

안 전 성 유효 성 심 사 검토서

(■최초, □변경)

2013년 7월 12일

담당자	연구관	과 장
김지영	임화경	손수정

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한미약품(주)	② 문서번호	20130053313(2013.04.02)
③ 제품명	낙소졸정500/20밀리그램	④ 구분	전문, 제조, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(약 788.0mg) 중 나프록센 500.00 mg 에스오메프라졸스트론튬사수화물 24.60mg		
⑥ 성 상	미황색 장방형의 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	비스테로이드성 소염진통제(나프록센 등)와 관련한 위궤양 및/또는 십이지장궤양의 발생 위험이 있으면서 저용량 나프록센 또는 다른 비스테로이드성 소염진통제에 의해 충분하지 않은 환자에서의 골관절염, 류마티스성 관절염, 강직성척추염의 증상 치료		
⑧ 신청용법·용량	성인: 1일 2회, 1회 1정(나프록센 500mg/에스오메프라졸 20mg)씩 경구투여한다. 이 약은 쪼개거나 씹거나 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 식전 최소 30분 전에 복용하는 것을 권장한다		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	-기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	-기존의 “나프록센, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물” 복합제제에서 새로운염을 유효성분으로 함유한 “나프록센, 에스오메프라졸스트론튬사수화물” 복합제로 개발하고자 함		
⑪ 약리작용기전	-나프록센: NSAIDs. COX 억제작용으로 프로스타글란딘 합성 저해 -에스오메프라졸: 위장관 세포의 Proton Pump inhibitor로, H ⁺ /K ⁺ ATPase Enzyme 을 억제하여 위산 분비를 억제. 오메프라졸의 S form		
⑫ 국내외 사용현황	<유사품목> *국내 -비모보정500/20밀리그램: 2012.1.19 허가, 한국아스트라제네카(주)		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사 제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>*국외 -미국: Vimovo 375/20, 500/20mg, Astrazeneca 10.4.30. -영국: Vimovo 500/20mg MR tablet, Astrazeneca 10.11.5. -캐나다: Vimovo 375/20, 500/20mg, Astrazeneca 11.2.4.</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>*의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.01.16) -제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품(에스오메프라졸마그네슘삼수화물→에스오메프라졸스트론튬사수화물) -제25조제2항제3호 나목 의약품동등성 확보가 필요한 의약품 *의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약청고시 제2012-74호, 2012.8.24) [별표1] 상용의약품 “193. omeprazole”</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p>
<p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

<붙임 1> 시정사항

1. 사용상의주의사항 중, '5. 일반적 주의 6) 위장관계에 미치는 영향 ④' 항의 "에스오메프라졸 마그네슘으로 인해~" 는 "에스오메프라졸로 인해~" 로 시정하였음. 끝.

<붙임 2> 안전성 · 유효성 검토요약 - 낙소졸정500/20밀리그램, 한미약품(주)

○ 관련규정 : 의약품의품목허가신고심사규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.01.16)

-제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품
(에스오메프라졸마그네슘삼수화물→에스오메프라졸스트론튬삼수화물)

-제25조제2항제3호 나목 의약품동등성 확보가 필요한 의약품(상용의약품 193 오메프라졸)

의약품	자료 번호	기원 및 개발경위	구조결정화물학적성질	안정성				독성						약리			임상		외국현황	국내현황		
				가		나		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME			임상	가교
				1)	2)	1)	2)						국소	의존성	항원성면역							
				○	×	○	×															
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출 여부	×	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 3. 안정성에 관한 자료
- 3.나. 제품의 안정성시험
- 3.나.1 장기보존시험자료, 가속시험자료

6. 임상시험에 관한 자료

6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 6.가.1 건강한 한국인 성인 남성 자원자에서 HCP1004와 비모보정500/20mg의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개현, 무작위 배정, 교차, 단회 투여 임상시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료. 끝.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 의약품동등성 확보가 필요한 에스오메프라졸을 함유한 “나프록센, 에스오메프라졸스트론튬사수화물” 복합제로서 기존의 “나프록센, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물”에서 “나프록센, 에스오메프라졸스트론튬사수화물”로 새로운염을 함유한 의약품을 개발하기 위하여 비교임상시험을 진행하였음
- 낙소졸정500/20mg(한미약품(주); 신청품목)과 비모보정500/20mg(한국아스트라제네카(주); 대조약)을 단회, 교차 투여한 결과 생물학적 동등성을 입증하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- NSAID의 광범위한 사용은 약물에 의한 부작용 증가라는 새로운 문제를 제기하고 있는데, 그 중 소화성궤양은 출혈, 천공 및 협착과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있는 가장 중요한 문제이다. 임상에서는 Misoprostol, H2 Receptor blocker, Proton pump inhibitor 등을 병용 투여하거나, 위 점막 방어 기전에 중요한 역할을 하는 COX-1이 아닌 COX-2만을 선택적으로 억제하는 COX-2억제제 등을 사용하여 그 부작용을 최소화 하고자 한다. PPI는 기타 제제에 비해서 효과적인 위산 억제능을 보이고 있다. 당사에서 개발하고자 하는 복합제의 두 성분인 NSAIDs의 대표적인 성분인 Naproxen과 PPI의 대표적 성분인 Esomeprazole은 각각 임상적 효과가 입증되어 시판중인 치료제이다.
- Naproxen, Esomeprazole 복합제인 아스트라제네카의 비모보정이 2010년 4월30일 FDA 허가를 받았으며 국내에서도 시판중에 있다. 이에 자사의 기 발매 품목인 Esomeprazole 신규 Strontium염과 Naproxen 두 성분으로 1일2회 복용하는 복합제를 개발하고자 한다.

1.2. 약리작용기전

- 나프록센: NSAIDs. COX 억제작용으로 프로스타글란딘 합성 저해
- 에스오메프라졸: 위장관 세포의 Proton Pump inhibitor로, H⁺/K⁺ ATPase Enzyme 을 억제하여 위산 분비를 억제. 오메프라졸의 S form

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	0, 3, 6, 9, 12	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병	0, 1, 3, 6	적합

3.2.1. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.2.2. 검토의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 면제사유서 제출

5. 약리작용에 관한 자료

- 면제사유서 제출

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 비스테로이드성 소염진통제(나프록센 등)와 관련한 위궤양 및/또는 십이지장궤양의 발생 위험이 있으면서 저용량 나프록센 또는 다른 비스테로이드성 소염진통제에 의해 충분하지 않은 환자에서의 골관절염, 류마티스성 관절염, 강직성척추염의 증상 치료
- 신청 용법·용량 :
성인: 1일 2회, 1회 1정(나프록센 500mg/에스오메프라졸 20mg)씩 경구투여한다.
이 약은 쪼개거나 씹거나 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 식전 최소 30분 전에 복용하는 것을 권장한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 건강한 한국인 성인 남성 자원자에서 HCP1004와 비모보정500/20mg의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개현, 무작위 배정, 교차, 단회 투여 임상시험
 - 시험약 : 낙소졸정20/500mg 1정
 - 대조약 : 비모보정20/500mg 1정
 - 단회투여(휴약기간 7일 후 교차투여)
- 약효동등성과 검토의뢰 결과 적합

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

<유사품목>

- 미국: Vimovo 375/20, 500/20mg, Astrazeneca 10.4.30.
- 영국: Vimovo 500/20mg MR tablet, Astrazeneca 10.11.5.
- 캐나다: Vimovo 375/20, 500/20mg, Astrazeneca 11.2.4.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비모보정500/20밀리그램과 비교표 제출. 끝.

