

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020.09.29.	접수번호	20200007933
신청구분	자료제출의약품(■ 허가 □ 변경)		
신청인 (회사명)	(주)유영제약		
제품명	유스메졸디아알서방캡슐20밀리그램(에스오메프라졸마그네슘이수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에스오메프라졸마그네슘이수화물		
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	1캡슐(289.29 밀리그램) 중 에스오메프라졸마그네슘이수화물 21.7밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법	
	용법용량	<p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>이 약은 물 등의 액체와 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안된다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>캡슐제를 삼키지 못하는 환자들은 캡슐을 열어 내용물을 비탄산수에 넣고 즉시 위장관 튜브를 이용하여 투여할 수 있다. 이 경우 내용물이 녹거나 봉해된 것을 투여해서는 안 된다. 이 때 내용물이 통과 가능하도록 선택한 주사기와 튜브에 대한 적합성을 주의 깊게 검사하는 것이 중요하다.</p> <p>위장관 튜브를 이용한 투여방법은 다음과 같다.</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 적합한 주사기에 캡슐을 열어 내용물을 넣고 약 25 mL의 물과 약 5 mL의 공기로 주사기 안을 채운다. 일부 튜브의 경우 봉해된 알갱이가 튜브를 막지 않도록 하기 위해 50 mL의 물이 내용물 봉해에 필요한 경우도 있다. ② 즉시 약 15초 동안 주사기를 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 위로 향하도록 올린 상태에서 유지한다.) 	

		<p>⑥ 주사기 끝을 다시 아래로 하여 즉시 5 ~ 10 mL을 튜브에 주입한다. 주사기 안의 약물 투여가 끝날 때까지 이 과정을 반복한다.</p> <p>⑦ 주사기 안에 침전물이 남아 있을 때에는 주사기에 물을 넣고 ⑤를 반복한다.</p> <p>1. 성인</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. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20 mg</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.</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 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안된다.</p> <p>6. 고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2021.02.24.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당사항 없음		
허가부서	허가총괄담당관	허가 담당자	이지영 주무관, 김병삼 사무관, 이수정 과장
심사부서	중앙항생약품과(안유) 첨단의약품품질심사과(기시) 의약품안전평가과(RMP) 사전상담과(임상통계)	심사 담당자	안충열 주무관, 최경숙 연구관, 김영림 과장 이성원 심사관, 송영미 연구관, 오일웅 과장 김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 정지원 심사관, 최영주 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

- | |
|--|
| <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 |
|--|

○ 용법·용량

<p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 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.</p>

<p>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.</p>
--

1. 성인

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 위식도 역류성 질환(GERD).<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 |
|---|

2. 12세 이상의 청소년

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 위식도 역류성 질환(GERD)<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. |
|---|

<ol style="list-style-type: none">3. 12세 미만의 소아 : 이 약을 12세 미만의 소아에 투여한 경험은 없다.
--

<ol style="list-style-type: none">4. 신기능장애: 용량을 조절할 필요는 없다. 중증의 신부전환자에 투여한 예가 많지 않기 때문에 신중히 투여해야 한다.
--

<ol style="list-style-type: none">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) 아타자나비르 및 넬피나비르를 투여 중인 환자(상호작용항 참조)
- 3) 수유부
- 4) 락피비린 함유제제를 투여중인 환자 (상호작용항 참조)

2. 이상반응

- 1) 미란성 위식도역류염(ERD) 환자 234명을 대상으로 이 약과 대조약(에스오메프라졸 장용정40mg)간 안전성·유효성을 비교한 치료적확증 임상시험 결과, 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 관찰되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자에서 9.32%(11/118명), 대조약에서 4.31%(5/116명)의 약물이상반응이 보고되었으며, 아래 표1과 같다.

표1. 이 약의 임상시험(YYPCT_YYD601_P3)에서 보고된 약물이상반응

기관계	이 약 40mg (N=118)	대조약 (N=116)
	환자수 (%)	환자수 (%)
위장관 장애		
설사	1 (0.85)	2 (1.72)
소화 불량	1 (0.85)	1 (0.86)
복부 팽창	0 (0.00)	1 (0.86)
복통	0 (0.00)	1 (0.86)
상복부통증	0 (0.00)	1 (0.86)
오심	1 (0.85)	0 (0.00)
위 궤양	1 (0.85)	0 (0.00)
신경계 장애		
두통	2 (1.69)	0 (0.00)
어지러움	1 (0.85)	0 (0.00)
졸림	0 (0.00)	1 (0.86)
임상 검사		
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	2 (1.69)	0 (0.00)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	2 (1.69)	0 (0.00)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	2 (1.69)	0 (0.00)
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	1 (0.85)	0 (0.00)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	1 (0.85)	0 (0.00)
근골격 및 결합조직 장애		
관절 탈구	1 (0.85)	0 (0.00)
인대 염좌	0 (0.00)	1 (0.86)
관절통	1 (0.85)	0 (0.00)
감염 및 기생충 감염		
인플루엔자	1 (0.85)	0 (0.00)
피부 및 피하 조직 장애		
두드러기	1 (0.85)	0 (0.00)

2) 아래에 명시된 정보는 에스오메프라졸 장용정에 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 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), 독성표피괴사증후군(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)

○ 이외에 다음의 이상반응이 1 % 미만의 발생률로 에스오메프라졸 성분과 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, 직

장장애, 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: 위저선 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 취해야 한다.

3. 일반적 주의

- 1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 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 증가할 수 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 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, 이뇨제)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 치료기간으로 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 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 에스오메프라졸 30 mg의 병용투여로 디아제팜의 청소율이 45 % 감소되었다. 간질환자에

게 페니토인과 에스오메프라졸 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 τ 를 각각 15 % 및 41 % 증가시켰다.

임상시험에서 와르파린을 투여하고 있는 환자에게 에스오메프라졸 40 mg을 병용 투여하였을 때 응고 시간은 정상 범위에 포함되었다. 그러나 시판 후 조사에서 두 약물을 병용 투여하는 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 τ 를 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 넬피나비르와 같은 항바이러스 제제에서는 오메프라졸과 병용 투여시 혈청수치 감소가 보고되었으며 병용 투여는 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 안 된다.

8) 건강한 지원자에게 시사프리드와 에스오메프라졸 40mg을 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 에스오메프라졸과 시사프리드의 병용투여에 의해 더 이상 QTc 간격이 연장되지는 않았다.

- 9) 에스오메프라졸과 아목시실린 또는 퀴니딘의 약물동력학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 10) 에스오메프라졸과 나프록센 또는 로페콕시브의 병용 투여를 단기간 평가한 시험에 의하면 임상적으로 연관 있는 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 클로피도그렐은 병용투여하지 않도록 한다.
- 12) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토티렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토티렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프억제제를 병용하는 경우 메토티렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토티렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토티렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토티렉세이트와 프로톤 펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다(일반적 주의사항 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 시판후 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 일시적이

다. 에스오메프라졸80 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) 임상시험 정보

미란성 위식도역류염(ERD)을 경험하고 있는 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 다기관, 비열등 임상 3상 시험을 수행하였다. 이 약40 mg 또는 에스오메프라졸 장용정 40 mg을 8주간 투여하며, 각 군의 투여 전/후 내시경 검사를 통해 ‘LA 분류법’을 평가하여 이 약 40 mg이 에스오메프라졸 장용정 40 mg에 비해 치료용량으로써의 비열등함을 확인하고자 하였다.

