

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.08.02.	접수번호	20210186616
신청구분	자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제), 5. 새로운 용법·용량 의약품		
신청인 (회사명)	대원제약(주)		
제품명	에스원엠프정10mg(에스오메프라졸마그네슘삼수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에스오메프라졸마그네슘삼수화물		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정(62.0밀리그램) 중 에스오메프라졸마그네슘삼수화물(에스오메프라졸로서 10mg) 11.15 밀리그램		
신청 사항	효능효과	붙임 참조	
	용법용량	붙임 참조	
최종 허가 사항	허가일자	2021..11.29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	약효동등성과 사전상담과 첨단 의약품 품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (임상통계) 정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장 (품질) 홍윤미 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사관, 김명미 사무관, 오정원 과장
GMP* 평가부서	해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 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

급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선

○ 용법·용량

이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다.

성인: 1회 1정, 1일 1회 경구 투여한다.

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

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

간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자는 신중히 투여해야 한다.

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) 아타자나비르 및 넬피나비르를 투여 중인 환자(상호작용항 참조)
- 3) 수유부
- 4) 릴피비린 함유제제를 투여중인 환자 (상호작용항 참조)

2. 이상반응

1) 급성 위염 및 만성 위염 환자 332명을 대상으로 이 약과 활성대조약간 안전성 및 유효성을 비교한 치료적 확증 임상시험 결과, 이 약을 투약한 환자에서 3.03%(5/165명)의 이상반응이 보고되었으며, 보고된 이상반응은 아래와 같다. 발생한 이상반응은 모두 이 약과 인과관계는 없는 것으로 확인되었다.

표1. 이 약의 3상 임상시험에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 10mg (N=165명)
	환자 수 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	
발열	1 (0.61)
임상 검사	
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (0.61)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (0.61)
각종 정신 장애	
불면	1 (0.61)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	
B-세포 림프종	1 (0.61)
피부 및 피하 조직 장애	
두드러기	1 (0.61)

2) 아래에 명시된 정보는 에스오메프라졸 장용정 20mg, 40mg에 대한 임상시험 및 시판 후 조사에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 다음의 이상반응이 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 또

한 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)
- 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, 인두

장애, 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, 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) 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: 위저산 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 취해야한다.

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, 삼킴 곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위폐양이 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 장

기사용 환자에서 증가되었다.

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

- 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, 이노제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.
- 8) 실험실적 검사와의 간섭 : 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. CgA 검사 전 최소 14일 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) 메토티렉세이트 : 프로톤펌프억제제와 메토티렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토티렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토티렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토티렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토티렉세이트를 사용하는 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) 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.

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 증가할 수 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 대사 효소인 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 AUC_τ를 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 AUC_τ를 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 병용투여했을 때 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 바이러스제와 상호작용이 있는 것으로 보고되었다. 이 보고된 상호작용 외 임상적 중요성과 기전은 밝혀지지 않았다.
- 오메프라졸 투여시의 위내 산도 감소는 항 바이러스제의 흡수를 변화시킬 수 있다.
- 가능한 상호작용의 또 다른 기전은 CYP2C19이며, 아타자나비르 및 네피나비르와 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 네피나비르와 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 로페록시브의 병용 투여를 단기간 평가한 시험에 의하면 임상적으로 연관있는 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.
- 11) 건강한 지원자로부터의 연구결과로부터 클로피도그렐(초기용량 300 mg/ 유지용량 1일 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 % 정

도 감소시키는 것으로 나타났다. 이 결과에 근거하여 에스오메프라졸과 클로피도그렐은 병용투여하지 않도록 한다.

- 12) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토틀렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토틀렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프억제제를 병용하는 경우 메토틀렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토틀렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토틀렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토틀렉세이트와 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 방해받기 때문인 것으로 외국의 시판 후 조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.
- 15) 이 약과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

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 동물실험 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. 에스오메프라졸 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.

