

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-02-18	접수번호	20220033448
신청구분	자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량		
신청인 (회사명)	(주)대웅제약		
제품명	펙수클루정10밀리그램(펙수프라잔염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	펙수프라잔염산염(DMF 등록번호 1632-3-ND)		
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	1정(157.5밀리그램) 중 펙수프라잔염산염 10.00밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선 이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.	
	용법용량	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 - 1일 1회, 40mg을 4주간 경구투여한다. - 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선 - 1일 2회, 1회 10mg을 2주간 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022-08-18	
	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	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	약효등등성과 사전상담과(제품화지원팀)	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 박소라 김소희 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신

	첨단약품품질심사과 의약품안전평가과		연구관, 최영주 과장 (기시) 김윤경 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 정희금 심사원, 김명미 사무관, 강영아 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

1. 미란성 위식도역류질환의 치료
2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선<10mg에 한함>

○ 용법·용량

이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.

1. 미란성 위식도역류질환의 치료
 - 1일 1회, 40mg을 4주간 경구투여한다.
 - 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.
 2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선<10mg에 한함>
 - 1일 2회, 1회 10mg을 2주간 경구투여한다.
- 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
 - 2) 아타자나비르, 넬피나비어, 또는 릴피비린 함유제제를 투여 중인 환자 (5. 상호작용 참조)
 - 3) 임부 및 수유부 ('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
 - 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자(사용경험이 없다.)
- 2) 신장애 환자(사용경험이 없다.)
- 3) 고령자('8. 고령자에 대한 투여' 항 참조)
- 4) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (40mg 정제에만 해당)
- 5) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (10mg 정제에만 해당)

3. 이상반응

- 1) 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상 시험에 참여한 시험대상자 중, 183명이 이 약 40mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상) 및 약물이상반응(*)은 아래 표 1과 같다.

표 1. 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관계분류(SOC)	이상반응
각종 위장관 장애	소화불량*, 설사*, 오심*, 복부 불편감*, 만성 위염, 위염, 미란성 위염
피부 및 피하조직 장애	홍반*
각종 신경계 장애	두통*
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증

임상시험에서 이 약 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 열공 탈장, 브루너선 과형성
- 감염 및 기생충 감염: 기관지염, 단순 포진, 인플루엔자, 치주염, 인두염, 질 감염
- 피부 및 피하 조직 장애: 접촉 피부염, 소양증*, 전신 소양증*, 얼굴 부종
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 흉부 불편감, 이상한 느낌*, 부종, 통증, 발열
- 각종 신경계 장애: 어지러움, 미각 이상
- 근골격 및 결합 조직 장애: 근육통*, 근골격 통증, 경부 통증
- 각종 눈 장애: 백내장, 격막 출혈*, 망막 열상
- 선천성 귀 및 미로 장애: 귀 불편감*
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 콧물
- 대사 및 영양장애: 고중성지방 혈증

- 2) 급성 위염 또는 만성 위염 환자 325명을 대상으로 이 약 또는 위약을 14일간 경구 투여한 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조 치료적 확증 임상시험에서 이상반

응은 시험군 1에서 9명 (8.33%, 15건), 시험군 2에서 9명 (8.26%, 11건), 위약군에서 5명(4.63%, 6건) 발생하였다. 이 중 이 약의 투여와 관련이 있는 약물이상반응은 시험군1에서 3명 (2.78%, 4건), 시험군2에서 4명 (3.67%, 6건) 발생하였다.

다음 <표 2>에 본 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(*)을 체내 기관별로 정리하였다. 발생 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만)

표 2. 이 약 투여군에서 확인된 이상반응

MedDRA 기관계	시험군 1 (N=108) (이 약 1일 2회, 1회 10mg 투여)		시험군 2 (N=109) (이 약 1일 1회, 1회 20mg 투여)	
	흔하게	흔하지 않게	흔하게	흔하지 않게
각종 위장관 장애		소화불량, 복부 팽창*, 하복부 통증, 상복부 통증*		소화불량*, 복통*, 배변 습관 변화
각종 신경계 장애	두통		두통(주 1)*	졸림*
근골격계 및 결합조직 장애	근육통			회전 근개 증후군
임상 검사		간 효소 증가*		혈액 콜레스테롤 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가
전신 장애 및 투여부위 병태		홍통, 발열		
양성, 약성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)				평활근종
신장 및 요로 장애				요로 결석*
혈액 및 림프계 장애		백혈구 감소증*		
손상, 중독 및 시술 합병증		인대 염좌		
생식계 및 유방장애		월경통		

(주 1) 시험군 2에서 두통은 2명 (1.83%, 2건) 발생하였으며, 이 중 약물이상반응은 1건 (0.92%, 1명)이었다.

4. 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 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.
- 2) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이와 같이 위산억제제로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스

트리튬 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리듐 디피실레성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리듐 디피실레성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다. 환자는 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여받아야 한다.

