의약품 허가보고서

접수일자	2014.12.30.	**접수번호 (접수일자)**	20140230246(넥트라캡슐20mg) 20140230018(넥트라캡슐40mg) 외 14품목
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	삼천당제약(주) 외 7개 회사		
제 품 명	넥트라캡슐20mg, 40mg(에스오메프라졸마그네슘이수화물) 외 14개 품목		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에스오메프라졸마그네슘과립		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	• 20밀리그램: 이 약 1캡슐 중 에스오메프라졸마그네슘과립(별규) 87.55mg(에스오메프라졸로서 20mg) • 40밀리그램: 이 약 1캡슐 중 에스오메프라졸마그네슘과립(별규) 175.06mg(에스오메프라졸로서 40mg)		
신청 사항	**효능효과**	1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법 - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 2. 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법 - 헬리코박터필로리 양성인 십이지장궤양의 치료 - 헬리코박터필로리 양성인 소화성궤양 환자의 재발방지 3. 비스테로이드소염진통제(COX-2 비선택성, 선택성) 투여와 관련된 상부 위장관 증상(통증, 불편감, 작열감) 치료의 단기요법 4. 지속적인 비스테로이드소염진통제 투여가 필요한 환자 - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양의 치료 - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 예방 5. 졸링거-엘리슨 증후군의 치료 6. 정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후의 유지 요법		

	용법용량	이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다. 캡슐제를 삼키기 어려운 환자들은 이 약을 비탄산수 반 컵에 캡슐을 열어 내용물을 넣어 복용할 수 있다. 다른 음료는 장용피를 용해시킬 수 있으므로 사용해서는 안 된다. 캡슐제를 열어 내용물을 물에 넣고 저은 후, 즉시 씹지 말고 그대로 마시고, 복용한 컵을 비탄산수 반 컵으로 헹구어 이를 다시 마신다. 물에 떠있는 약 알갱이는 복용 중에 씹거나 부수어서는 안 된다. 캡슐제를 삼키지 못하는 환자들은 캡슐을 열어 내용물을 비탄산수에 넣고 즉시 위장관 튜브를 이용하여 투여할 수 있다. 이 경우 내용물이 녹거나 붕해된 것을 투여해서는 안 된다. 또한, 이 때 선택한 주사기와 튜브에 대한 적합성을 주의 깊게 검사하는 것이 중요하다. 위장관 튜브를 이용한 투여방법은 다음과 같다. ① 적합한 주사기에 캡슐을 열어 내용물을 넣고 약 50 mL의 물을 넣는다. ② 즉시 약 15초 동안 주사기를 세게 흔든다. ③ 주사기 끝을 위로 올려서 끝이 막히지 않았는지 확인한다. ④ 끝을 올린 상태에서 주사기를 튜브에 연결한다. ⑤ 주사기를 흔든 후 그 끝을 아래로 향하게 하여 즉시 튜브에 5 ~ 10 mL을 주입한다. 주입한 후 주사기 끝을 위로 향하게 하여 주사기를 흔든다. (주사기 끝이 막히지 않도록 하기 위하여 반드시 주사기 끝을 위를 향하도록 올린 상태에서 유지한다.) ⑥ 주사기 끝을 다시 아래로 하여 즉시 5 ~ 10 mL을 튜브에 주입한다. 주사기 안의 약물 투여가 끝날 때까지 이 과정을 반복한다. ⑦ 주사기 안에 침전물이 남아 있을 때에는 주사기에 물을 넣고 ⑤를 반복한다. 1. 성인 1) 위식도 역류성 질환(GERD). - 미란성 역류식도염의 치료 : 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20 mg - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 : · 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다.

		· 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20 mg을 투여하여 조절한다. · 성인에서, 1일 1회, 1회 20 mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다. 2) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법 이 약 20 mg을 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg과 병용하여 1일 2회, 7일간 투여한다. 3) 비스테로이드소염진통제(COX-2 비선택성, 선택성)투여와 관련된 상부 위장관 증상(통증, 불편감, 작열감) 치료의 단기요법 - 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상이 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다. 4주를 초과하는 임상시험은 실시되지 않았다. 4) 지속적인 비스테로이드소염진통제 투여가 필요한 환자 - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양의 치료 : 1일 1회, 1회 20 mg. 치료기간은 4~8주이다. - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 예방 : 1일 1회, 1회 20 mg. 5) 졸링거-엘리슨 증후군의 치료 권장 초회 용량은 40 mg 1일 2회 투여이다. 이후 용량은 환자별로 조절되어야 하며, 임상증상이 있는 동안 치료를 지속해야 한다. 임상자료에 따르면, 대부분의 환자는 1일 80 ~ 160 mg의 용량에서 조절 가능하다. 1일 80 mg 이상의 용량은 1일 2회로 나누어 복용하도록 한다. 6) 정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후의 유지 요법 정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다. 2. 12세 이상의 청소년 1) 위식도 역류성 질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 : 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다. - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 : · 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다.