본 임상시험기간 동안 보고된 1차 유효성 평가 결과, 시험군 및 대조군의 임상시험용의약품 투여 8주 이내 누적 완치율의 95% 양측 신뢰구간의 하한치가 -8.87%로 비열등성 한계인 -10%를 상회하므로 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 에스오메프라졸마그네슘이수화물
- DMF 등록번호 : 20101230-127-H-10-04
- 제조소 명칭 및 소재지 : Cipla Limited, Virgonagar Post, Old Madras Road, Bangalore-560 049, India.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 4년
- (위해성관리계획) v1.0

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 개량신약 (의약품의 품목허가 신고 심사 규정 별표1. 제1부 전문의약품 II. 자료제

출의약품 7. 새로운 제형)

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	2020.09.29.	2020.10.06.	2020.10.06.	2020.10.06.	2020.10.07.
보완요청 일자	2020.12.04.	2020.11.26.	2020.12.02.	2020.12.02.	2020.11.24.
보완접수 일자	2021.01.22.	2021.01.22.	2021.01.22.	2021.01.27.	2021.01.22.
최종처리 일자	2021.02.24.	2021.01.28.	2021.02.04.	2021.02.08.	2021.02.03.

[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) 제25조제1항제4호,

[별표1] 제1부 전문의약품의 종류 및 제출자료의 범위 II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																								비고										
		2								3				4				5			6		7	8												
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바																	
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	가	나	다												
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	X	△	△	○	○	○	○	△	○	○	○	○	X	X	X	X	X	△	X	X	X	X	△	△	X	○	○	주8
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○	X	○	○	
면제사유																																				

○ 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) 가속시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 제형은 서로 다른 방출패턴을 갖는 2종류의 펠렛이 1캡슐에 충전되어 2번의 방출 Peak를 확인할 수 있는 Dual release 제형에 해당
 - * 기허가 넥시움정(장용정)과는 상이한 용출 기준 및 약동학적 특성(T_{max} 지연, C_{max} 감소)을 보임
- 미관성 위식도 역류질환 환자를 대상으로 실시한 치료적 확증 임상시험에서 신청 품목은 대조약(넥시움) 대비 내시경 소견 상 치유율에서 비열등성을 입증하였고, 안전성에서도 특이사항이 관찰되지 않아 내약성은 양호한 것으로 판단됨
- 일부 사용상의 주의사항(급기, 이상반응 등) 시정

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 유스메졸디알서방캡슐20밀리그램/유스메졸디알서방캡슐40밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 프로톤펌프억제제
- 신청 효능효과:
 1. 위식도 역류질환(GERD)
 - 미란성 역류식도염의 치료
 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법

1.2. 기원 및 개발경위

- YYD601은 방출양상이 다른 두 가지 펠렛을 함유한 캡슐제형으로 위 내 산성환경에서 약물이 분해되어 소실되지 않도록 펠렛 외곽층이 장용성 피막으로 코팅되어 있으며, 소장에서 시간 간격을 두고 약물이 방출되도록 설계되어 약물의 혈중유효농도를 장시간 유지시킬 수 있도록 개발되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다. 위식도역류질환의 전형적인 증상은 가슴쓰림이나 산역류이다. 위식도역류질환 환자는 흉통, 만성기침, 쓴 목소리, 천식, 목이물감 등 비전형적 증상을 나타내기도 한다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 양성자펌프억제제, 히스타민수용체길항제 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 프로톤펌프 억제제 계열의 약물 장기사용 시 저마그네슘혈증, 고철 위험성 증가 사례 보고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험승인 이력

구분	접수번호 / 승인일	제목
최초	20170144573 2017.9.18.	[YYPCT_YYD601_1상] 건강한 성인 남성 지원자에서 YYD601 경구투여 시 약동·약력학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 공개, 평행설계 임상시험(제1상)
추가	20180316558 2019.4.9	[YYPCT_YYD601_P1(2), 1상] 건강한 성인 남성 지원자에서 YYD601 20mg 경구투여 시 약동·약력학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 공개, 평행설계 임상시험(제1상)
추가	20180297364 2019.2.1.	[YYPCT_YYD601_P3] 미란성 위식도역류염(GERD)을 경험하고 있는 환자에서 YYD601의 유효성 및

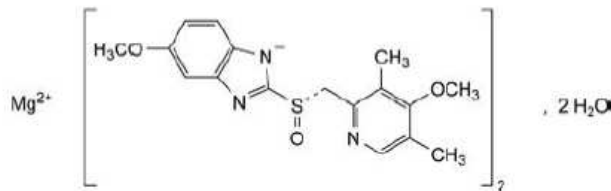
		안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 다기관, 비열등 임상시험(제3상)
추가	20190008404 2019.4.11.	[YYPCT_YYD601_P3(2)] 비-미란성 위식도역류염(NERD)을 경험하고 있는 환자에서 YYD601의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 임상 시험(제 3상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에스오메프라졸마그네슘이수화물
- 일반명 : Di-[(S)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulphonyl]bensimidazole] magnesium dihydrate
- 분자식 : $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$ (MW 749.2)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 에스오메프라졸마그네슘이수화물 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매 <input type="checkbox"/> 중금속 ■ 기타(이성질체)) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 (마그네슘 함량, XRPD, 입도) ■ 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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(잔류용매)) <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

- 봉해/용출시험 질량(용량)편차/제제균일성시험 입도시험/입자도시험
 금속성이물시험 단위분무량시험/단위분무당함량시험
 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
 알코올수시험 엔도독신/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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PTP 포장 (Alu-Alu)	기준 내 적합함
중간조건시험	30°C/65% RH		
가속시험	40°C/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 30개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 30개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 개 흡수배설에 관한 자료 제출(대조약: 넥시움정 20mg(한국아스트라제네카))

시험 제목	YYD-601의 HPD(Heidenhain Pouch Dog) 모델을 이용한 위산억제시험 (시험번호: 16-KE-004)
시험목적	대조약과 시험을 비글견에 동일 용량(에소메프라졸로서 20mg) 경구투여후 두 제품간의 약물동태를 비교평가하기 위함
시험물질	G1: Esomeprazole 20 mg 투여군 G2: Esomeprazole 20 mg 투여군 G3: Esomeprazole 20 mg 투여군
대조물질	G4: Nexium 20 mg 투여군
시험동물	Beagle dog 4마리
시험방법	<ul style="list-style-type: none"> • 투여횟수 및 투여기간 G1 (IR 10 mg+DR 10 mg) 및 G4 (넥시움®정 20 mg)의 경우, 1 회/일, 7 일, 초회 histamine 투여 후 24 시간째에 시험물질을 투여 G2 (IR 5 mg, IR 15 mg) 및 G3 (IR 10 mg, IR 10 mg)의 경우, 2 회/일, 7 일, 초회 histamine 투여 후 24 시간째에 투여한 뒤, 초회 투여 후 4 시간째에 시험물질을 투여 • 위액의 채취 각 histamine 투여 후 90 분 동안 위액을 채취 *위액의 적정은 시험물질 투여 전 24 시간째에 측정된 acidity output 값을 기준 (100 %)으로 각 시간대 (시험물질 투여 후 1.5, 5.5, 8, 10, 12, 14 및 16 시간째) 적정값의 상대수치 (%)로 나타내어 평가 • 채혈 시험물질 투여개시일 (Day 1) 및 마지막 시험물질 투여일 (Day 7) 의 초회 시험물질 투여 (0 h)를 기준으로 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 14 시간 (총 14 회/일)
시험결과	<ul style="list-style-type: none"> • 위산분비 결과 G2 투여군 및 G3 투여군에서 G1 및 대조약물 (G4) 투여군 대비 낮은 수준의 acidity output 값을 보였고, G1은 대조약물 (G2) 투여군과 유사한 수준을 나타냄 AUCacid값에 대한 통계학적 분석 결과, 시험물질 투여개시일 및 시험물질 투여 후 7 일째 모두에서 G2 투여군 및 G3 투여군의 AUCacid 수준은 G1 투여군 및 대조약물 (G4) 투여군 대비 통계학 적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났음 • 약동학

