

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.01.13	접수번호	20150229560
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)비씨월드제약		
제품명	가디엔정1000밀리그램(에카베트나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에카베트나트륨		
제조/수입 품목	제조판매품목(자사제조)		
제형/함량	이 약 1정 (1,105.0mg) 중 에카베트나트륨 1000 밀리그램		
신청 사항	효능효과	1) 위궤양 2) 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성악화기	
	용법용량	보통 성인은 1회 1정(에카베트나트륨수화물로서 1 g) 을 1 일 2 회 경구복용한다 (아침 식사 후, 취침 전). 환자의 연령과 증상에 따라서 적절히 증감한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.03.25.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	일본 : 가스트롬 과립66.7%(1.5g) (다나베 미쓰비시) 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 오우용, 김정미 (기시) 정재원, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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

- 1) 위궤양
- 2) 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성 악화기

○ 용법·용량

성인 : 에카베트나트륨수화물로서 1회 1 g을 1일 2회(아침 식사후, 취침전) 경구 투여한다.
증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 사람
2. 이상반응
때때로(0.1 % ~ 5 % 미만), 드물게(0.1 % 미만)로 구분하였다.
이상반응이 인정된 경우에는 필요에 따라서 감량 또는 중지 등 적절히 조치한다.
 - 1) 과민반응 : 드물게 발진, 가려움, 두드러기가 발생할 수 있다.
 - 2) 소화기계 : 때때로 변비, 설사, 복부팽만감, 구역이 발생할 수 있고, 드물게 구토, 복통이 발생할 수 있다.
 - 3) 간장 : 간기능장애, 황달이 나타날 수 있다(빈도불명).
 - 4) 기타 : 드물게 흉부압박감, 전신권태감이 발생할 수 있다.
 - 5) 국내 시판후 조사결과 : 에카베트나트륨수화물 과립제에 대한 국내 재심사를 위하여 6년 동안 4,600명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 0.37%(17례/4,600례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.30%(14례/4,600례)이다. 간기능장애가 0.09%(4례/4,600례)로 가장 많았고, 그 다음은

설사 0.07%(3례/4,600례), 복부팽만감, 오심 0.04%(2례/4,600례), 변비, 복통, 신물, 두드러기, 발진 0.02%(1례/4,600례)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 복통, 신물이 각 1례씩 보고되었다.

6) 에카베트나트륨수화물 과립제에 대한 일본 임상시험 : 총증례 729명 중 이상반응이 보고된 사례는 6명(0.82 %)으로 이상반응은 발진, 두드러기, 변비, 설사, 흉부압박감, 전신피로감 각 1건(0.14 %)이었다. 에카베트나트륨수화물 과립제에 대한 사용성적조사(승인시~재심사기간 종료시)에서 총증례 5715명 중, 이상반응이 보고된 사례는 53명(0.93 %)으로 주요 이상반응은 구역 13건(0.23 %), 변비 10건(0.17 %), 설사 7건(0.12 %), 복부팽만감 7건(0.12 %) 등이었다.

3. 임부·수유부에 대한 투여

1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 수유중인 여성에게 투여하는 것을 피하고, 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

4. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다.).

5. 고령자에 대한 투여

거의 흡수가 되지 않으므로 비고령자에 비해서 특별히 주의할 필요는 없지만 일반적으로 고령자는 소화기계 기능이 저하되어 있으므로, 변비 등의 발생에 주의할 필요가 있다.