- 3) 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI) 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증 관련 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 프로톤펌프억제제 고용량(매일 반복투여로 정의)을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다. 이 결과를 고려하여 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여해야 한다. 골다공증 및 골다공증성 골절이 진행될 위험이 있는 환자의 경우 최신의 임상지침에 따라 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.
- 4) 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.
- 5) 시아노코발라민(비타민B12) 결핍 : 위산 억제약물을 장기간(예, 3년 이상) 매일 투여하는 경우, 저염산증 또는 무위산증에 의해 시아노코발라민 흡수장애가 나타날 수 있다. 문헌에서 위산 억제 약물 투여 시에 시아노코발라민 결핍이 드물게 보고되었다. 시아노코발라민 결핍과 같은 임상증상이 관찰되는 경우 이러한 진단을 고려해야 한다.
- 6) 이 약으로 장기간 치료할 경우 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다
- 7) 다른 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 및 이 약의 장기투여 시 양성 위용종이 관찰되었다.
- 8) 운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없으며, 이 약의 약리작용으로부터 이러한 능력의 손실을 예측할 수도 없다. 그럼에도, 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 그 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 측면을 염두에 두어야 한다.
- 9) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 프로톤펌프억제제 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있으며, 특히 1년 이상 장기간 사용은 위저선 용종의 위험증가와 관련이 있다. 대부분의 위저선 용종은 무증상이다. 프로톤펌프억제제 또는 이 약의 요법은 치료하고자 하는 증상에 맞게 최저 용량으로 최단 기간 사용하도록 한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약을 투여하면 위 내 pH가 높아지기 때문에, 위의 pH가 생체이용률의 중요한 결정요인인 경구제의 경우 약물흡수와 상호작용을 할 수 있다. 따라서 이 약의 사용은 아타자나비르 및 넬피나비어와 같이 위의 pH에 의존하는 약물의 생체이용률이 감소될 수 있다.
- 2) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, CYP2B6, CYP2C19 및 CYP2D6에 의해 부분적으로 대사된다.
- 3) 이 약 80 mg과 클래리스로마이신을 병용투여 시 이 약과 클래리스로마이신의 AUC_τ가 각각 1.1배, 0.77배로 나타났으나, 임상적으로 유의한 수준은 아니었다.
- 4) 이 약, 클래리스로마이신, 아목시실린 3제를 병용투여 시, 아목시실린의 AUC_τ가 0.86배로 나타났으나 임상적으로 유의한 수준은 아니었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부 및 수유부를 대상으로 한 이 약의 임상시험자료는 없다. 랫드와 토끼의 배태자 발생시험 결과, 모체의 체중 및 사료 섭취량이 감소하였으나 배태자의 발생에 미치는 영향은 없었다. 안전상 이유로 임신 중 이 약의 사용을 금한다.

2) 수유부

이 약이 수유 중인 여성을 대상으로 모유로 이행되는지 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 수유를 중단해야 한다. 동물시험(랫드) 시 이 약이 모유 중으로 이행하는 사실이 보고되었다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 간기능 또는 신기능과 같은 생리기능이 저하되므로 신중하게 투여해야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 안전성 • 유효성은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 안전성 • 유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량 투여 시의 처치

이 약의 심각한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 320mg까지 단회 투여한 경험이 있다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 일반적인 보조적인 치료를 실시한다

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용

이 약은 위벽세포 벽세포 (parietal cell)내의 H⁺/K⁺ - ATPase 를 K⁺이온 의존적 그리고 가역적으로 제어함으로써 위산의 분비를 억제하는 작용기전을 가지고 있다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.

나. 약동학 정보

1) 흡수

건강한 성인에서 이 약 10~320 mg을 단회 경구 투여 시, 신속히 흡수되며 최대 혈장 농도는 투여 후 중간 값으로 1.75-3.5 시간 내에 도달하였다. 혈중 약물농도는 용량이 증가함에 따라 증가하였다. 이 약 20~160 mg을 7일간 반복 경구 투여 시, 항정 상태의 약물 농도, 말단소실 반감기는 단회 투여시와 유사하게 나타났다. 반복 투여에 따른 체내 노출의 축적은 보이지 않았으며, 혈중 약물농도는 용량 증가에 비례하여 증가하는 경향을 보였다.

건강한 성인 남성에게 이 약 160 mg을 공복 상태와 고지방식 식사 후에 경구 투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 체내 노출 및 약력학적 평가변수(위내 pH 4 이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.

2) 분포

사람 혈장에서의 in vitro 혈장단백결합률은, 농도 1, 10 µg/mL에서 각각 94.3, 92.8%이었다.

3) 대사

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 주대사산물은 대사체 M14이며, 이 대사산물은 효력을 나타내지 않는다.

4) 배설

랫드에서 정맥투여 시 뇨와 변에서의 미변화체 배설량은 각각 0.61%, 34.22%였다. 이 약의 ¹⁴C표지체를 랫드에 경구투여 후, 120시간 시점에서의 배설물 회수율은 98.9%로 뇨와 변의 회수율은 각각 18.8%, 80.1%였다. 담도삽관 랫드에 단회 경구투

여 시, 48시간 시점에서 담즙에서 88.0%로 배설되었고 총회수율은 98.2%였다. 이 약의 14C표지체를 개에 경구투여 후, 168시간 시점에서의 배설물 회수율은 96.7%로 뇨와 변의 회수율은 각각 38.8%, 57.9%였다.

이 약을 건강한 성인 남성에게 경구투여 시 미변화체와 대사체 M14의 평균 소실 반감기는 각각 9.7시간, 14.2시간으로 나타났다. 미변화체의 뇨 배설률은 약 0.6%, 소실률은 0.63 L/hr이었다.

5) 약물상호작용

(1) 이 약의 혈장농도에 영향을 미칠 수 있는 약제

① 이 약은 CYP3A4의 기질이며 이 약과 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시, 이 약의 노출 증가는 경미할 가능성이 있다.

건강한 성인 남성을 대상으로 이 약 80mg 및 클래리트로마이신으로서 500mg를 1일 2회, 7일간 병용투여 한 결과 이 약의 AUCT 는 1.1배로 경미하게 증가하였다.