AVERAGE	
<p>시험자 결론</p>	<p>1) 위액 적정 결과, G2 투여군 및 G3 투여군에서 G1 투여군 및 G4 (Nexium 20 mg) 투여군 대비 낮은 수준의 acidity output 값을 보였고, G1 투여군은 대조약물 투여군과 유사한 수준을 나타내었으며, 이러한 경향은 적정값을 이용한 AUCacid 산출 결과에서도 유사하게 관찰되었다. 특히, 산출된 AUCacid 값에 대한 통계학적 분석 결과, 시험물질 투여개시일 및 시험물질 투여 후 7 일째 모두에서 G2 투여군 및 G3 투여군의 AUCacid 수준은 G1 투여군 및 G4 (Nexium 20 mg) 투여군 대비 통계학적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다.</p> <p>2) 약동학적 평가지표 (Cmax, AUC)는 모든 시험물질에서 초회투여 (DAY 1)에 비해 반복투여 (DAY 7)의 경우에 Cmax, AUC값이 커지는 경향이 있었으며 위산억제효과도 커지는 결과를 보여주었다. 아울러, 시험물질의 방출특성에 따라 투여간격을 조절한 시험동물 군에서 (G2 및 G3), Cmax 값이 대조군 보다 상대적으로 낮음에도 불구하고 대조군 보다 우수한 위산억제효과를 나타내어, 동 용량으로 약물의 방출을 조절하여 약물의 혈중유지시간을 늘릴 경우 보다 효과적으로 위산 분비가 억제되는 것을 확인하였다.</p> <p>결론적으로 본 시험조건하에서 HPD 모델에 시험물질 G2 및 G3)을 투여하였을 때, 위산의 적정값 및 AUCacid의 감소를 유도하였고, 대조약물 대비 낮은 수준의 AUCacid를 보여 대조군 보다 우수한 효력을 갖는 것으로 판단된다.</p>

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 비글견에서 위산 분비 억제는 Cmax 수치보다는 혈중 농도 유지 시간이 더 영향을 받는 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 수행 임상시험으로, GCP 지정 기관에서 실시하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 3건 : 1상 2건, 3상 1건

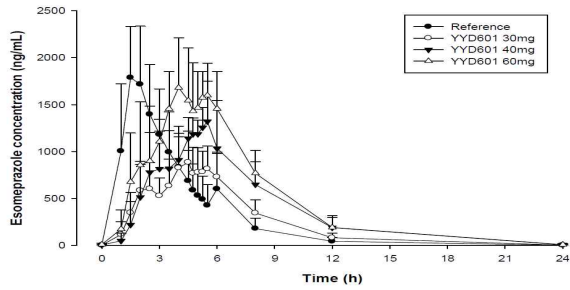
6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상 환자	투여 용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과																																																																																															
1상	YYPC T_TTH 601_P1	-무작위배정, 공개, 평행설계 -건강한 남성 지원자 30명 -YYD601 30, 40, 60mg 또는 넥시움정 40mg					<p>[약동학] <단회투여 공복/식후 비교> Table 1.5 Comparison of pharmacokinetic parameters [single dose]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">Geometric mean</th> <th rowspan="2">point estimate</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>Fed</th> <th>Fasting</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">YYD601 30mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>C_{max}</td> <td>544.98</td> <td>662.70</td> <td>0.8224</td> <td>0.5771 - 1.1718</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{last}</td> <td>2501.04</td> <td>2961.77</td> <td>0.8444</td> <td>0.6901 - 1.0333</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">YYD601 40mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>C_{max}</td> <td>469.12</td> <td>1221.16</td> <td>0.3842</td> <td>0.2176 - 0.6781</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{last}</td> <td>2622.57</td> <td>4920.53</td> <td>0.5330</td> <td>0.3063 - 0.9274</td> </tr> <tr> <td>YYD601 60mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>C_{max}</td> <td>1138.75</td> <td>1595.90</td> <td>0.7136</td> <td>0.4841 - 1.0518</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>AUC_{last}</td> <td>7071.23</td> <td>7500.81</td> <td>0.9427</td> <td>0.8141 - 1.091</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysis set: Pharmacokinetic analysis set (fed)</p> <p><반복투여 공복/식후 비교> Table 1.6 Comparison of pharmacokinetic parameters [multiple dose]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">Geometric mean</th> <th rowspan="2">point estimate</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>Fed</th> <th>Fasting</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">YYD601 30mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>$C_{max,ss}$</td> <td>655.27</td> <td>1047.79</td> <td>0.6254</td> <td>0.4477 - 0.8737</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{τ}</td> <td>3768.72</td> <td>5492.10</td> <td>0.6862</td> <td>0.5257 - 0.8957</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">YYD601 40mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>$C_{max,ss}$</td> <td>877.20</td> <td>1470.53</td> <td>0.5965</td> <td>0.4535 - 0.7847</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{τ}</td> <td>5720.49</td> <td>8578.27</td> <td>0.6669</td> <td>0.5807 - 0.7658</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">YYD601 60mg</td> <td>Fed / Fasting</td> <td>$C_{max,ss}$</td> <td>1169.83</td> <td>1961.06</td> <td>0.5965</td> <td>0.4747 - 0.8158</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{τ}</td> <td>7724.50</td> <td>11715.55</td> <td>0.6593</td> <td>0.5221 - 0.9208</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysis set: Pharmacokinetic analysis set (fed)</p>	Pharmacokinetic parameter		Geometric mean		point estimate	90% CI	Fed	Fasting	YYD601 30mg	Fed / Fasting	C_{max}	544.98	662.70	0.8224	0.5771 - 1.1718		AUC_{last}	2501.04	2961.77	0.8444	0.6901 - 1.0333	YYD601 40mg	Fed / Fasting	C_{max}	469.12	1221.16	0.3842	0.2176 - 0.6781		AUC_{last}	2622.57	4920.53	0.5330	0.3063 - 0.9274	YYD601 60mg	Fed / Fasting	C_{max}	1138.75	1595.90	0.7136	0.4841 - 1.0518			AUC_{last}	7071.23	7500.81	0.9427	0.8141 - 1.091	Pharmacokinetic parameter		Geometric mean		point estimate	90% CI	Fed	Fasting	YYD601 30mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	655.27	1047.79	0.6254	0.4477 - 0.8737		AUC_{τ}	3768.72	5492.10	0.6862	0.5257 - 0.8957	YYD601 40mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	877.20	1470.53	0.5965	0.4535 - 0.7847		AUC_{τ}	5720.49	8578.27	0.6669	0.5807 - 0.7658	YYD601 60mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	1169.83	1961.06	0.5965	0.4747 - 0.8158		AUC_{τ}	7724.50	11715.55	0.6593	0.5221 - 0.9208	
Pharmacokinetic parameter		Geometric mean		point estimate	90% CI																																																																																																		
		Fed	Fasting																																																																																																				
YYD601 30mg	Fed / Fasting	C_{max}	544.98	662.70	0.8224	0.5771 - 1.1718																																																																																																	
		AUC_{last}	2501.04	2961.77	0.8444	0.6901 - 1.0333																																																																																																	
YYD601 40mg	Fed / Fasting	C_{max}	469.12	1221.16	0.3842	0.2176 - 0.6781																																																																																																	
		AUC_{last}	2622.57	4920.53	0.5330	0.3063 - 0.9274																																																																																																	
YYD601 60mg	Fed / Fasting	C_{max}	1138.75	1595.90	0.7136	0.4841 - 1.0518																																																																																																	
		AUC_{last}	7071.23	7500.81	0.9427	0.8141 - 1.091																																																																																																	
Pharmacokinetic parameter		Geometric mean		point estimate	90% CI																																																																																																		
		Fed	Fasting																																																																																																				
YYD601 30mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	655.27	1047.79	0.6254	0.4477 - 0.8737																																																																																																	
		AUC_{τ}	3768.72	5492.10	0.6862	0.5257 - 0.8957																																																																																																	
YYD601 40mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	877.20	1470.53	0.5965	0.4535 - 0.7847																																																																																																	
		AUC_{τ}	5720.49	8578.27	0.6669	0.5807 - 0.7658																																																																																																	
YYD601 60mg	Fed / Fasting	$C_{max,ss}$	1169.83	1961.06	0.5965	0.4747 - 0.8158																																																																																																	
		AUC_{τ}	7724.50	11715.55	0.6593	0.5221 - 0.9208																																																																																																	