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">· 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20 mg을 투여하여 조절한다.
· 성인에서, 1일 1회, 1회 20 mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다.
3. 12세 미만의 소아 : 이 약을 12세 미만의 소아에 투여한 경험은 없다.
4. 신기능장애 : 용량을 조절할 필요는 없다. 중증의 신부전환자에 투여한 예가 많지 않기 때문에 신중히 투여해야 한다.
5. 간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안된다.
6. 고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.5.15.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>이은비, 고용석, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">심사부서</td><td>소화계약품과</td><td rowspan="3">심사담당자</td><td>(안유) 김송이, 오우용, 박인숙
(기시) 임종미, 송영미, 박인숙</td></tr>
<tr><td>약효동등성과</td><td>박윤상, 김은희, 서경원</td></tr>
<tr><td>의약품허가특허관리과</td><td>김혜진, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	오시움캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	㈜오스코리아제약	20140232337, 20140232326	2014.12.31.	2015.5.20.
2	유스메졸캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	㈜유영제약	20140232576, 20140232586	2015.1.2.	2015.5.20.
3	넥시메졸캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	한국휴텍스제약㈜	20150001489, 20150001503	2015.1.8.(20mg) 2015.1.6.(40mg)	2015.5.20.
4	에스오졸캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	삼남제약㈜	20150002344, 20150001891	2015.1.8.(20mg) 2015.1.6.(40mg)	2015.5.21.
5	에소놀캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	한국유나이티드제약㈜	20150003806, 20150003005	2015.1.8.(20mg) 2015.1.7.(40mg)	2015.5.21.
6	에소마크캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	동광제약㈜	20150035184, 20150035186	2015.2.26.	2015.5.21.
7	에소파졸캡슐20mg, 40mg (에스오메프라졸마그네슘이수화물)	㈜일화	20150030661, 20150030641	2015.2.25.	2015.5.29.(20mg) 2015.5.21.(40mg)

* 삼천당제약㈜, '넥트라캡슐20mg, 40mg(에스오메프라졸마그네슘이수화물)'의 자료 허여서 제출

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

1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법 - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 2. 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법 - 헬리코박터필로리 양성인 십이지장궤양의 치료 - 헬리코박터필로리 양성인 소화성궤양 환자의 재발방지 3. 비스테로이드소염진통제(COX-2 비선택성, 선택성) 투여와 관련된 상부 위장관 증상(통증, 불편감, 작열감) 치료의 단기요법 4. 지속적인 비스테로이드소염진통제 투여가 필요한 환자 - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양의 치료 - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 예방 5. 졸링거-엘리슨 증후군의 치료 6. 정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후의 유지 요법

○ 용법·용량

이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다. 캡슐제를 삼키기 어려운 환자들은 이 약을 비탄산수 반 컵에 캡슐을 열어 내용물을 넣어 복용할 수 있다. 다른 음료는 장용피를 용해시킬 수 있으므로 사용해서는 안된다. 캡슐제를 열어 내용물을 물에 넣고 저은 후, 즉시 씹지 말고 그대로 마시고, 복용한 컵을 비탄산수 반 컵으로 헹구어 이를 다시 마신다. 물에 떠있는 약 알갱이는 복용 중에 씹거나 부수어서는 안 된다. 캡슐제를 삼키지 못하는 환자들은 캡슐을 열어 내용물을 비탄산수에 넣고 즉시 위장관 튜브를 이용하여 투여할 수 있다. 이 경우 내용물이 녹거나 붕해된 것을 투여해서는 안 된다. 또한, 이 때 선택한 주사기와 튜브에 대한 적합성을 주의 깊게 검사하는 것이 중요하다.

위장관 튜브를 이용한 투여방법은 다음과 같다.

① 적합한 주사기에 캡슐을 열어 내용물을 넣고 약 50 mL의 물을 넣는다.

② 즉시 약 15초 동안 주사기를 세게 흔든다.

③ 주사기 끝을 위로 올려서 끝이 막히지 않았는지 확인한다.

④ 끝을 올린 상태에서 주사기를 튜브에 연결한다.

⑤ 주사기를 흔든 후 그 끝을 아래로 향하게 하여 즉시 튜브에 5 ~ 10 mL를 주입한다. 주입한 후 주사기 끝을 위로 향하게 하여 주사기를 흔든다. (주사기 끝이 막히지 않도록 하기 위하여 반드시 주사기 끝을 위를 향하도록 올린 상태에서 유지한다.)

⑥ 주사기 끝을 다시 아래로 하여 즉시 5 ~ 10 mL를 튜브에 주입한다. 주사기 안의 약물 투여가 끝날 때까지 이 과정을 반복한다.