9. 전문가용 정보

(1) 임상시험정보

급성위염 또는 만성위염을 경험하고 있는 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 다기관, 비열등성 3상 임상시험을 수행하였다. 시험약(에스오메프라졸10mg) 또는 대조약(파모티딘 20mg)을 2주간 투여하며, 각 군의 투여 전/후 내시경 검사를 통해 투여 전 대비 2주 시점의 위점막 미란의 유효율을 평가하여 대조약 대비 비열등함을 확인하였다.

표. 위염 환자에서 2주 위점막 미란의 유효율(%)

	시험약 (N=147)	대조약 (N=151)
미란의 유효율(N)	61.90%(91)	59.60%(90)
차이(시험약-대조약)에 대한 95% 신뢰구간	2.30[-8.78, 13.39]	
P-value	0.6841	

* 비열등성 마진: 신뢰구간 하한의 -14% 이상

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에스오메프라졸마그네슘삼수화물

* 주성분 제조원 : Jubilant Generics Limited

- 주소 : Pilot. No. 18, 56, 57 & 58 K.I.A.D.B Industrial area, Nanjangud-571 302,
Mysore District, India

- DMF 등록번호 : 20170821-127-H-326-27

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 4년

- 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에
의한 재심사대상의약품

○ (위해성관리계획) 제출

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2 제1항 제4호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법 설정의 타당성 여부 검토(2020.05.22.)

- 시정적합 (첨단의약품품질심사과-3360, 2020.10.21.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	임상통계 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.08.02.	2021.08.03.	2021.08.02.	2021.08.03.	2021.08.02.
보완요청 일자	2021.10.01.	2021.09.13.	2021.09.30.	-	-
보완접수 일자	2021.10.18.	2021.10.19.	2021.10.18.	-	-
최종처리 일자	2021.11.29.	2021.10.21.	2021.11.02.	2021.09.23.	2021.09.30.

[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(식약처고시) [별표 1] 자료제출의약품

구분 \ 제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고															
	1	2								3				4				5				6	7	8												
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가					나	다	라	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	라	가	나	7	8				
2. 새로운효능군	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	×	○	×	○	○				
3. 함량증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	×	△	○	※	※	×	○	×	○	○	주3,4
4. 새로운용법용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○			
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○			
면제사유	2. 가. 원료의약품에 관한 자료 : DMF 자료 같음 4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료 : 동 규정 제28조제4항에 따라 시험자체가 이론적, 기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당 제출자료 면제할 수 있다.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험에 관한 자료: 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 시험자체가 이론적·기술적으로 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에 해당제출자료를 면제할 수 있음.
- 임상시험성적에 관한 자료 : 신청품목(에소오메프라졸마그네슘삼수화물)은 역류성 식도염 적응증으로 허가된 에소오메프라졸 20, 40mg 보다 저용량을 사용하여 점막 손상만 있는 경증 질환인 위염 치료 목적으로 개발된 제제로서 건강한 성인을 대상으로 수행한 임상약리시험 1편 및 위염환자를 대상으로 수행한 치료적 확증임상 시험 1편을 제출함.
 - 건강한 성인 26명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 시험약(에소오메프라졸10mg) 와 대조약1(파모티딘 20mg), 대조약2(에소오메프라졸 20mg)를 1일 1회, 5일간 경구 투여시 에소오메프라졸의 5일째 24시간 중 pH4 이상 유지되는 시간의 비율은 각각 대조약 1(파모티딘20mg) 대비 유사하게 평가되었음.
 - 급성위염 또는 만성위염을 경험하고 있는 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 다기관, 비열등성 3상 임상시험을 수행한 결과, 시험약(에소오메프라졸10mg)과 대조약(파모티딘 20mg)의 내시경 검사를 통한 투여 전 대비 2주 시점의 위점막 미란의 유효율은 대조약 대비 비열등함을 확인하였음.