반복투여시 Cmax 및 AUCt가 공복대비 식후 투여 시 약 60% 수준으로 감소



<단회투여 시험약/대조약 (40mg) 비교(공복)>

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		point estimate	90% CI	
	YYD601	R ¹⁾			
YYD601 40mg / R	C _{max} /dose	30.53	37.79	0.8078	0.6020 - 1.0840
	AUC _{last} /dose	123.01	104.59	1.1761	0.7320 - 1.8897

<단회투여 시험약/대조약 (40mg) 비교(식후)>

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		point estimate	90% CI	
	YYD601	R ¹⁾			
YYD601 40mg / R	C _{max} /dose	11.73	23.20	0.5056	0.2189 - 1.1679
	AUC _{last} /dose	65.56	76.73	0.8545	0.3269 - 2.2339

<반복투여 시험약/대조약 (40mg) 비교(공복)>

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		point estimate	90% CI	
	YYD601	R ¹⁾			
YYD601 40mg / R	C _{max,ss} /dose	36.76	49.90	0.7367	0.5965 - 0.9099
	AUC _t /dose	214.46	174.69	1.2277	0.9984 - 1.5096

<반복투여 시험약/대조약 (40mg) 비교(식후)>

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		point estimate	90% CI	
	YYD601	R ¹⁾			
YYD601 40mg / R	C _{max,ss} /dose	21.93	32.47	0.6754	0.4669 - 0.9771
	AUC _t /dose	143.01	141.01	1.0142	0.7444 - 1.3818

[약력학]

1. pH

<공복 투여 후 24시간 동안 pH >4 유지시간 비율>

Maintenance time rate gastric pH > 4 (24h)	Reference* (N=5)	YYD601 30mg (N=8)	YYD601 40mg (N=8)	YYD601 60mg (N=7)
Baseline (-1d)	10.208 ± 4.291	5.570 ± 4.182	11.927 ± 10.482	8.251 ± 6.888
After administration (5d)	75.071 ± 9.436	70.532 ± 11.030	74.977 ± 6.011	74.705 ± 15.574
p-value ¹⁾	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Change from baseline p-value ²⁾	64.863 ± 10.055	64.962 ± 11.628	63.050 ± 10.676	66.454 ± 15.624
	-	0.9878	0.7666	0.8465

<식후 투여 후 24시간 동안 pH >4 유지시간 비율>

Maintenance time rate gastric pH > 4 (24h)	Reference* (N=5)	YYD601 30mg (N=8)	YYD601 40mg (N=8)	YYD601 60mg (N=6)
Baseline (11d)	15.065 ± 6.238	6.611 ± 4.933	18.927 ± 12.443	6.470 ± 3.872
After administration (16d)	80.203 ± 12.956	68.972 ± 7.143	77.689 ± 12.606	75.702 ± 13.658
p-value ¹⁾	0.0001 ¹⁾	<0.0001 ¹⁾	0.0117 ¹⁾	0.0277 ¹⁾
Change from baseline p-value ²⁾	65.138 ± 9.387	62.361 ± 8.345	58.762 ± 15.017	69.232 ± 15.092
	-	0.5884	0.4166	0.5971

대조약과 시험약 40mg과 유사한 pH>4 유지시간 비율이 관찰되었고, 공복/식후 간 유사하였음

[안전성]

-TEAE 는 총 29 중 9명(31.03%, 9/29)에서 총 11건이 발생하였으며, 약물이상반응은 7명(24.14%, 7/29명)에서 9건이 나타났음.
 -11건의 이상반응은 중등증이 1건(bilirubin 증가)으로 나머지 10건은 경증이었으며, 1건을 제외하고 모두 회복되었음
 -YYD601 30mg에서 1건(protein urine present), 40mg은 6건(protein urine present 2건, upper respiratory tract infection 2건, ALT 증가 1건, 두통 1건), 60mg 군에서 2건(변비 1건, 두통 1건)이 관찰되었음
 --본 임상시험에서는 중대한 이상반응(SAEs) 는 발생하지 않았다.

I YYPC -무작위배정, 공개, 교차설계
 상 T_TTH -건강한 성인 지원자 28명
 601_P1 -YYD601 20mg 공복
 (2) -시험약: YYD601 20mg
 -대조약: 넥시움정20mg

[약동학]

①단회 투여

Pharmacokinetic parameters (unit)	YYD601 20mg (n=22)		넥시움정 20mg (n=22)	
	Mean±SD Median (Min – Max)	CV (%)	Mean±SD Median (Min – Max)	CV (%)
AUC _{last} (h*ng/mL)	1930.58±1081.83 1792.23 (517.91 – 3945.52)	56.04	2140.26±1000.36 2038.22 (384.60 – 4661.27)	46.74

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		Geometric mean ratio (90% CI)	Intra-subject CV%
	YYD601 20mg	넥시움정 20mg		
esomeprazole (Test/Reference) AUC _{last} (h*ng/mL)	1617.41	1893.79	0.8541 (0.7231 – 1.0087)	32.84

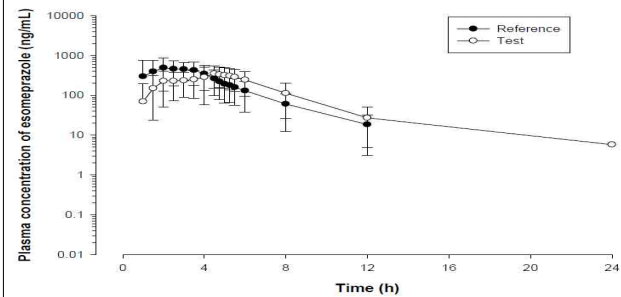
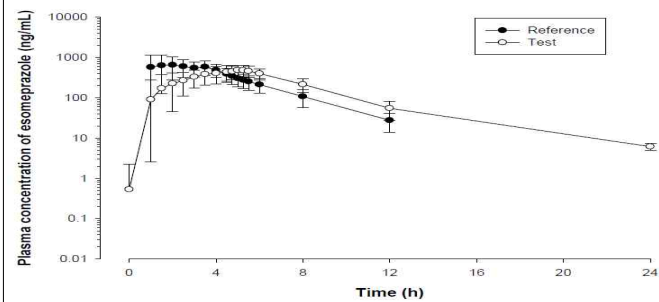


그림 1 Mean plasma concentration of esomeprazole [n=22, single dose]

②반복투여



Pharmacokinetic parameters (unit)	YYD601 20mg (N=22)		넥시움정 20mg (N=22)	
	Mean±SD Median (Min – Max)	CV (%)	Mean±SD Median (Min – Max)	CV (%)
AUC _t (h*ng/mL)	3096.85±887.27 3220.34 (1197.41 – 5045.73)	28.65	3367.14±879.81 3471.78 (1204.39 – 5097.48)	26.13

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean		Geometric mean ratio (90% CI)	Intra-subject CV%
	YYD601 20mg	넥시움정 20mg		
esomeprazole (Test/Reference) AUC _t (h*ng/mL)	2956.89	3234.49	0.9142 (0.8473 – 0.9863)	14.68