(2) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약제

① 이 약은 in vitro에서 CYP3A4에 대하여 경쟁적 저해작용을 보였으나, 그 IC50값 (11.7 μM)이 임상용량 (40mg 기준) 최고혈장농도의 약 100배 이상이었다

② 건강한 성인 남성을 대상으로 이 약 80mg, 아목시실린으로서 1g 및 클래리트로마이신으로서 500mg의 3제를 동시에 1일 2회, 7일간 병용투여한 결과 클래리트로마이신의 AUCT 및Css,max는 각각 23% 및 28% 감소하고 아목시실린의 의 AUCT 및Css,max는 각각 14% 및 33% 감소하였다.

③ 이 약은 in vitro에서 MATE1, MATE2K, OCT1에 대해 경쟁적 저해작용을 보이나, 임상용량 (40mg 기준) 최고혈장농도를 고려할 때 해당 수송체 기질약물에 대하여 혈중농도를 상승시킬 가능성은 적다.

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 218명을 대상으로 이 약 40mg 또는 에스오메프라졸 40mg을 1일 1회 최대 8주까지 경구 투여한 무작위배정, 이중눈가림 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 누적 치유율은 아래 표와 같으며 에스오메프라졸군에 대한 이 약의 비열등성이 확인되었다<표 3>.

표 3. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율 (PPS; Per Protocol Set)

	이 약 40mg (N=107)	에스오메프라졸 40mg (N=111)
누적 치유율 n(%)	106(99.07)	110(99.10)
	0.89a)	
	[-0.86, 2.64]b)	
	0.3378c)	

a) 치유율차, % (베이스라인 LA grade 보정, Cochran-Mantel-Haenszel Method)

b) 치유율차의 95% 신뢰구간

c) p-value

* 비열등성 마진 : -10%

2) 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선

급성 위염 또는 만성 위염 성인 환자 300명을 대상으로 이 약 (시험군1: 1일 2회, 1회 10mg 투여, 시험군2: 1일 1회, 1회 20mg 투여) 또는 위약을 2주간 투여하는 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조, 투여방법 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 대상자 300명의 평균 연령은 45.96세였고, 헬리코박터파일로리에 감염된 환자는 66명이 포함되었다. 베이스라인에서 급성 위염 환자는 204명, 만성 위염 환자 96명이었고, 미란 점수(score)가 2점인 환자는 169명, 3점은 92명, 4점은 39명이 포함되었다. 일차 유효성 평가변수는 투여 2주 시점에서 내시경 검사를 통해 확인된 위점막 미란의 유효율로 시험 결과, 이 약 10mg 1일 2회 투여군, 20mg 1일 1회 투여군 및 위약 투여군에서 각각 65.69%, 57.84%, 40.63%로 위약군 대비 우월함을 확인하였다.

표 4. 급성 또는 만성 위염 환자에서 2주 위점막 미란의 유효율 (FAS; Full Analysis Set)

	시험군 1 (1 일 2 회, 1 회 10mg)(N=102)	시험군 2 (1 일 1 회, 1 회 20mg)(N=102)	위약군 (N=96)
위점막 미란의 유효율% (N)	65.69(67/102)	57.84(59/102)	40.63(39/96)
Common Risk Difference (시험군-위약군) (SE)	25.14 (6.88)	16.97 (6.97)	
95% 신뢰구간	[11.66, 38.62]	[3.31, 30.64]	
P-value*	0.004	0.0167	

*CMH test, 유의수준 0.05(양측검정), FAS: Full Analysis Set

라. 독성시험 정보

1) 유전독성

이 약은 살모넬라균과 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험, CHO 세포주를 이용한 염색체 이상시험, 랫드를 이용한 소핵시험에서 모두 음성을 나타냈다.

2) 생식발생독성

랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 50 mg/kg/day 용량까지 수태능 및 초기배 발생에 치는 영향이 없었다.

랫드 배태자 발생시험 결과, 30 mg/kg/day 이상 투여군에서 사료 섭취량과 체중의 감소가 관찰되었으며, 태아의 무게 5% 감소하였으나 발생이나 성장지연에 미치는 영향은 없었다. 배태자의 무해용량은 60 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 약 19.8배) 모체의 무해용량은 15 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 7.5배)로 확인되었다. 토끼 배태자 발생시험 결과, 15 mg/kg/day 이상 투여군에서 사료섭취량 및 체중이 감소하였으며 변비 증상 등이 관찰되었으나, 발생이나 성장지연에 미

치는 영향은 없었다. 모체의 무해용량은 10 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 0.6배), 배태자의 무해용량은 15 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 1.7배)로 확인되었다.

랫드에서 출생 전후 발생 및 모체기능 평가시험 결과, 이 약에 의해 출생 직 후 차산자에 미치는 영향은 없었으나, 모체의 유즙으로 이행되어 7.5 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 3.7배) 이상 투여용량에서 이유기 동안 체중이 감소하였으나 고용량인 30 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 17.2배)에서도 차산자의 행동, 발달, 성성숙 및 생식기를 포함한 기능장애는 관찰되지 않았다.

3) 발암성

랫드를 대상으로 2년간 경구 투여한 발암성시험에서 수컷 10 mg/kg/day (임상용량 40 mg/일 AUC 기준 약 3.7배), 암컷 5 mg/kg/day (임상용량 40 mg/일 AUC 기준 약 4.1배)에서 위의 신경내분비종양이 관찰되었으며, RasH2 마우스 26주 발암성 시험에서 수컷 60 mg/kg/day (임상용량 40 mg/일 AUC 기준 약 26.9배)에서 위 양성 선종이 관찰되었다.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분: 펙수프라잔염산염
- 제조소 명칭 및 소재지: 대웅바이오(주), 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 29
- 등록번호: 1632-3-ND

1.4 허가조건

- (재심사) 6년 잔여
 - 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품
- (위해성 관리계획) '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

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	임상통계 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.02.18.	2022.02.18.	2022.02.18.	2022.02.18.	2022.02.18.
보완요청 일자	2022.04.28	2022.03.04.	2022.04.26.	-	2022.04.27.
보완접수 일자	2022.07.21.	2022.07.27.	2022.07.21.	-	2022.07.21.
최종처리 일자	2022.08.18.	2022.08.01.	2022.08.12.	2022.04.11.	2022.08.16.