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AUClast	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve Over The Dosing Interval After Dose (0-24hours)
AUCtau	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
CI	Confidence Interval
Cmax	Maximum Observed Concentration After The 1st Dose
Cmax,ss	Maximum Observed Concentration at steady state
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
PPI	Proton-Pump Inhibitors
SAE	Serious adverse event
SOP	Standard Operating Procedure
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
Tmax	Time of Cmax Over The Time Span Specified
Tmax,ss	Time of Cmax Over The Time at Steady State

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에스원엠프정10밀리그램(에스오메프라졸마그네슘삼수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 양성자펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)로서 H⁺/K⁺-ATPase를 억제하여 위산분비를 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품인 ‘한국아스트라제네카, 넥시움정(에스오메프라졸)’ (2000.10.19. 허가)의 주성분인 에스오메프라졸 마그네슘삼수화물 저함량으로 변경하고 새로운 효능군, 새로운 용법·용량으로 개발한 단일제임.
- 신청품목의 신청 효능효과는 “급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선”으로, 건강한 성인을 대상으로 하는 1상 임상시험을 통해 약동학 및 약력학 특성을 확인하고, 유효성 입증을 위한 위염 환자를 대상 치료적 확증 임상시험자료를 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 해당사항 없음
- 국외 허가현황 : 넥시움정10밀리그램, 효능·효과 상이함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 급성위염 및 만성위염 위점막 병변의 개선
- 질환에 대한 배경 : 위염은 위내시경을 통해 위장 조직의 점막에서 염증이 증명된 상태를 말함. 염증을 일으키는 원인은 매우 다양한데, 음식을 많이 먹거나 급하게 먹는 경우, 특히 매운 음식을 먹었을 때 위장에 염증이 유발될 수 있고 H.pylori 감염을 비롯하여 세균, 바이러스, 기생충, 진균 등에 감염되거나, 소염제·진통제·아스피린 등의 약물, 심한 스트레스, 흡연, 음주 등도 위염을 일으킬 수 있습니다. 위염의 치료에는 실제적인 원인 요법 보다는 대증요법이 시행되고 있으며, 주로 사용되는 약물요법으로는 위산 억제제, 위장 점막보호제가 있고 위산 억제제 중 H₂ receptor antagonist(H₂RA) 계열이 주로 사용되고 있습니다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
 - PPI계열: 오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등
 - H₂ receptor antagonist(H₂RA): 라니티딘, 파모티딘, 니자티딘 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 프로톤펌프억제제는 간의 일부 CYP450 효소계를 억제함에 따라 벤조디아제핀, 와파린, 페니토인 등의 여러 약물과 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 등)
 - 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 이력
 - 2020.3.10. 임상1상 시험계획(최초)승인

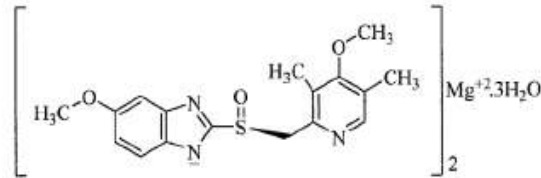
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에스오메프라졸마그네슘삼수화물

- 명칭: 에스오메프라졸마그네슘삼수화물(Esomeprazole Magnesium Trihydrate)
- 일반명: 1H-Benzimidazole,5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl], magnesium salt (2:1), Trihydrate
- 분자식: $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2 \cdot 3H_2O$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 ■ 기타(용액의 색)) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 ■ 기타(광학이성질체)) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험(마그네슘 함량, 결정다형) ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 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 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 방해/용출시험 ■ 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"/> 엔도독신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험	<input type="checkbox"/> 형상시험
<input type="checkbox"/> 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

※ 업체의 요청에 따라 비공개 되었습니다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 독성시험 면제 사유서 제출

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

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 약리시험 면제 사유서 제출

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

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당제출자료를 면제할 수 있다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건(약동학적/약력학적 평가), 3상 1건(유효성 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험 목적	시험 대상 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	------------	----------	---------------	----------	---------------------	----------	------	----