								<p>[약력학]</p> <p>- Integrated gastric acidity for 24 hours</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Integrated gastric acidity</th> <th>YYD601 20mg (n=22)</th> <th>넥시움경 20mg (n=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>515.50±169.68</td> <td>512.91±190.36</td> </tr> <tr> <td>After administration</td> <td>120.50±108.21</td> <td>110.60±75.08</td> </tr> <tr> <td>p-value¹⁾</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>%Decrease from baseline</td> <td>76.50±18.24</td> <td>77.75±14.79</td> </tr> <tr> <td>GMR (90% CI)²⁾</td> <td colspan="2">0.9651 (0.8575, 1.0862)</td> </tr> <tr> <td>p-value³⁾</td> <td colspan="2">0.7672</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Comparative Pharmacodynamic analysis [maintenance time rate of gastric pH > 4 for 24 hours]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Maintenance time rate gastric pH > 4 (24h)</th> <th>YYD601 20mg (N=22)</th> <th>넥시움경 20mg (N=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>12.35±10.49</td> <td>8.44±7.69</td> </tr> <tr> <td>After administration</td> <td>61.04±14.37</td> <td>63.49±12.09</td> </tr> <tr> <td>p-value¹⁾</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>48.69±15.30</td> <td>55.05±12.22</td> </tr> <tr> <td>p-value²⁾</td> <td colspan="2">0.0560</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Comparative pharmacodynamic analysis [average pH for 24 hours]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average pH (24h)</th> <th>YYD601 20mg (N=22)</th> <th>넥시움경 20mg (N=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>2.34±0.44</td> <td>2.15±0.40</td> </tr> <tr> <td>After administration</td> <td>4.64±0.69</td> <td>4.65±0.62</td> </tr> <tr> <td>p-value¹⁾</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>2.29±0.63</td> <td>2.50±0.58</td> </tr> <tr> <td>p-value²⁾</td> <td colspan="2">0.1364</td> </tr> </tbody> </table>		Integrated gastric acidity	YYD601 20mg (n=22)	넥시움경 20mg (n=22)	Baseline	515.50±169.68	512.91±190.36	After administration	120.50±108.21	110.60±75.08	p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001	%Decrease from baseline	76.50±18.24	77.75±14.79	GMR (90% CI) ²⁾	0.9651 (0.8575, 1.0862)		p-value ³⁾	0.7672		Maintenance time rate gastric pH > 4 (24h)	YYD601 20mg (N=22)	넥시움경 20mg (N=22)	Baseline	12.35±10.49	8.44±7.69	After administration	61.04±14.37	63.49±12.09	p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001	Change from baseline	48.69±15.30	55.05±12.22	p-value ²⁾	0.0560		Average pH (24h)	YYD601 20mg (N=22)	넥시움경 20mg (N=22)	Baseline	2.34±0.44	2.15±0.40	After administration	4.64±0.69	4.65±0.62	p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001	Change from baseline	2.29±0.63	2.50±0.58	p-value ²⁾	0.1364	
Integrated gastric acidity	YYD601 20mg (n=22)	넥시움경 20mg (n=22)																																																																
Baseline	515.50±169.68	512.91±190.36																																																																
After administration	120.50±108.21	110.60±75.08																																																																
p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001																																																																
%Decrease from baseline	76.50±18.24	77.75±14.79																																																																
GMR (90% CI) ²⁾	0.9651 (0.8575, 1.0862)																																																																	
p-value ³⁾	0.7672																																																																	
Maintenance time rate gastric pH > 4 (24h)	YYD601 20mg (N=22)	넥시움경 20mg (N=22)																																																																
Baseline	12.35±10.49	8.44±7.69																																																																
After administration	61.04±14.37	63.49±12.09																																																																
p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001																																																																
Change from baseline	48.69±15.30	55.05±12.22																																																																
p-value ²⁾	0.0560																																																																	
Average pH (24h)	YYD601 20mg (N=22)	넥시움경 20mg (N=22)																																																																
Baseline	2.34±0.44	2.15±0.40																																																																
After administration	4.64±0.69	4.65±0.62																																																																
p-value ¹⁾	<0.0001	<0.0001																																																																
Change from baseline	2.29±0.63	2.50±0.58																																																																
p-value ²⁾	0.1364																																																																	
Sequenece	대상자 수	1 기			휴약기 (7 일)	2 기																																																												
		-1d	1~5d (투약일)	6d		11d	12~16d (투약일)	17d																																																										
1	14 명	투약 전 24 시간 위 내 산도 검사	시험약 반복 투여	투약 후 24 시간 위 내 산도 검사		투약 전 24 시간 위 내 산도 검사	대조약 반복 투여	투약 후 24 시간 위 내 산도 검사																																																										
2	14 명	대조약 산도 검사	대조약 반복 투여	대조약 산도 검사	시험약 산도 검사	시험약 반복 투여	시험약 산도 검사																																																											
<small> * 시험약: YYD601 20mg 1캡슐, 1일 1회 5일간 반복투여 * 대조약: 넥시움경 20mg 1경, 1일 1회 5일간 반복투여 </small>																																																																		

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
----	----------------------	-----	------	------	----------	-----------

§ Efficacy : 미란성 위식도 역류질환 (ERD)