[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) [별표1] 제1부 II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량

구분	제출자료	자 료 번 호 ^{주1)}																				비고											
		2								3				4				5			6		7	8									
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나		다	가	나								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가		나	다	가	나	7	8					
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○			
	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	×	×	○	×	*	×	×	×	×	△	○	*	*	○	×	○	○	주 3,4
	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○		
면제사유	4. 5. : 동 규정 제28조제4항에 따라 제출자료 면제(시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우)																																

○ 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) 가혹시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(펙수클루정10밀리그램)은 기허가 제품 펙수클루정40밀리그램과 제형의 크기가 유사한 정제로써 펙수클루정40밀리그램의 효능효과를 반영하고, 급성 위염 및 만성 위염의 위점막 병변 개선에 사용하기 위해 개발하였음. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표1] 전문의약품 II.자료제출의약품 중 2. 새로운 효능·효과, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량에 해당하는 자료제출의약품임.
- 기허가의약품 펙수클루정40밀리그램과 동일한 효능효과를 입증하기 위한 근거자료로 생물학적동등성시험자료를 제출하였으며, 제출된 생물학적동등성시험자료를 검토한 결과, 대조약과 시험약의 비교평가항목치(Cmax, AUC)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간 log0.8에서 log1.25 내를 만족하였음. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처 고시) [별표 1] 주4에 따라 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 상이한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」 (식약처 고시)에 따른 생물학적동등성시험자료로 독성, 약리, 임상 시험자료 같음하였음.
- 급성 위염 및 만성 위염의 위점막 병변의 개선에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 1편을 제출하였음. 급성 위염 및 만성 위염으로 진단받은 성인 환자를 대상으로 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 투여방법 비교, 우월성 3상 임상시험에서 시험약(1일2회, 1회 10mg)을 2주 동안 투여하여 결과, 1차 유효성 평가변수인 2주 후 상부위장관 내시경 검사를 통해 확인된 위점막 미란의 유효율에 대하여 시험군 (1일 2회, 1회 10밀리그램)은 65.69%, 위약은 40.63%로 위약 대비 우월함을 확인하였음(p=0.004). 가장 흔한 약물 이상반응은 두통, 소화불량, 복부 팽창 등이었으며 기허가 품목인 펙수클루정40밀리그램의 기존 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음
- 비임상시험에 관한 자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 제출자료를 면제하였음.

[약어 및 정의]

AUC _{tau}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
BID	bis in die(two time a day)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Method
C _{max}	Maximum Observed Concentration After The 1 st Dose
FAS	Full Analysis set
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker
PPI	Proton Pump Inhibitor
PPS	Per Protocol Set
QD	quaque die(every day)
SOC	System Organ Class
T _{max}	Time of C _{max} Over The Time Span Specified

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 펙수클루정10밀리그램(펙수프라잔)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 H⁺/K⁺-ATPase에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품인 '(주)대웅제약, 펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔)' (2021.12.30. 허가)의 주성분인 펙수프라잔 저함량으로 변경하고 새로운 효능·효과, 유효성분의 함량만의 증감 및 새로운 용법·용량으로 개발한 단일제임.
- 신청품목의 신청 효능효과는 “급성 위염 및 만성 위염의 위점막 병변 개선”으로, 건강한 성인을 대상으로 하는 1상 생물약제학시험 2편, 유효성 입증에 위한 위염 환자를 대상 치료적 확증 임상시험자료 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 해당사항 없음
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :
 - ① 미란성 위식도역류질환의 치료
 - ② 급성 위염 및 만성 위염의 위점막 병변의 개선<10mg에 한함>
- 질환에 대한 배경 : 위염, 위궤양, 십이지장궤양, 미란성 역류성 식도염, 비미란성 위식도역류질환 등 위산과 관련된 소화기계 질환을 통칭하여 위산관련 질환이라 한다. 질환의 원인인 위산분비를 억제하거나 제거하여 완치 또는 증상을 완화시킬 수 있는데, 이러한 질환들은 고령화, 비만, 알코올, 카페인 섭취 증가 등으로 꾸준히 증가하고 있다.
 - (1) 위식도 역류질환
위식도역류질환(GERD)이란 식도로 역류된 위의 내용물로 인하여 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 상태로, 식도에 궤양이나 미란 등의 형태학적 변화 유무에 따라 미란성 식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성 위식도역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류된다. 위식도역류질환의 전형적인 증상으로 가슴 쓰림과 산 역류 증상이 있으며, 대부분 만성적이고 재발가능성이 매우 높아 장기간의 고통을 초래하는 질환이다.
 - (2) 위염
위염이란 조직학적으로 위점막에 염증 세포의 침윤이 있는 상태를 지칭하며, 일반인에서 빈번하게 발생하고 임상에서 흔히 진단되는 질환 가운데 하나이다. 흔히 내시경검사로는 기질적 병변을 보이지 않으나 속쓰림이나 소화불량, 오심, 구토 등의 위장관 증상을 나타내는 비궤양성 소화불량(nonulcer dyspepsia, NUD)도 통칭적으로 만성 위염이라 설명되기도 하지만, 이는 위염과는 구별되어야 한다. 위염의 원인은 확실하지 않으나 다양하게 거론되고 있으며 최근 헬리코박터 파일로리(H. pylori) 감염이 가장 중요한 원인으로 대두되고 있다. 일반적으로 유행기간에 따라 급성 위염 및 만성 위염으로 구분하기도 한다.
 - 급성 위염은 주로 전정부에 국한하여 나타나며, 급성 염증반응인 출혈, 괴사, 미란 등을 동반하는 비특이성 염증이다. 급성 염증에 의해 선과 상피가 파괴되면, 뒤이어 재생이 일어나게 되고, 이러한 과정이 지속적으로