단계	시험 (번호)	시험 목적	대상 인자	대상 환자	투여 량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
건강한 성인 자원자를 대상으로 DW1903, DW1903-R1 및 DW1903-R2의 경구 투약 시 안전성 및 약동/약력학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험[DW1903-101D]								
1상		<ul style="list-style-type: none"> · 무작위배정, 공개, 반복투여, 6x3 교차설계 · 건강한 성인 30명 · 투여방법 : <ul style="list-style-type: none"> -시험약: DW1903 10mg 1정 -대조약 1: 넥시움40mg 1정 -공복, 5일 반복투여 -휴약기 7일이상 · 총 대상자 수: 30명 -순서군 A~F: 5명 					<p><약동학></p> <p>단회 및 반복투여시 에스오메프라졸 Cmax (Cmaxss), AUC (AUCtau)</p> <p><안전성></p> <p>병용약물, 이상반응 등</p>	<p><약동학></p> <p>- 단회, 에스오메프라졸 Cmax, AUCt</p> <p>- 반복, 에스오메프라졸 Cmax,ss, AUCtau</p> <p><안전성></p> <p>-안전성 평가군 총 30명의 시험대상자 중 총7명 (23.3%, 8건)에서 임상시험용 의약품 투여후 이상반응이 발생하였음. 모든 이상반응은 경증 (Mild)이고 약물/비약물 치료 또는 별도의 조치 없이 회복되었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음</p>

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

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호)	시험 목적	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과							
안전성 · 유효성 시험														
위염 환자에서 DW1903의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조군, 비열등성 제3상 임상시험 [DW1903-301]														
3상	<ul style="list-style-type: none"> • 다기관, 무작위배정, 활성대조, 이중 눈가림, 비열등성 • 시험목적: <ul style="list-style-type: none"> -일차 목적: 위염 환자에서 시험약의 상부위장관내시경 검사상 위점막 미란의 유효율이 대조약 대비 비열등함을 입증 -이차 목적: 위염 환자에서 대조약 대비 시험약의 이차 유효성 및 안전성을 평가 • 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)을 보이는 환자 총324명(군당 최소 129명, 탈락율 20% 포함하여 162명) • 임상시험용 의약품: <ul style="list-style-type: none"> -시험약 : DW1903 (에소오메프라졸 10mg) -대조약 1: DW1903-R1 (파모티딘 20mg) -위약: DW1903의 위약, DW1903-R1의 위약 • 투여방법 : <ul style="list-style-type: none"> 14일동안 1일 2회 오전 중과 취침 전에 경구투여 			<p><유효성></p> <p>- 1차: 상부위장관내시경 검사상 위점막 미란의 유효율</p> <p>- 2차: 임상시험용 의약품 투여 후 2주 시점의 상부위장관내시경 검사상</p> <p>①미란의 완치율 ②출혈유효율 ③발적 유효율 ④부종 완치율 ⑤ 베이스라인 대비 2주 시점의 시험대상자가 평가한 자각증상 점수 유효율</p> <p><안전성> 이상반응, 활력 징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사</p>	<p><유효성 평가></p> <p>• 일차 평가 변수 베이스라인대비 2 주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 위점막 미란의 유효율(미란 점수가 투여 전 대비 50% 이상 개선된 시험대상자를 유효로 정의)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DW1903</th> <th>DW1903-R1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPS (주분석)</td> <td>61.90%(91/147명)</td> <td>59.60%(90/151명)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">군간 차이(95% 양측 신뢰구간) 2.30%[-8.78, 13.39]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*비열등성 한계: 하한 - 14% 이상</p> <p>• 이차 평가 변수</p> <p>① 임상시험용 의약품 투여 후 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 미란의 완치율 ② 베이스라인 대비 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 출혈 유효율 ③ 베이스라인 대비 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 발적 유효율 ④ 임상시험용 의약품 투여 후 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 부종 완치율 ⑤ 베이스라인 대비 2주 시점의 시험대상자가 평가한 자각증상</p> <p><안전성> 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군에서 3.03%(5/165명, 6건), 대조군에서 7.32% (12/164명, 14 건)였음. 이중 약물이상반응(ADR)은 대조군에서만 발생하였으며 그 비율이 2.44% (4/164명 4건)였음. 중대한 이상반응(SAE)은 시험군에서만 발생하였고 '기타 의학적으로 중요한 상황에 해당하였으며 그 비율은 0.61% (1/165명, 1건)였음. 한편 중대한 약물</p>		DW1903	DW1903-R1	PPS (주분석)	61.90%(91/147명)	59.60%(90/151명)		군간 차이(95% 양측 신뢰구간) 2.30%[-8.78, 13.39]	
	DW1903	DW1903-R1												
PPS (주분석)	61.90%(91/147명)	59.60%(90/151명)												
	군간 차이(95% 양측 신뢰구간) 2.30%[-8.78, 13.39]													

단계	시험 (번호)	시험 목적	대상 인자	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								이상반응(SADR), 중도 탈락의 원인이 된 이상반응은 모든 군에서 발생하지 않았음(모든 p>0.05).