3상	YYPCT_Y YYD601_ P3	무작위배 정, 이중눈가 림, 활성대조 , 이중위약 , 다기관, 비열등입 상시험(3 상)	20~70세 위 식 도 내 시 경 검사에서 미 란 성 식 도 염 진 단 되 고, LA 분 류 법 g r a d e A~D 해 당 하는 환자	대조약: 넥시움정 40mg 아침식전 시험약: YYD601 (에스오메 프라졸40m g) 아침식전	4주 또는 8주	<p><유효성 평가></p> <p>○ 1차 평가변수: 8주 이내 누적완치율: 최대 8주 투여 후 위식도 내시경 검사상 미란이 개선되어 LA grade 0인 대상자 누적비율(%) (주분석군 : PP set)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>YYD601 40mg</th> <th>넥시움정40mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PP</td> <td>94.34%(100/106)</td> <td>98.10% (103/105)</td> </tr> <tr> <td>(주분석)</td> <td colspan="2">균간 차이 -3.76%, 95% 양측 신뢰구간 -8.87~1.36</td> </tr> <tr> <td>FA set</td> <td>94.74%(108/114)</td> <td>98.18% (108/100)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">균간 차이 -3.44%, 95% 양측 신뢰구간 -8.24~1.35</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*비열등성 한계: 하한 -10% 이상</i></p> <p>○ 2차 평가변수:</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 4주 시점 위식도내시경 검사상 미란이 완치된 대상자 비율(%) ② 4주, 8주 시점 RDQ 상 속쓰림 및 산역류 관련 증상의 빈도 변화량 ③ 48주 시점 시험대상자 일지상 낮 동안의 속쓰림 및 산역류 증상이 있는 대상자의 비율(%) ④ 48주 시점 시험대상자 일지상 야간 동안의 속쓰림 및 산역류 증상이 있는 대상자의 비율(%) ⑤ 48주 시점 시험대상자 일지상 야간 속쓰림 및 산역류를 경험한 대상자 중 야간 속쓰림 및 산역류를 경험하지 않은 날의 비율(%) 		YYD601 40mg	넥시움정40mg	PP	94.34%(100/106)	98.10% (103/105)	(주분석)	균간 차이 -3.76%, 95% 양측 신뢰구간 -8.87 ~1.36		FA set	94.74%(108/114)	98.18% (108/100)		균간 차이 -3.44%, 95% 양측 신뢰구간 -8.24 ~1.35	
							YYD601 40mg	넥시움정40mg													
PP	94.34%(100/106)	98.10% (103/105)																			
(주분석)	균간 차이 -3.76%, 95% 양측 신뢰구간 -8.87 ~1.36																				
FA set	94.74%(108/114)	98.18% (108/100)																			
	균간 차이 -3.44%, 95% 양측 신뢰구간 -8.24 ~1.35																				
<p>- 시험개요:</p> <pre> graph TD S[Screening] --> R[Randomization] R --> T[Treatment] R --> E1[Endoscopy] T --> E2[Endoscopy] T --> E3[Endoscopy] T --> E4[Endoscopy] T --> E5[Endoscopy] T --> E6[Endoscopy] T --> E7[Endoscopy] T --> E8[Endoscopy] T --> E9[Endoscopy] T --> E10[Endoscopy] T --> E11[Endoscopy] T --> E12[Endoscopy] T --> E13[Endoscopy] T --> E14[Endoscopy] T --> E15[Endoscopy] T --> E16[Endoscopy] T --> E17[Endoscopy] T --> E18[Endoscopy] T --> E19[Endoscopy] T --> E20[Endoscopy] T --> E21[Endoscopy] T --> E22[Endoscopy] T --> E23[Endoscopy] T --> E24[Endoscopy] T --> E25[Endoscopy] T --> E26[Endoscopy] T --> E27[Endoscopy] T --> E28[Endoscopy] T --> E29[Endoscopy] T --> E30[Endoscopy] T --> E31[Endoscopy] T --> E32[Endoscopy] T --> E33[Endoscopy] T --> E34[Endoscopy] T --> E35[Endoscopy] T --> E36[Endoscopy] T --> E37[Endoscopy] T --> E38[Endoscopy] T --> E39[Endoscopy] T --> E40[Endoscopy] T --> E41[Endoscopy] T --> E42[Endoscopy] T --> E43[Endoscopy] T --> E44[Endoscopy] T --> E45[Endoscopy] T --> E46[Endoscopy] T --> E47[Endoscopy] T --> E48[Endoscopy] T --> E49[Endoscopy] T --> E50[Endoscopy] T --> E51[Endoscopy] T --> E52[Endoscopy] T --> E53[Endoscopy] T --> E54[Endoscopy] T --> E55[Endoscopy] T --> E56[Endoscopy] T --> E57[Endoscopy] T --> E58[Endoscopy] T --> E59[Endoscopy] T --> E60[Endoscopy] T --> E61[Endoscopy] T --> E62[Endoscopy] T --> E63[Endoscopy] T --> E64[Endoscopy] T --> E65[Endoscopy] T --> E66[Endoscopy] T --> E67[Endoscopy] T --> E68[Endoscopy] T --> E69[Endoscopy] T --> E70[Endoscopy] T --> E71[Endoscopy] T --> E72[Endoscopy] T --> E73[Endoscopy] T --> E74[Endoscopy] T --> E75[Endoscopy] T --> E76[Endoscopy] T --> E77[Endoscopy] T --> E78[Endoscopy] T --> E79[Endoscopy] T --> E80[Endoscopy] T --> E81[Endoscopy] T --> E82[Endoscopy] T --> E83[Endoscopy] T --> E84[Endoscopy] T --> E85[Endoscopy] T --> E86[Endoscopy] T --> E87[Endoscopy] T --> E88[Endoscopy] T --> E89[Endoscopy] T --> E90[Endoscopy] T --> E91[Endoscopy] T --> E92[Endoscopy] T --> E93[Endoscopy] T --> E94[Endoscopy] T --> E95[Endoscopy] T --> E96[Endoscopy] T --> E97[Endoscopy] T --> E98[Endoscopy] T --> E99[Endoscopy] T --> E100[Endoscopy] </pre>																					

- 선정기준: 20세~70세, visit 1 기준 최근 7일 이내 가슴쓰림과 산역류 증상 모두 경험환자 중 아래 1) 또는 2)에 해당되며, 임상시험용의약품 투여 전(-2주±D2) 이내 실시된 위내시경 검사에서 미란성 식도염으로 진단되고, LA grade A~D 에 해당하는 자
 - *가슴쓰림과 산역류 증상은 RDQ를 이용하여 확인한다. (설문문항 중 a, b는 가슴쓰림, e, f는 위산역류에 해당함)
 - 1) 약함 이상의 가슴쓰림 또는 위산역류를 1주에 2일 이상 경험한 자
 - 2) 중간 이상의 가슴쓰림 또는 위산역류를 1주에 1일 이상 경험한 자
- 제외기준: 비미란성 식도염환자, 3개월 이내 원발성 식도운동장애, 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환, 및 의심되는 IBS 진단, 내시경 검사일로부터 임상시험 참여 전 1주 이내 역류성 식도염 관련 약물(제산제, 소화관운동 촉진제, 히스타민 길항제(H2-receptor antagonist)을 2회 이상 상용량으로 복용), 내시경 검사 2주 이내 P-CAP, PPI 복용, 식도에 영향을 미치는 질병, 위십이지장궤양

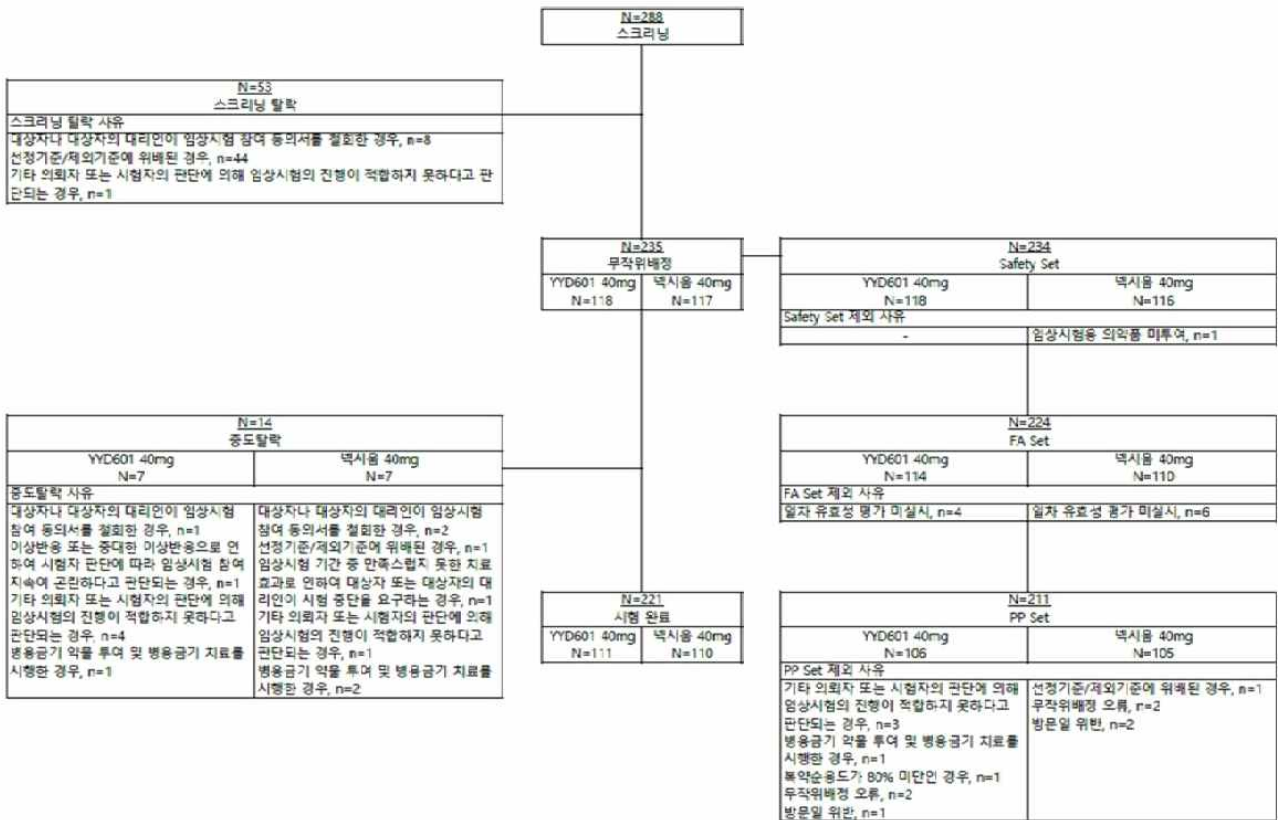
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
			병력, 졸링거엘리슨증후군 병력 등			
-			시험대상자 수 산출 비열등성 마진: 기 검토 사례를 참고하여 10%로 가정 예상 완치율 93.84%로 가정, 유의수준 0.025, 검정력 80%로 가정 시 군당 91명을 필요함. 20%의 중도탈락 율을 고려하여 각 투여군당 114명으로 산출			
-			통계분석 방법 유효성 평가는 PP set을 주분석으로 하되, FA set 에 대해 추가분석을 실시하였음			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- YYPCT_YYD601_P3