반복될 경우에는 위 점막의 위축 또는 과증식, 상피의 화생성 변화가 생기게 된다. 이러한 일련의 수복과정에 의한 만성 염증성 변화를 만성 위염이라 한다. 만성 위염은 크게 미란성 위염, 표재성 위염 및 위축성 위염으로 구분할 수 있으며, 위축성 위염에서 장상피화생은 위암의 전구 병변이기 때문에 적절한 치료가 필요하다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법¹⁾ :

- 위식도역류질환의 초기치료는 1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적이다.
- 양성자펌프억제제 초기치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프 억제제 유지요법이 권장된다.

1) 위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012, Korean J Gastroenterol, Vol. 60 No. 4, October 2012

- PPI계열: 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸등
- P-CAB계열: 테고프라잔, 보노프라잔, 레바프라잔 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 설사: 위산 분비 억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 존재하는 세균의 수가 증가할 수 있으며 세균성장병원체의 민감도를 증가시켜 장염을 일으킬 수 있음.
- 간기능 이상 : 에소메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등 PPIs의 시판 전 임상시험 및 시판 후 조사에서 간 기능 이상과 관련된 약물이상반응은 1~2%정도로 보고되었으며 대부분의 이상반응은 가역적이었으며, 해당 약물의 투여를 중단했을 때 수 주일 내에 정상범위로 회복되었음. 또한 Imidazopyridine 구조를 갖고 있는 P-CAB에서도 반복 투여시에 간 기능 이상이 보고되었으며 이러한 간 독성은 Imidazopyridine구조를 갖고 있는 화합물의 Chemical Class Effect로 여겨지고 있음.
- 혈중 가스트린 증가, 저마그네슘 혈증, 골절: : 유사 약효군 의약품 (PPIs)의 전임상 발암성 시험에서 신경내분비 종양 발생과 혈중 가스트린 증가 간의 잠재적 상관관계가 제시된바 있어 혈중 가스트린 상승은 지속적으로 관찰이 필요함. 프로톤 펌프 억제제에 의해 가스트린이 상승되고, ECL세포가 과형성된다. 결과적으로 파골 세포 전구체의 분화를 증가시키는 히스타민이 과다 분비되어 골절의 위험도가 증가할 수 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인 이력
- 2019.11.19. 임상1상 시험계획(20mg vs 20mg) 승인
- 2020.04.01. 임상3상 시험계획(급성 또는 만성 위염 환자에서의 위점막 병변 개선효과) 승인
- 2020.08.18. 임상1상 시험계획(10mg vs 40mg) 승인

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
펙수프라잔염산염	Fexuprazan Hydrochloride	$C_{19}H_{17}F_3N_2O_3S \cdot HCl$ (MW 446.87)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE bag, Aluminium bag, Fiber drum	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	(병) HDPE 병, PP 마개	적합
가속시험	40℃/75% RH	(PTP) Alu-Alu	적합

- 가속시험: 제출(온도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

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

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 펙수클루정40밀리그램 허가 당시 독성에 관한 자료로 같음함

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

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·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 펙수클루정40밀리그램 허가 당시 약리 시험 자료로 같음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건(생물약제학 시험), 3상 1건(유효성 평가)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1) 건강한 성인을 대상으로 DWP14012 정제 A 경구 투여시 약동학적 특성 및 안전성을 평가하고 DWP14012 정제 B 의 약동학적 특성 및 안전성과 비교하기 위한 무작위배정, 공개 임상시험 (10mg vs 40mg, DW_DWP14012107)								
1상		· 무작위배정, 공개, 교차설계, 2x2 · 건강한 성인 남성 · 시험대상자 수: 총 24명					<약동학> AUClast, AUCinf, AUC0-24h, Cmax,	<약동학> • 약동학 평가 - 일차 평가변수: (Part2) DWP14012 정제A 4정 및