[DW1903-301]

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 332명(시험군 166명, 대조군 166명)의 시험대상자 중 임상시험용 의약품 미투여의 사유로 3명이 제외되어 safety set에 총 329명(시험군 165명, 대조군 164명)이 포함되었다. FAS에는 safety set 시험대상자 중 투여 후 17 일 이내 미란 점수 미측정의 사유로 10명(시험군 6명, 대조군 4명)이 제외되어 총 319명(시험군 159명, 대조군 160명)이 포함되었다. PPS에는 FAS시험대상자 중 중도탈락 5명 2주(+3일)시점의 미란 점수 미측정 7명, 선정 제외기준 위반 12명, 병용금지약물 투여 3명, 투여 순응도 위반 2명이 제외되어 총 298명(시험군 147명, 대조군 151명)이 포함되었다.
- 무작위 배정된 332명 시험군 166명, 대조군 166명의 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초정보를 투여군 별로 분석한 결과, 인구학적 정보 및 기초정보 중 시험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(모든 p>0.05).

② 1차 유효성 결과

- 베이스라인 대비 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 위점막 미란의 유효율(미란 점수가 투여 전 대비 50% 이상 개선된 시험대상자를 유효로 정의)을 평가함.
- 유효성 평가 주분석군인 PPS 분석 결과, 베이스라인 대비 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 위점막 미란의 유효율은 시험군이 61.90%(91/147명), 대조군이 59.60%(90/151명)였다. 시험군과 대조군 간 미란 유효율의 차이 시험군 대조군 양측 95% 신뢰구간은 2.30%[-8.78, 13.39]로 양측 95%신뢰구간의 하한(-8.78)이 비열등성 한계인 14%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증 하였다. 또한 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.6841). FAS 분석군에서도 동일한 경향을 보였음

	DW1903	DW1903-R1
PPS (주분석)	61.90% (91/147명)	59.60% (90/151명)
	군간 차이(95% 양측 신뢰구간) 2.30%[-8.78, 13.39]	

*비열등성 한계: 하한 - 14% 이상

③ 안전성 결과

- 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군에서 3.03% (5/165명, 6건), 대조군에서 7.32% (12/164명, 14건)였음. 이 중 약물이상반응은 대조군에서만 발생하였으며 그 비율이 2.44% (4/164명, 4건)였다. 중대한 이상반응은 시험군에서만 발생하였고 기타 의학적으로 중요한 상황에 해당하였으며 그 비율은 0.61% (1/165명, 1건)였음. 한편 중대한 약물이상반응(SADR), 중도 탈락의 원인이 된 이상반응은 모든 군에서 발생하지 않았음(모든 p>0.05).
- 이상반응은 시험군에서는 임상검사가 0.61% (1/165명 2건) 대조군에서는 각종 위장관 장애가 3.05% (5/164, 6건)로 가장 많이 발생함. 시험군에서는 발열, 아스파르트산 아미노 전이효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증

가, 불면, B 세포 림프종, 두드러기가 각각 1 건 발생하였음. 대조군에서는 설사가 3건으로 가장 많았음. 약물 이상반응은 대조군에서만 발생하였고 각종 신경계 장애의 두통 및 어지러움과 각종 위장관 장애의 변비 및 설사가 각각 1건씩 보고 되었음.

- 중대한 이상반응은 시험군에서만 발생하였고 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 낭종 및 용종 포함 의 B 세포 림프종이 1건 보고 되었음. 이는 해당 시험대상자의 병존질환으로, 시험자는 임상시험용 의약품과의 인과관계를 관련성이 없음으로 판단함. 이상반응을 중증도에 따라 분류하였을 때 B-세포 림프종만 중등증이었으며, 그 외의 이상반응은 모두 경증이었음.

