, MM-B)의 충분한 양을 치주낭에 1주 1회 (의사가 직접 주입)
- 총 4회, 4주간 투여(베이스라인 방문[방문 2]~방문 5까지)

(평가변수)

1) 일차 유효성 평가변수

- 베이스라인 대비 첫 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점의 Target Site의 PD 변화량

2) 이차 유효성 평가변수

(분석군 분포)

(인구학적 정보 및 베이스라인 특징)

- 연령, 성별, 골 소실 진행률 등을 포함한 인구 통계학적 정보 및 베이스라인 특성의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며 전반적으로 유사한 수준이었음.

(순응도 평가)

- 투여군 간 임상시험용 의약품 투여 여부는 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았음
- 복약 순응도는 시험군 97.02(±13.75)%, 대조군 98.81(±7.72)%, 투여군 간 복약순응도의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.5590).

(유효성 평가)

1) 일차 유효성 평가

• **베이스라인 대비 첫 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점의 Target Site의 PD 변화량**

- 베이스라인 대비 12주 시점의 평균(±SD) 변화량:
- 베이스라인 Target Site PD 값을 사용하여 분석한 결과, 베이스라인 대비 12주 시점의 변화량은 대조군 대비 시험군에서 –1.96(±0.38) mm로 통계적으로 유의하게 감소하였음(p<0.0001).
- PPS의 분석 결과도 FAS 분석 결과와 유사하였음.

2) 이차 유효성 평가

(안전성 평가)

1) 이상사례 요약

- AE 발현율: 시험군 19.05%(8/42명, 13건), 대조군 16.67%(7/42명, 8건)
- 약물이상반응, 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않음.

2) 이상사례 세부 발현 현황

• 시험군

- 치통 4.76%(2건), 충치, 비인두염, 치아 농양, 구인두 통증, 기침, 개구 장애, 근육통, 계절성 알레르기, 감각 저하, 안면 부종, 기기 파손 각 2.38%(1건)
- 중증도: 경증 13건
- 경과: '회복됨/해결됨' 7건, '회복중임/해결중임', '회복되지 않음/해결되지 않음' 각 3건

• 대조군

- 잇몸 통증 4.76%(2건), 치통, COVID-19, 후두염, 구인두 통증, 경동맥 경화, 인대 염좌 각 2.38%(1건)
- 중증도: 경증 7건, 중등증 1건
- 경과: '회복됨/해결됨' 7건, '회복되지 않음/해결되지 않음' 1건

표 12.2.1. 이상사례 요약(Safety Set)

	MM-A (PERIMEDI®) (N=42)	MM-B [redacted] (N=42)	p-value
이상사례			
n (%)	8 (19.05)	7 (16.67)	0.7757
95% Confidence Interval (Lower, Upper)	(8.60, 34.12)	(6.97, 31.36)	Chi-square test
No. of AEs	13	8	
약물이상반응 [a]			
n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
95% Confidence Interval (Lower, Upper)	(0.00, 8.41)	(0.00, 8.41)	
No. of AEs	0	0	
중대한 이상사례			
n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
95% Confidence Interval (Lower, Upper)	(0.00, 8.41)	(0.00, 8.41)	
No. of AEs	0	0	
중대한 약물이상반응			
n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
95% Confidence Interval (Lower, Upper)	(0.00, 8.41)	(0.00, 8.41)	
No. of AEs	0	0	

발현율%: n / (각 배정군의 Safety Set 대상자 수) x 100
[a] 약물이상반응: 시험자가 평가하여 e-CRF 에 수집된 임상시험용 의약품과의 인과관계가 '관련성 있음(Related)'인 모든 이상사례
95% 신뢰구간은 Clopper-Pearson Exact Method 를 이용하여 계산
p-value(Chi-square test): 두 군간 비율 차이에 대한 p-value(단, 기대빈도가 5 미만인 셀이 전체 셀의 20% 이상인 경우, Chi-square test 대신 Fisher's exact test 를 이용하여 분석)

3) 사망, 중대한 이상사례 및 다른 유의한 이상사례

- 보고되지 않음

4) 임상실험실 검사

- 임상시험 동안 임상실험실적검사 결과에서 변화가 보고된 시험대상자는 없었음
- 임상적으로 유의한 비정상이 보고된 시험대상자는 시험군에서는 없었고, 에서 보고됨(ALT, AST에서 임상적으로 유의한 비정상, 베이스라인 대비 유사)

5) 활력징후 및 신체검진

- 임상적으로 유의한 이상 변화는 관찰되지 않음.