6. 기타

동물을 이용한 생식 독성 시험 결과, 랫트를 이용한 수태능 및 일반 생식 독성 시험에서 3,000mg/kg/day을 경구 투여시 정자 형태 이상 발현율(1.6%)이 증가하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1 ~ 30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

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)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분	제출자료		자료번호																비고		
	1	2		3				4						5			6			7	8
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출범위	○	해당없음	해당없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	○	○	주8
제출여부	X	해당없음	해당없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	X	X	

면제여부 :

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목은 에카베트나트륨수화물 1g을 함유한 새로운 제형(동일투여경로(과립→정제))으로 개발하고자 함.
- 신청품목과 대조약(가스트렉스과립)*의 생물학적동등성시험시 두제제의 생체이용률이 통계학적으로 동등함에 따라 대조약의 효능효과 및 용법용량 적용 인정가능함
- 다만, 신청 용법용량 및 사용상의 주의사항은 신청품목(키토산 미함유) 및 동일 주성분의 과립 및 현탁액*을 근거로 시정이 필요함(9. 기타 참조)

* 2011년도 재평가(의약품관리과-6843호, 2012.12.31)

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 가디엔정1000밀리그램(에카베트나트륨)
- 신청 효능효과 :

- 1) 위궤양
- 2) 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성악화기

- 신청 용법용량 : 보통 성인은 1회 1정(에카베트나트륨수화물로서 1 g) 을 1 일 2 회 경구복용한다 (아침 식사 후, 취침 전). 환자의 연령과 증상에 따라서 적절히 증감한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 에카베트나트륨수화물 1g을 함유한 새로운 제형(동일투여경로(과립→정제))으로 개발하고자 함. 참고로, 동일 주성분의 저함량 제제(가베트정500mg(에카베트나트륨수화물) 허가됨
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 :

▷ 국내

- 가스트렉스과립, 제일약품(주) 2000.05.12 허가 재심사대상(6년) 1999.12.17~2005.12.17
- 가베트정500밀리그램(에카베트나트륨수화물), (주)한독, 2013.02.22 허가
- 에카렉스현탁액(에카베트나트륨수화물), 광동제약(주), 2010.08.13 허가

▷ 외국

- 일본 : 가스트롬 과립66.7%(1.5g) (다나베 미쓰비시) 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :

- | |
|--|
| 1) 위궤양
2) 다음 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성악화기 |
|--|

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
 - 프로톤펌프억제제, H2-blocker 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청품목에 대해 알려진 이상반응
 - 간기능장애, 설사, 복부팽만감, 구역, 변비, 복통, 신물, 두드러기, 발진

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 : 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- JP 'ecabet sodium hydrate'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품의 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
 * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병,LDPE캡	- 유의한 변화 없음.
가속시험	40℃/75% RH		- 설정한 기준 내 적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온(1 ~ 30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- ‘의약품등의 안정성시험기준’ 별표3에 따라, 장기보존 시험기간에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 최대 2배인 24개월 인정.
- 기허가 사항 및 안정성시험결과 등을 고려 시 기밀용기가 타당함. ‘밀폐용기’를 ‘기밀용기’로 지정.

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 생물학적동등성시험자료(약효동등성과 검토)

- 약효동등성과 적합회신 : 약효동등성과-210 (2016.02.05)
- (주)비씨월드제약 “가디엔정 1000밀리그램(에카베트나트륨수화물)”의 생물학적동등성시험 결과보고서 제출(생물학적동등성시험계획서 2015.06.18 승인)
 - 단일기관, 공개, 무작위배정 2x2 교차시험
 - 대조약 :제일약품(주), 가스트렉스과립(에카베트나트륨수화물)

- 1회 1정 단회 공복 투여
- 건강한 시험대상자 60명(중도탈락 4명 포함)
- 가디엔정 1000밀리그램(에카베트나트륨수화물)과 대조약(가스트렉스과립(에카베트나트륨수화물))의 생체이용률(AUC, Cmax)이 통계학적으로 동등함을 입증하였음

	시험약	대조약
AUCt(ng·hr/mL)	7299.64±2161.4	6973.60±2221.42
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.9881≤δ≤1.1271	
Cmax (ng/mL)	711.56±261.65	659.49±315.40
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.9991≤δ≤1.2236	
Tmax (hr)	3.52±2.55	3.11±2.95