Table 12.2.1 이상반응 요약 - Safety Set

	DW1903 (N=165)		DW1903-R1 (N=164)		합계 (N=329)		p-value ^[1]
	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]	
이상반응(TEAE)	5 (3.03)	[6]	12 (7.32)	[14]	17 (5.17)	[20]	0.0872
약물이상반응(ADR)	0	[0]	4 (2.44)	[4]	4 (1.22)	[4]	0.0606
중대한 이상반응(SAE)	1 (0.61)	[1]	0	[0]	1 (0.30)	[1]	1.0000
사망	0	[0]	0	[0]	0	[0]	
생명에 대한 위험	0	[0]	0	[0]	0	[0]	
입원 또는 입원 기간 연장	0	[0]	0	[0]	0	[0]	
영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하	0	[0]	0	[0]	0	[0]	
태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우	0	[0]	0	[0]	0	[0]	
기타 의학적으로 중요한 상황	1 (0.61)	[1]	0	[0]	1 (0.30)	[1]	
중대한 약물이상반응(SADR)	0	[0]	0	[0]	0	[0]	NA
중도 탈락의 원인이 된 이상반응	0	[0]	0	[0]	0	[0]	NA

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, ADR=Adverse Drug Reaction, SAE=Serious Adverse Event, SADR=Serious Adverse Drug Reaction, NA=Not Applicable.

약물이상반응(ADR): 임상시험용 의약품과의 인과관계가 '관련성이 명백함(Definitely related)', '관련성이 많음(Probably related)', '관련성이 의심됨(Possibly related)', '평가 불가능(Unassessible/Unclassifiable)'인 경우. 한 명의 시험대상자에서 여러 건의 이상반응이 수집될 수 있음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PPS군에서에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 위점막 미란의 유효율을 평가한 결과, 두 군간 차이의 95% 양측 신뢰구간의 하한치는 각각 -8.78%로 두 분석군 모두 비열등성 허용범위인 -14%보다 큰 결과를 나타내었고, 급성위염 및 만성위염의 위점막병변(미란, 출혈, 발적, 부종 치료) 증상

관련한 이차평가변수 모두 두 군이 유사한 수준으로, 통계적으로 유의한 차이는 없었음. DW1903은 급성위염 및 만성위염 환자에서의 치료효과는 파모티딘 대비 비열등성 입증을 통해 유효성이 확인되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률에 통계적으로 유의미한 차이가 없고 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이할 만한 사항은 없었음. 보고된 대부분의 이상반응은 시험군과 활성대조약의 주성분인 esomeprazole과 famotidine의 기허가된 의약품에서 각각 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험에 관한 자료로서 목표적응증(급성위염 및 만성위염) 기허가품목인 파모티딘과 비열등성을 비교한 3상 임상시험 및 약동학적/약력학적 분석 1상 임상시험, 총 2건을 제출함.
- 건강한 지원자에서 시험약(에스오메프라졸 10mg) 및 대조약(파모티딘, 에스오메프라졸 20mg)을 단회 및 반복 투여 시 약동학적/약력학적 평가에 대한 임상약리시험 1편은 일차적으로 항정상상태(steady state, 5일 반복 투여시)에서 약동학적/약력학적 평가에 초점을 맞추어 평가함
 - 시험약과 에스오메프라졸 20mg에 대해서 약동학적 평가 결과, 반복투여시 곡선하면적에서 차이를 나타내어 체내 노출정도가 차이나는 경향을 보였으며 이는 주성분 함량에 따른 청소율이 달라 발생한 것으로 추정하였음.
 - 약력학 평가변수인 pH4이상 유지하는 시간은 파모티딘 대비 유사하게 평가되었음.
- 3상 임상시험에서 시험약(에스오메프라졸 10mg)과 대조약(파모티딘)의 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 2주 시점의 상부위장관내시경 검사 상 위점막 유효율에 대하여 시험군(DW1903)과 대조군(파모티딘)간 비

교를 실시한 결과 미란 유효율의 차이[양측 95% 신뢰구간]는 2.30% [-8.78, 13.39]로 양측 95% 신뢰구간의 하한(-8.78)이 비열등성 한계인 -14%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음.