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

- 페리메디치과용연고의 임상적 유익성을 확인하기 위하여 임플란트 주위염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 시점의 PD 변화량을 평가한 결과, 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소됨을 확인하여, 페리메디치과용연고의 투여가 치주낭 깊이 감소에 효과적임을 시사하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 임상시험에서 발생한 이상반응 중 약물이상반응은 2상 임상시험에서 1건 발생하였으며, 중대한 이상반응은 2상 임상시험 활성대조군에서 1건 발생하였음.
- 이 외 발생한 이상반응은 모두 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 평가되었으며, 사망을 야기한 이상반응은 없었음. 임상 실험실검사, 신체검진, 활력징후에서 임상시험용의약품과 관련성이 있는 유의한 변화는 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 페리메디치과용연고의 투여는 임플란트 주위염 환자에서 효과적이고 안전하게 PD 감소, 출혈 감소, 골소실 개선

등 임플란트 주위염의 증상 개선에 단일제 대비 우수한 효과가 있음이 확인되었으며, 치료 효과 또한 빠르게 나타나는 것을 확인하였음.

- 따라서, 임플란트 주위염 환자의 증상 개선을 목적으로 페리메디치과용연고 투여 시 유효하고 안전하게 사용할 수 있는 의약품으로 판단됨.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성 관련

- 임플란트 주위염 환자를 대상으로 수행한 핵심임상시험(MXB-002-P3-01)에서 이 약(미노사이클린과 메트로니다졸 복합제)과 단일제(미노사이클린)를 치주낭에 주 1회, 4주간 투여했을 때, 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 시점의 Target site의 탐침 시 깊이(PD)는 단일제 대비 복합제 투여군에서 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타나 우월성을 입증하였음($p<0.0001$).
- 총 구강 미생물 변화율과 관련하여 군집별 변화에 있어 시험약 적용에 따라 주요 균인에 대해 대조군 대비 유의한 감소를 보였으며 이와 관련하여 치주 질환의 병적 상태에 직접적으로 관여하는 미생물 군집의 베이스라인 대비 감소를 확인함.

- 안전성 관련

- 핵심임상시험에서 이상사례 발현율은 이 약 투여군과 미노사이클린 단일제 투여군에서 각각 로 유사하였음. 이상사례는 대부분 경증이었고 시험약 투여와 관련된 약물이상반응은 보고되지 않았음.
- 핵심임상시험을 포함 2건의 임상시험에서 이 약의 투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염과 치통이었고, 이는 단일제 투여군에서 보고된 이상사례였음. 그 외 중대한 이상사례, 약물 중단을 야기한 이상사례 및 기타 유의한 이상사례는 보고되지 않았음.
- 이 약의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였으며, 단일제와 비교 시 유사한 수준의 내약성을 보이는 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미노사이클린염산염-메트로니다졸 복합제에 대한 국외 허가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 미노사이클린염산염 단일제 (국소제제)

- 미노클린치과용연고(미노사이클린염산염), 동국제약(주) 외 4품목
  (효능효과) 치주염(만성 변연성 치주염)의 여러 증상의 개선

- 메트로니다졸 단일제 (국소제제)

- 엘리졸치과용겔25%(안식향산메트로니다졸), (효능효과) 성인의 재발성, 변연성 치주염의 치료 (현 취하품목)
- 로섹스겔0.75(메트로니다졸), 갈더마코리아, (효능효과) 주사
- 로멕스겔(메트로니다졸), 주식회사더유제약, (효능효과) 세균질염

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	엠엑스바이오(주)	허가일	2026-04-16
제품명	페리메디치과용연고(미노사이클린염산염이수화물, 메트로니다졸벤조산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP-MX-FP-001-25 (v1.2, 2026.04.06.)
주성분 및 함량	1.0 그램 중 - 미노사이클린염산염이수화물 21.6밀리그램(미노사이클린(으)로서 18.6 밀리그램) - 메트로니다졸벤조산염 402.0밀리그램(메트로니다졸(으)로서 250밀리그램)		
효능·효과	○ 유효균종 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Parvimonas micra, Eubacterium nodatum, Prevotella nigrescens* ○ 적응증 임플란트 주위염의 여러 증상의 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당사항 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
구강 농양	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
소아 임부 및 수유부	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	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)