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							<p>T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F $AUC_{last,ss}$, $AUC_{inf,ss}$, $AUC_{0-12h,ss}$, $AUC_{12-24h,ss}$ $AUC_{0-24h,ss}$ $C_{max,ss}$ $T_{max,ss}$, $t_{1/2,ss}$, CL/F, $V_z/F,ss$</p> <p><안전성> 신체검사, 활력징 후, 심전도 검사, 임상 실험실검사</p>	<p>정제B 1정 단회 경구 투여시 DWP14012의 AUC_{last}, C_{max}</p> <p>- 결과: Part II에서 약동학 분석군에 포함된 대상자는 총 23명이었으며, 10mg 4정 투여시와 DWP14012 40mg 1정 단회 투여시 DWP14012의 AUC_{last}와 C_{max}의 기하평균비 및 90% 신뢰구간은 각각 1.0290 (0.9476-1.1174), 1.0290 (0.9352-1.1321)로 모두 생물학적 동등성 평가기준 범위 0.8-1.25를 만족하였음.</p> <p><안전성> - 발생한 이상반응은 10건(Part I: 2건, Part II: 8건)이었으며, Part I에서 1명에서 2건 발생한 이상반응은 모두 두통, Part II에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 비정상적 통증, 설사였음. 발견된 이상반응은 모두 경증이었으며, 이 중 1건(Part II)을 제외하고는 모두 임상시험용의약품과 관련성이 있는 것으로 평가되었음. 발생한 이상반응 모두 특별한 처치 없이 소실되었으며, 중대한 이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단 또는 사망을 초래한 이상반응, 중도탈락 초래한 이상반응은 발생하지 않았음.</p>
2) 건강한 성인을 대상으로 DWP14012 정제 A와 DWP14012 정제 B를 경구 투여 후 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 임상시험 (20mg vs 20mg, DW_DWP14012103)								
1상							<p><약동학> 단회 투여시 혈장 중 DWP14012 C_{max}, AUC_t, AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_d/F,</p> <p><안전성> 자·타각 증상 등 이상반응, 신체검사, 활력 징후, 임상실험 실검사, 심전도 검사</p>	<p><약동학> ● 일차유효성 평가변수 - 두 약물간의 체내 약물 노출도 비교 - 결과: DWP14012 정제B 투여군 대비 DWP14012 정제A 투여군의 로그 변환된 C_{max}와 AUC_t의 기하평균비(90% 신뢰구간)는 각각 1.1014 (0.9892-1.2265) 과 1.0530 (0.9611-1.1536)으로 C_{max} 와 AUC_t 모두 0.8-1.25를 만족하였음</p> <p><안전성> - 본 임상시험 기간 동안 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(TEAE)은 5명(23.8%, 6건), 정제B 투여군 3명(14.3%, 3건), 정제A 투여군 3명(14.3%, 3건)이었으며, 이 중 6건(Proteinuria 및 Abdominal discomfort 각 2건, White blood cell count increased 및 Diarrhoea 각 1 건)은 약물이상반응으로 평가되고 군간 유의적 차이 없었음. 발생한 이상반응은 모두 경증이었으며, 치료없이 회복되었음. - 기존에 알려진 이상반응 외의 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

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
안전성·유효성 시험								
급성 또는 만성 위염 환자를 대상으로 DWP14012 20mg QD, 10mg BID 또는 위약을 2주간 경구 투여한 후 DWP14012의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군, 3 상 임상시험(DWP14012_305)								
3상		<ul style="list-style-type: none"> • 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 우월성 • 시험목적: - 급성 또는 만성 위염 환자를 대상으로 DWP14012 20 mg QD, 10 mg BID 또는 위약을 2주간 경구 투여한 후 DWP14012의 유효성 및 안전성을 평가 • 급성 또는 만성 위염 성인 환자(325명) • 투여방법 : 2주 동안 식전 경구투여 - 시험약 : 펙수프라잔 20mg QD - 시험약 : 펙수프라잔 10mg BID - 위약 					<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1차: 24주 후 내시경상 관해 유지율 - 2차: 12주 후 내시경상 관해 유지율 <p><안전성></p> <p>이상반응, 활력징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사, 중앙검사실검사</p>	<p><유효성 평가></p> <ul style="list-style-type: none"> • 일차 평가 변수 - 대조군(위약) 대비 시험군1(DWP14012 20mg QD)의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율 - 대조군(위약) 대비 시험군2(DWP14012 10mg BID)의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율 - 결과 : FAS군에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율은 DWP14012 20mg QD군 57.84%(59/102명), DWP14012 10mg BID군 65.69%(67/102명), 위약군 40.63%(39/96명) 이 었음. • 이차 평가 변수

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								1) 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 완치율 2) 상부위장관 내시경 검사상 위점막 부종 완치율 3) 상부위장관 내시경 검사상 위점막 발적 유효율 4) 상부위장관 내시경 검사상 위점막 출혈 유효율 5) 자각증상의 유효율 • 탐색적 평가 변수 1) H.pylori 감염 여부(양성, 음성)에 따른 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율 2) 급성/만성 위염에 따른 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율 <안전성> - 임상시험용의약품을 투여 받은 325명의 시험대상자 중 발생한 이상반응 발현율은 27.08%(23/325명, 32건), 약물이상반응(ADRs) 발현율은 2.77%(9/325명, 12건) 이었으며, 발생한 이상반응은 대부분이 경증으로 자연적으로 회복되었음. - 이상반응은 SOC 기준으로 위장관 장애가 8명(2.46%, 10건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, 그 다음으로 신경계 장애가 5명(1.54%, 5건), 근골격계 및 결합조직 장애가 4명(1.23%, 4건) 등의 순이었음. - 임상시험시 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응은 두통, 근육통이 보고되었으며, 약물이상반응은 두통, 복부팽창, 상복부 통증, 간 효소 증가, 백혈구 감소증, 졸립, 요로 결석이 확인되었음. - 중대한 이상반응 및 약물이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단 또는 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[DWP14012_305]

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 327명의 시험대상자 중 safety set에 총 325명(시험군1 109명, 시험군2 108명, 대조군 108명)이 포함되었다. FAS에는 safety set 시험대상자 중 투여 후 유효성 미평가 11명, 선정/제외기준 위반 14명이 제외되어 총 300명(시험군1 102명, 시험군2 102명, 대조군 96명)이 포함되었다. PPS에는 FAS시험대상자 중 임상시험용의약품 관리 및 투여 위반 7명, 기타 위반 사항 3명(절차, 병용금지, 방문검사)이 제외되어 총 290명(시험군1 95명, 시험군2 102명, 대조군 93명)이 포함되었다.
- 무작위 배정된 327명의 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

- 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율
- 유효성 평가 주분석군인 FAS군 분석 결과, 투여 후 2주 시점에서 상부위장관 내시경 검사에 따른 미란의 유효율은 펙수프라잔 20mg QD군 57.84%(59/102명), 펙수프라잔 10mg BID군 65.69%(67/102명), 위약군 40.63%(39/96명)이 었음. 위약군 대비 각 20mg QD, 10mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 20mg QD군 16.97(6.97)%, 10mg BID군 25.14(6.88)% 이었으며, 각 20mg QD, 10 mg BID 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보여, 두 투여군 모두 위약군 대비 우월함을 입증하였으며, 20mg QD군 보다 10mg BID 군에서 더 높은 유효율을 보였음(20mg QD군: p=0.0167, 10mg BID군: p=0.0004).