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성 (FAS 기준)

- 총 288명이 27개 기관(소화기 내과)에서 스크리닝되었고, 235명이 무작위 배정되었음
- 235명 중 14명이 중도탈락(시험군 7명, 대조군 7명) 되어, 총 221명(시험군 111명, 대조군 110명)이 임상시험을 완료하였음
- *중도탈락 사유: 동의철회 3명, 선정/제외기준 위배 1명, 중대한 이상반응 1명(시험군), 치료효과 불만족 1명(대조군), 시험자/의뢰자 판단하에 임상시험 진행이 부적합 5명(시험군4명, 대조군1명), 병용금지약물/치료 3명(시험군1명, 대조군2명)



*FAS군 정의: 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 처방 받아 1회 이상 복용한 대상자 중, 임상시

험용의약품 복용 후 임상시험 종료 시까지 유효성 평가변수에 대한 평가를 1회 이상 실시한 시험대상자

*PPS군 정의: FAS 환자 중 임상시험 계획서에 따라 임상시험을 완료한 시험대상자에서 분석제외 기준을 포함한 중대한 계획서 위반사항 없이 종료 방문을 완료한 시험대상자

*Safety Set 정의: 무작위 배정 후 적어도 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 대상자 중 임상시험 종료까지 안전성 평가를 한번이라도 시행한 시험대상자

- 연령: 시험군 51.58±12.44세, 대조군 50.40±12.77세
- 성별: 시험군 남성 비율 70.18%, 대조군 남성 비율 70.91%
- 평균 신장: 시험군 168.00±9.32cm, 대조군 167.61±8.88cm
- 평균 체중: 시험군 71.80±13.45kg, 대조군 69.84±13.03kg
- 베이스라인 시점 미란성 위식도역류염 상태

표 5. 미란성 위식도역류염 유병기간(FA Set)

	YYD601 40mg (N=114)	넥시움 40mg (N=110)	p-value
미란성 위식도역류염 유병기간(일)			
n	110	109	
Mean±SD	182.16±701.74	178.09±602.34	0.7897
Median	5.00	4.00	Wilcoxon rank
Min, Max	1.00, 5,926.00	1.00, 4,824.00	sum test
미란성 위식도역류염 유병기간, n(%)			
1년 미만	101 (88.60)	95 (86.36)	
1년 이상 ~ 2년 미만	4 (3.51)	4 (3.64)	
2년 이상	8 (7.02)	11 (10.00)	
LA grade ^a , n(%)			
LA grade 0(소실)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.8575
LA grade A	82 (71.93)	75 (68.18)	Fisher's Exact
LA grade B	29 (25.44)	32 (29.09)	test
LA grade C	3 (2.63)	3 (2.73)	
LA grade D	0 (0.00)	0 (0.00)	

·미란 중증도: LA classification 에 따라 Grade A 157명(70.09%), Grade B 61명(27.2%), Grade C 6명(2.68%) 으
로 분류되었고, Grade D 로 분류된 대상자는 없었음

- 베이스라인 시점 인구통계학적 수치 및 과거병력 유무, 현병력 유무 수술력, 선행약물 유무, 병용약물 유무, 순
응도에서 군간 유의한 차이는 관찰되지 않았음

② 1차 유효성 결과

- 8주 이내 누적 완치율: 임상시험용의약품 최대 8주 투여 후 위식도 내시경 검사상 미란이 개선되어 LA grade
0인 대상자 누적비율(%)

	YYD601	넥시움정40mg
PP (주분석)	94.34%(100/106)	98.10% (103/105)
	군간 차이 - 3.76%, 95% 양측 신뢰구간 - 8.87~1.36	
FA set	94.74%(108/114)	98.18% (108/100)

군간 차이 - 3.44%, 95% 양측 신뢰구간 - 8.24~1.35

*비열등성 한계: 하한 - 10% 이상

③ 안전성 결과

- 이상반응: 시험군 15.25%(18명/118명)에서 33건, 넥시움정40mg 투여 후 12.07%(14명/116명)에서 19건이 발생

표 36. 이상반응 발현현황 (Safety Set)

Organ Class Preferred Term	YYD601 40mg (N=118)		넥시움 40mg (N=116)	
이상반응, n(%), [발현건수] (95% Confidence Interval (Lower, Upper))				
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)	8 (6.78), [12]	(2.97, 12.92)	7 (6.03), [10]	(2.46, 12.04)
설사(Diarrhoea)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	2 (1.72), [3]	(0.21, 6.09)
소화 불량(Dyspepsia)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
만성 위염(Chronic gastritis)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
오심(Nausea)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
대장 용종(Large intestine polyp)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
복부 불편감(Abdominal discomfort)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
복부 팽창(Abdominal distension)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
복통(Abdominal pain)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
상복부 통증(Abdominal pain upper)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
역류성 위염(Reflux gastritis)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
열공 탈장(Hiatus hernia)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
위 궤양(Gastric ulcer)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
장 화생(Intestinal metaplasia)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
트림(Eructation)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)	5 (4.24), [5]	(1.39, 9.61)	3 (2.59), [3]	(0.54, 7.37)
비인두염(Nasopharyngitis)	3 (2.54), [3]	(0.53, 7.25)	3 (2.59), [3]	(0.54, 7.37)
연조직염(Cellulitis)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
인플루엔자(Influenza)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)	3 (2.54), [3]	(0.53, 7.25)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
두통(Headache)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
어지러움(Dizziness)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
졸림(Somnolence)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
손상, 중독 및 시술 합병증(Injury, poisoning and procedural complications)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	3 (2.59), [3]	(0.54, 7.37)
관절 탈구(Joint dislocation)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
인대 염좌(Ligament sprain)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
타박상(Contusion)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
피부 찰과상(Skin abrasion)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
임상 검사(Investigations)	3 (2.54), [8]	(0.53, 7.25)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)	2 (1.69), [2]	(0.21, 5.99)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
인플루엔자 A 바이러스 시험 양성(Influenza A virus test positive)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(Blood alkaline phosphatase increased)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가(Blood lactate dehydrogenase increased)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
두드러기(Urticaria)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
습진(Eczema)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.08)	1 (0.86), [1]	(0.02, 4.71)
간담도 장애(Hepatobiliary disorders)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
간 지방증(Hepatic steatosis)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
관절통(Arthralgia)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
재채기(Sneezing)	1 (0.85), [1]	(0.02, 4.63)	0 (0.00), [0]	(0.00, 3.13)
Total	18 (15.25), [33]	(9.30, 23.03)	14 (12.07), [19]	(6.76, 19.42)