- 이상사례 빈도수는 대조약이 더 많이 발생하였고, 주로 시험군에서 임상검사 이상, 대조군에서는 위장관 장애(설사)가 나타남. 약물이상반응(ADR)은 대조군에서만 발생하였으며, 두통 및 어지러움, 위장관장애가 보고됨, 중대한 이상반응(SAE)은 시험군에서 1건 보고되었으나 해당 시험대상자의 병존질환으로 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성이 없다고 판단함. 또한 사망 및 중대한 이상반응이 없으며, 혈액, 활력징후, 심전도에서도 이상소견이 관찰되지 않았으므로, 전반적인 안전성 및 내약성은 양호할 것으로 예측됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(에스원엠프정20밀리그램)과의 허가사항 비교표 제출

구분	신청품목	기허가품목
제품명	에스원엠프정10밀리그램	에스원엠프정20밀리그램
분류	전문	전문
효능·효과	급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선	<ol style="list-style-type: none"> 1. 위식도 역류질환(GERD) <ul style="list-style-type: none"> - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법 - 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 2. 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법 <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> - 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

<p>용법 · 용량</p>	<p>이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다.</p> <p>성인: 1회 1정, 1일 1회 경구 투여한다.</p> <p>12세 미만의 소아 : 이 약을 12세 미만의 소아에 투여한 경험은 없다.</p> <p>신기능장애 : 용량을 조절할 필요는 없다. 중증의 신부전환자에 투여한 예가 많지 않기 때문에 신중히 투여해야 한다.</p> <p>간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자는 신중히 투여해야 한다.</p> <p>고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다</p>	<p>이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 위식도 역류성 질환(GERD).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> · 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. <p>2) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법 이 약 20 mg을 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg과 병용하여 1일 2회, 7일간 투여한다.</p> <p>3) 비스테로이드소염진통제(COX-2 비선택성, 선택성)투여와 관련된 상부 위장관 증상(통증, 불편감, 작열감) 치료의 단기요법</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1일 1회, 1회 20 mg. 4주후에도 증상이 조절이 되지 않을 경우 추가진료가 필요하다. 4주를 초과하는 임상시험은 실시되지 않았다. <p>4) 지속적인 비스테로이드소염진통제 투여가 필요한 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤양의 치료 : 1일 1회, 1회 20 mg. 치료기간은 4~8주이다. - 비스테로이드소염진통제 투여와 관련된 위궤
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>양 및 십이지장궤양의 예방 : 1일 1회, 1회 20 mg.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>2. 12세 이상의 청소년</p> <p>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.</p> <p>3. 12세 미만의 소아 : 이 약을 12세 미만의 소아에 투여한 경험은 없다.</p> <p>4. 신기능장애 : 용량을 조절할 필요는 없다. 중증의 신부전환자에 투여한 예가 많지 않기 때문에 신중히 투여해야 한다.</p> <p>5. 간기능장애 : 경증-중등도의 간장애 환자에서</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안 된다.</p> <p>6. 고려자 : 용량을 조절할 필요가 없다.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	허가일	2021.11.18.
제품명	에스원앰프정10밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	에스원앰프정 위해 성 관리 계획(Ver 1.1, 2021.9.28)
주성분 및 함량	1정(62.0밀리그램) 중 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 11.15mg(에스오메프라졸로서 10밀리그램)		
효능·효과	급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 무과립구증 • 과민 반응 • 저마그네슘 혈증 • 우울증 • 간 장애 • 중증피부반응 • 간질성 신장염 • 골절(고관절, 손목 또는 척추) • 위장 감염 • 비타민B12결핍 	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사(사용성적조사)	• 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 폐렴 	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사(사용성적조사)	• 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> • 임신/수유 중인 여성 • 신 기능 장애 	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사(사용성적조사)	• 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)