	시험군1 (1일2회, 1회 10mg) N=102	시험군2 (1일1회, 1회 20mg) N=102	위약군 N=96
위점막미란의 유효율 % (N)	65.69(67/102)	57.84(59/102)	40.63(39/96)
Common Risk Difference (시험군-위약군)(SE)	25.14 (6.88)	16.97 (6.97)	
95%신뢰구간	[11.66, 38.62]	[3.31, 30.64]	
p-value*	0.004	0.0167	

- 탐색적 평가항목(H.pylori 감염여부, 급성/만성 위염 여부)에 따른 투여 2주 후 내시경상 미란의 유효율에 대한 영향을 분석한 결과, H.pylori 감염여부, 급성/만성 위염 여부에 관계 없이 펙수프라잔 10mg BID 투여군이 위약군 보다 미란의 유효율이 더 높았으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(P value=0.0088, 0.0150).

③ 2차 유효성 결과

- 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 **미란의 완치율**
 - FAS에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 완치율을 투여군 별로 살펴보면, 20mg QD군 54.90%(56/102명), 10mg BID군 57.84%(59/102명), 위약군 39.58%(38/96명)이었다. 위약군 대비 각 20mg QD, 10 mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 20mg QD군 15.04(6.99)%, 10mg BID군 18.42(6.98)% 이었으며, 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였다(20mg QD군: p=0.0333, 10mg BID군: p=0.0100). PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.
- 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 **부종의 완치율**
 - FAS에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 부종 완치율을 투여군 별로 살펴보면, 20mg QD군 74.07%(20/27명), 10mg BID군 73.33%(22/30명), 위약군 68.75%(22/32명) 이었다. 위약군 대비 각 DWP14012 20mg QD, 10mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 DWP14012 20mg QD군 5.46(11.72)%, DWP14012 10mg BID군 3.31(11.95)% 이었으며, 각 DWP14012 20 mg QD, 10mg BID 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었다(DWP14012 20 mg QD군: p=0.6490, DWP14012 10 mg BID군: p=0.7827). PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.
- 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 **발적 유효율**
 - FAS에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 발적 유효율을 투여군 별로 살펴보면, 20mg QD군 51.79%(29/56명), 10mg BID군 48.15%(26/54명), 위약군 50.00%(31/62명) 이었다. 위약

군 대비 각 20mg QD, 10 mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 20 mg QD군 2.19(9.02)%, 10mg BID 군 -0.99(9.22)% 이었으며, 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.8097, p=0.9153). PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

• 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 **출혈의 유효율**

- FAS에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 출혈 유효율을 투여군 별로 살펴보면, 20mg QD군 82.76%(24/29명), 10mg BID군 94.12%(16/17명), 위약군 77.78%(14/18명) 이었다.

층화요인(베이스라인 급성/만성 위염)을 보정한 CMH test 분석 결과, 위약군 대비 각 DWP14012 20 mg QD, 10 mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 20mg QD군 4.66(12.06)%, 10mg BID군 14.59(11.40)% 이었으며, 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.6998, p=0.2279).

- PPS의 결과는 층화요인을 보정한 CMH test 분석 결과에서 위약군 대비 각 20mg QD, 10mg BID 투여군간 common risk difference (SE)가 20mg QD군 -1.67(12.07)%, 10mg BID군 10.33(10.89)% 이었으며, 이외 결과는 FAS와 유사하였다.

• 자각증상의 유효율

- FAS에서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 자각증상의 유효율을 투여군 별로 살펴보면, 20 mg QD군 61.76%(63/102명), 10mg BID군 67.65%(69/102명), 위약군 70.83%(68/96명) 이었다. 위약군 대비 각 20mg QD, 10 mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 20mg QD군 -9.01(6.68)%, 10mg BID군 -3.13(6.56)% 이었으며, 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.1824, p=0.6355). PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

④ 안전성 결과

- 이상반응 발현율은 발현율은 7.08%(23/325명, 32건) 이었으며, 투여군 별로는 20mg QD군 8.26%(9/109명, 11건), 10mg BID군 8.33%(9/108명, 15건), 위약군 4.63%(5/108명, 6건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.4786).

- 약물이상반응 발현율은 2.77%(9/325명, 12건) 이었으며, 투여군 별로는 20mg QD군 3.67%(4/109명, 6건), 10mg BID군 2.78%(3/108명, 4건), 위약군 1.85%(2/108명, 2건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.9122).

- 본 임상시험에서 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았다.

- 임상시험시 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응은 두통, 근육통이 보고되었으며, 약물이상반응은 두통, 복부팽창, 상복부 통증, 간 효소 증가, 백혈구 감소증, 졸림, 요로 결석이 관찰되었다.