대부분 경증이었고, 중증은 시험군에서 1명(CPK 증가(완전치유, 관련성 적음), 중등증은 대조군에서 1명(감기(완전치유, 관련성없음) 보고

- 약물이상반응: 시험군 9.32%(11명/118명)에서 19건, 넥시움정40mg 투여 후 4.31%(5명/116명)에서 9건이 발생

표 37. 약물이상반응 발현현황 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	YYD601 40mg (N=118)	넥시움 40mg (N=116)
약물이상반응, n(%), [발현건수] (95% Confidence Interval (Lower, Upper))		
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)	3 (2.54), [4] (0.53, 7.25)	4 (3.45), [7] (0.95, 8.59)
설사(Diarrhoea)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	2 (1.72), [3] (0.21, 6.09)
소화 불량(Dyspepsia)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
복부 팽창(Abdominal distension)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.08)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
복통(Abdominal pain)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.08)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
상복부 통증(Abdominal pain upper)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.08)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
오심(Nausea)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
위 궤양(Gastric ulcer)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)	3 (2.54), [3] (0.53, 7.25)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
두통(Headache)	2 (1.69), [2] (0.21, 5.99)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
어지러움(Dizziness)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
졸림(Somnolence)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.08)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
임상 검사(Investigations)	3 (2.54), [8] (0.53, 7.25)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
아스파르트산 아미노 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	2 (1.69), [2] (0.21, 5.99)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
알라닌 아미노 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	2 (1.69), [2] (0.21, 5.99)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)	2 (1.69), [2] (0.21, 5.99)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(Blood alkaline phosphatase increased)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가(Blood lactate dehydrogenase increased)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
손상, 중독 및 시술 합병증(Injury, poisoning and procedural complications)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
관절 탈구(Joint dislocation)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
인대 염좌(Ligament sprain)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.08)	1 (0.86), [1] (0.02, 4.71)
감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
인플루엔자(Influenza)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
관절통(Arthralgia)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
두드러기(Urticaria)	1 (0.85), [1] (0.02, 4.63)	0 (0.00), [0] (0.00, 3.13)
Total	11 (9.32), [19] (4.75, 16.07)	5 (4.31), [9] (1.41, 9.77)

중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 발현되지 않았음

이상반응으로 인한 중도탈락은 시험군에서 1건(0.85%) 발생하였음 (경증의 소화불량)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PP군과 FA set에서 1차 평가 변수인 임상시험용의약품 투여 후 최대 8주 투여 후 위식도내시경 검사 상 미란 개선되어 LA grade 0인 대상자 누적 비율(%(N)) 두 군간 차이의 95% 양측 신뢰구간의 하한치는 각각 -8.87%, -8.24%으로 두 분석군 모두 비열등성 허용범위인 -10% 보다 큰 결과를 나타내었고, 위식도역류질환 증상 관련한 이차평가변수 모두 두 군이 유사한 수준으로, 통계적으로 유의한 차이는 없었음
- YYD601은 미란성 위식도역류질환 환자에서의 치료효과가 넥시움 대비 비열등성을 입증할 통해 유효성이 확인되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- YYD601(에스오메프라졸 마그네슘 이수화물)은 미란성 위식도역류질환 환자에서 권장용법용량(40mg, 1일 1회)으로 4주 또는 8주 투여시 안전한 약물임이 확인

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당없음

6.6. 가교자료

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

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법	1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법	신청사항과 동일
용법용량	이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 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	이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 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	

	<p>그대로 마시고, 복용한 컵을 비탄산수 반 컵으로 헹구어 이를 다시 마신다. 물에 떠있는 약 알갱이는 복용 중에 씹거나 부수어서는 안 된다.</p> <p>캡슐제를 삼키지 못하는 환자들은 캡슐을 열어 내용물을 비탄산수에 넣고 즉시 위장관 튜브를 이용하여 투여할 수 있다. 이 경우 내용물이 녹거나 봉해된 것을 투여해서는 안 된다. 이 때 내용물이 통과 가능하도록 선택한 주사기와 튜브에 대한 적합성을 주의 깊게 검사하는 것이 중요하다.</p> <p>위장관 튜브를 이용한 투여 방법은 다음과 같다.</p> <p>① 적합한 주사기에 캡슐을 열어 내용물을 넣고 약 25 mL의 물과 약 5 mL의 공기로 주사기 안을 채운다. 일부 튜브의 경우 봉해된 알갱이가 튜브를 막지 않도록 하기 위해 50 mL의 물이 내용물 봉해에 필요한 경우도 있다.</p> <p>② 즉시 약 15초 동안 주사기를 흔든다.</p> <p>③ 주사기 끝을 위로 올려서 끝이 막히지 않았는지 확인한다.</p> <p>④ 끝을 올린 상태에서 주사기를 튜브에 연결한다.</p> <p>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.)</p> <p>⑥ 주사기 끝을 다시 아래로 하여 즉시 5 ~ 10 mL을 튜브에 주입한다. 주사기 안의 약물 투여가 끝날 때까지 이 과정을 반복한다.</p>	<p>그대로 마시고, 복용한 컵을 비탄산수 반 컵으로 헹구어 이를 다시 마신다. 물에 떠있는 약 알갱이는 복용 중에 씹거나 부수어서는 안 된다.</p> <p>캡슐제를 삼키지 못하는 환자들은 캡슐을 열어 내용물을 비탄산수에 넣고 즉시 위장관 튜브를 이용하여 투여할 수 있다. 이 경우 내용물이 녹거나 봉해된 것을 투여해서는 안 된다. 이 때 내용물이 통과 가능하도록 선택한 주사기와 튜브에 대한 적합성을 주의 깊게 검사하는 것이 중요하다.</p> <p>위장관 튜브를 이용한 투여 방법은 다음과 같다.</p>	<p>신청 용법용량 중 '위장관 튜브를 통한 투여'에 대한 보안을 요청하였으나, 임상자료 제출을 대신하여 위장관 직접 투여에 대한 용법을 삭제하여 제출</p>
--	--	--	--

	<p>⑦ 주사기 안에 침전물이 남아 있을 때에는 주사기에 물을 넣고 ⑤를 반복한다.</p> <p>1. 성인</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. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20 mg</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.</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 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안된다.</p> <p>6. 고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다</p>	<p>1. 성인</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. - 식도염 환자의 재발 방지를 위한 장기간 유지요법 : 1일 1회, 1회 20 mg</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.</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 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애환자의 경우 이 약 20 mg 용량을 초과해서는 안된다.</p> <p>6. 고령자 : 용량을 조절할 필요가 없다</p>	
--	--	--	--

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에소메졸DR서방캡슐(서방)과 넥시움정(장용) 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유영제약	허가일	2021.02.24.
제품명	유스메졸디아알서방캡슐20밀리그램 유스메졸디아알서방캡슐40밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0
주성분 및 함량	1 캡슐(20mg 함량 : 289.29mg, 40mg 함량: 523.54mg) 중 에스오메프라졸마그네슘이수화물(에스오메프라졸로서) 21.7mg(20mg), 43.38mg(40mg)		
효능·효과	1. 위식도 역류질환(GERD) - 미란성 역류식도염의 치료 - 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
Aranulocytosis *무과립구증 Hypersensitivity *과민반응 Hypomagnesaemia *저마그네슘혈증 Depression *우울증 Hepatic reaction *간이상 Severe cutaneous reaction *중증 피부반응 Interstitial nephritis *간질성 신염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적 조사)	첨부문서

Fracture of the hip, wrist or spine *고관절, 손목, 척추골절 Gastrointestinal infection *위장관 감염		
2. 중요한 잠재적 위해성		
Convulsion/seizure *경련/발작 Pneumonia *폐렴	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적 조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
Pregnant and Breast-feeding women *임부 및 수유부 Renal impairment *신장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적 조사)	첨부문서

- * 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)