⑦ 주사기 안에 침전물이 남아 있을 때에는 주사기에 물을 넣고 ⑤를 반복한다.

1. 성인

1) 위식도 역류성 질환(GERD).

- 미란성 역류식도염의 치료 : 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다.
  식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다.
- 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20 mg
- 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 :

· 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다.

· 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20 mg을 투여하여 조절한다.

· 성인에서, 1일 1회, 1회 20 mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다.

2) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법

이 약 20 mg을 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg과 병용하여 1일 2회, 7일간 투여한다.

3) 비스테로이드소염진통제(COX-2 비선택성, 선택성)투여와 관련된 상부 위장관 증상(통증, 불편감, 작열감) 치료의 단기요법

- 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상이 조절이 되지 않을 경우 추가진료가 필요하다. 4주를 초과하는 임상시험은 실시되지 않았다.

4) 지속적인 비스테로이드소염진통제 투여가 필요한 환자

- 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양의 치료 : 1일 1회, 1회 20 mg. 치료기간은 4~8주이다.

- 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 예방 : 1일 1회, 1회 20 mg.

5) 졸링거-엘리슨 증후군의 치료

권장 초회 용량은 40 mg 1일 2회 투여이다. 이후 용량은 환자별로 조절되어야 하며, 임상증상이 있는 동안 치료를 지속해야 한다. 임상자료에 따르면, 대부분의 환자는 1일 80 ~ 160 mg의 용량에서 조절 가능하다. 1일 80 mg 이상의 용량은 1일 2회로 나누어 복용하도록 한다.

6) 정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후의 유지 요법

정맥주사로 위궤양 또는 십이지장궤양에 의한 재출혈 예방 유도 이후 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다.

2. 12세 이상의 청소년

1) 위식도 역류성 질환(GERD)

- 미란성 역류식도염의 치료 : 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여한다.
식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 복용한다.
- 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 :

· 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상 조절이 되지 않을 경우 추가 진료가 필요하다.

· 일단 증상이 완화되면 그 후 연속되는 증상은 1일 1회, 1회 20 mg을 투여하여 조절한다.

· 성인에서, 1일 1회, 1회 20 mg을 필요시마다 투여할 수 있다. 비스테로이드소염진통제 투여로 위궤양 및 십이지장궤양의 발현 위험이 높은 환자에게는 연속되는 증상 조절을 위해 필요시마다 투여하는 것을 권장하지 않는다.

3. 12세 미만의 소아 : 이 약을 12세 미만의 소아에 투여한 경험은 없다.

4. 신기능장애 : 용량을 조절할 필요는 없다. 중증의 신부전환자에 투여한 예가 많지 않기 때문에 신중히 투여해야 한다.

5. 간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안된다.

6. 고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
 2) 페니실린계 항생제에 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 아목시실린과 병용요법시)
 3) 마크로라이드계 항생제 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함.)
 4) 테르페나딘, 시사프리드, 피모지드, 아스테미졸을 투여 받고 있는 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함.)(상호작용항 참조)
 5) 아타자나비르 및 넬피나비르를 투여 중인 환자(상호작용항 참조)
 6) 수유부

2. 이상반응
 1) 다음의 이상반응이 임상시험과 시판 후 조사에서 확인 또는 의심되었다. 용량상관성은 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), 독성표피괴사

용해(리엘증후군)
- 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 이 약과 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, 칸디

다증, 생식기칸디다증, 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. 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) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법으로 이 약과 같이 투여하는 항균제의 사용설명서를 참조해야 한다. 클래리트로마이신은 강력한 CYP3A4억제제이므로 시사프리드와 같이 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 약물을 복용하고 있는 환자에게 박멸요법을 실시할 경우에는 클래리트로마이신의 금기 및 상호작용을 고려해야 한다.
5) 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.
6) 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.
7) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료를 받은 환자들에게

서 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) 실험실적 검사와의 간섭 : 증가된 CgA(serum chromogranin A) 수치는 신경 내분비 종양 검사시에 간섭을 일으킬 수 있다. 이 간섭을 피하기 위해 CgA 측정하기 적어도 5일 전 일시적으로 에스오메프라졸 투여를 중지해야만 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 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호작용항 참조).

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

4. 상호작용

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). 이 약은 오메프라졸의 이성질체이다. 따라서 이 약을 디곡신과 병용투여시 환자의 상태는 모니터링 되어야 한다.

2) 이 약은 CYP2C19과 CYP3A4에 의해 대사된다. 그리고 이 약은 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 이 약 30 mg의 병용투여로 디아제팜의 청소율이 45 % 감소되었다. 간질환자에게 페니토인과 이 약 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 와르파린을 투여하고 있는 환자에게 이 약 40 mg을 병용 투여하였을 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 와르파린 또는 다른 쿠마린 유도체와 이 약과의 병용투여를 시작하거나 중단할 때 모니터링이 필요하다.