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

- 제출한 핵심임상시험(DWP14012_305)에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 2주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 미란의 유효율이었으며 FAS군으로 분석을 수행하였음.
- 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 유효율은 펙수프라잔 20mg QD군 57.84%(59/102명), 펙수프라잔 10mg BID군 65.69%(67/102명), 위약군 40.63%(39/96명) 이었음. 층화요인(베이스라인 급성/만성 위염)을 보정한 CMH test 분석 결과, 위약군 대비 각 펙수프라잔 20mg QD, 10mg BID 투여군간 common risk difference (SE)은 펙수프라잔 20mg QD군 16.97(6.97)%, 펙수프라잔 10mg BID군 25.14(6.88)% 이었으며, 각각의 펙수프라잔 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보여 우월함을 입증하였으며 20mg QD군 보다 10mg BID 군에서 더 높은 유효율을 보였음(DWP14012 20mg QD군: $p=0.0167$, DWP14012 10mg BID군: $p=0.0004$).
- 탐색적 평가항목(H.pylori 감염여부, 급성/만성 위염 여부)에 따른 투여 2주 후 내시경상 미란의 유효율에 대한 영향을 분석한 결과, H.pylori 감염여부, 급성/만성 위염 여부에 관계 없이 펙수프라잔 10mg BID 투여군이 위약군 보다 미란의 유효율이 더 높았으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(P value=0.0088, 0.0150).
- 이차유효성 평가 변수로서 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 ①미란의 완치율, ②부종 완치율, ③발적 유효율, ④출혈 유효율, ⑤자각증상의 유효율을 평가하였음. 임상시험용의약품 투여 후 2주 시점에서의 상부위장관 내시경 검사상 위점막 미란의 완치율은 펙수프라잔 20mg QD군 54.90%, 펙수프라잔 10mg BID군 57.84%, 위약군 39.58%이었으며, 층화요인을 보정한 CMH test 분석 결과, 각 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p=0.0333$, $p=0.0100$).
- 이차 유효성 평가 변수인 위점막 부종 완치율은 펙수프라잔 20mg QD군 74.07%, 펙수프라잔 10mg BID군 73.33%, 위약군 68.75% 이었음. 위점막 발적 유효율은 펙수프라잔 20mg QD군 51.79%, 펙수프라잔 10mg BID군 48.15%, 위약군 50.00%이었음. 위점막 출혈 유효율은 펙수프라잔 20mg QD군 82.76%, 펙수프라잔 10mg BID군 94.12%, 위약군 77.78% 이었음. 자각증상의 유효율은 펙수프라잔 20mg QD군 61.76%, 펙수프라잔 10mg BID군 67.65%, 위약군 70.83%이었음. 부종 완치율, 발적 유효율, 출혈 유효율, 자각증상의 유효율의 층화요인(베이스라인 급성/만성 위염)을 보정한 CMH test 분석 결과 각 투여군 모두 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률에 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었음. 보고된 대부분의 이상반응은 시험약과 활성대조약의 주성분인 펙수프라잔의 기허가된 의약품에서 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었음.
- 이상반응(TEAEs) 발현율은 7.08%(23/325명, 32건) 이었으며, 투여군 별로는 DWP14012 20mg QD군 8.26%(9/109명, 11건), DWP14012 10mg BID군 8.33%(9/108명, 15건), 위약군 4.63%(5/108명, 6건) 이었고, 군간

통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.4786).

- 약물이상반응(ADRs) 발현율은 2.77%(9/325명, 12건) 이었으며, 투여군 별로는 DWP14012 20 mg QD군 3.67%(4/109명, 6건), DWP14012 10 mg BID군 2.78%(3/108명, 4건), 위약군 1.85%(2/108명, 2건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.9122).
- 본 임상시험에서 발생한 이상반응의 결과 대부분이 경증으로 자연적으로 회복되었으며, 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았음.

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

- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 핵심 임상시험으로 목표적응증(급성 위염 및 만성 위염의 위점막병변 개선) 위약 대비 우월성을 비교한 3상 임상시험을 제출함.
- 3상 임상시험에서 급성 위염 및 만성 위염인 성인 환자 325명을 대상으로 또는 펙수프라잔 10mg 1일 2회 또는 펙수프라잔 20mg 1일 1회 위약을 2주 투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험으로 1차 유효성 평가변수는 2주 후 내시경 상 미란의 유효율이었으며 시험 결과 시험약 및 대조약에서 각각 65.69%, 57.84%로 두 군 모두 위약 (40.63%) 대비 높은 미란의 유효율을 나타내었으며 통계적으로 유의함을 입증하였음(p-value 0.004, 0.0167)
 - 안전성 측면에서 펙수프라잔 10mg 또는 20mg 투여시 위약군과 비교하여 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 유의한 차이가 없었음. 또한, 기존에 알려진 펙수프라잔의 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교
 - 펙수클루정10밀리그램(신청품목) vs 펙수클루정40밀리그램

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대웅제약(주)	허가일	2022.08.18.
제품명	펙수클루정10밀리그램(펙수 프라잔)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.2, 2022.7.18.
주성분 및 함량	1정(157.5밀리그램) 중 펙수프라잔 10.00밀리그램		
효능·효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변 개선<10mg에 한함>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 해당없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
설사, 간의 장애, 혈액 가스트린 증가, 저마그네슘혈증, 골절	▶ 일반적인 의약품 감시활동 ▶ 시판후조사(사용성적조사)	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
• 고령자에서의 사용경험 • 임부 및 수유부에서 사용경험 • 간기능 장애를 가진 환자에서 사용경험 • 신기능 장애를 가진 환자에서 사용경험	▶ 일반적인 의약품 감시활동 ▶ 시판후조사(사용성적조사)	첨부분서

* 첨부분서, 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)