3) 이 약은 CYP2C19과 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약과 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 장기간의 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) 이 약 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 이 약 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) 이 약은 아목시실린 또는 퀴니딘의 약물동력학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

10) 이 약과 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) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제병용요법 : 클래리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피모지드와 병용 투여시 심부정맥(QT연장, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes 포함)이 나타나고 이는 클래리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간대사가 방해를 받기 때문인 것으로 외국의 시판후 조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.

5. 임부에 대한 투여

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

6. 수유부에 대한 투여
이 약이 사람의 모유 중으로 이행하는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유부를 대상으로 한 시험은 실시되지 않았으므로, 이 약을 수유 중 투여해서는 안된다.

7. 과량 투여시의 처치
계획된 과량투여(240 mg/day용량의 제한된 경험)와 관련해서 나타나는 증상들은 일시적이다. 이 약 80 mg을 1회 투여한 경우 별다른 문제가 없었다. 특이적인 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약은 단백결합율이 아주 높기 때문에 투석되지 않는다. 따라서 과량투여시 대증요법 및 일반 유지 요법을 사용하여야 한다.

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 특허관계에 따른 허가조건 부여

이 의약품은 등재의약품 '넥시움정(에스오메프라졸마그네슘)'에 관한 특허번호 제0384960호, 특허번호 제0540720호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임

1. 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음

2. 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사

실을 지체 없이 우리 처에 통보할 것

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 2의 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

1.4 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 안전성 유효성에 관한 자료 사전검토

• 해당없음

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

• 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 함량증감, 7. 새로운 제형(동일투여 경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료																																			
3. 함량증감	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주4
7. 새로운제형 (동일투여경로)	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	△	△	×	○	○	주9
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	
면제사유	- 주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 '의약품동등성시험관리규정'에 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음 - 주원료(에스오메프라졸과립)은 DMF 등록 원료로서 구조결정에 관한 자료, 물리화학적 성질에 관한 자료 및 제조방법에 관한 자료는 DMF 자료로 확인 가능함																																		

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 가. 원료의약품에 관한 자료
  4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
  5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  6) 시험성적에 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
3. 안정성에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- '에스오메프라졸마그네슘'을 주성분으로 한 새로운 제형(정제→ 캡슐제)의 허가 신청으로서, 40mg 함량 제제는 넥시움정40mg(한국아스트라제네카(주))를 대조약으로 하여 생체이용률(AUC, Cmax)이 통계학적으로 동등함을 입증하였으며 20mg 함량 제제는 40mg 함량 제제를 대조약으로 수행한 비교용출시험자료를 제출하여 동등함을 입증함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기허가 품목 한국아스트라제네카(주), 넥시움정의 새로운제형(동일투여경로) 자료제출의약품임.

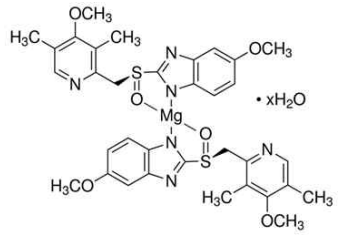
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

가. 에스오메프라졸마그네슘이수화물

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 에스오메프라졸마그네슘이수화물
- 일반명 ES-Omeprazole magnesium dihydrate
- 분자식 $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \cdot 2H_2O$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 에스오메프라졸마그네슘이수화물

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 수분 □ 강열잔분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 용출시험 ■ 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. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE bottle /LDPE cap	12개월 자료 제출 : 기준 내 적합 -유연물질 증가경향 있음
가속시험	40℃/75% RH		6개월 자료 제출 : 유의적 변화 없음

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속시험결과 유의적 변화 없음. 장기보존시험결과 유연물질의 증가경향이 보이므로 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처고시 제214-59호(2014.02.12.))의 [별표3]에 따라 장기보존시험기간에 6개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존시험 기간의 1.5배기간까지 인정 가능하므로 18개월까지 인정

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 40mg 함량 제제 : 동 품목은 동일 성분인 에스오메프라졸마그네슘의 기 허가된 정제의 새로운 제형(정제→ 캡슐제) 자료제출의약품으로서 한국아스트라제네카(주) 넥시움정40mg을 대조약으로 수행한 생물학적동등성 시험자료를 제출함. 생물학적동등성 시험결과 시험약과 대조약의 생체이용율(AUC, Cmax)이 통계적으로 동등함을 입증하였음

- 20mg : 40mg 함량 제제를 대조약으로 실시한 비교용출시험결과 제출
  - 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 주4

  <검토의견> 자사 기준 및 시험방법에 따라 비교용출 시험한 결과 동등하였음