

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-07-16		접수번호		20240091166	
신청구분		자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품					
신청인 (회사명)		(주)대웅제약					
제품명		펙수클루정20밀리그램(펙수프라잔염산염)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		펙수프라잔염산염 (DMF등록번호 : 1632-3-ND)					
제조/수입 품목		☒ 제조 ☐ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		1정(157.5밀리그램) 중 펙수프라잔염산염 20.00밀리그램					
최종 허가 사항	허가일자	2025-05-12					
	효능·효과	불임 참조					
	용법·용량	불임 참조					
	사용상의 주의사항	불임 참조					
	저장방법 및 사용기간	불임 참조					
	제조원	불임 참조					
	허가조건	불임 참조					
국외 허가현황		-					
허가부서		의약품허가총괄과		허가담당자		이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장	
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과		심사담당자		(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장 (기시) 권혁진 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장	
GMP* 평가부서		-		GMP 담당자		-	

* 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

비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방

○ 용법·용량

비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방
- 1일 1회, 1회 20mg을 24주 동안 경구투여한다. 비교임상시험기간은 24주를 초과하지 않았다.

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) 아타자나비어, 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)

3. 이상반응

비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양 (위궤양 및 십이지장궤양)의 예방
요법 환자를 대상으로 총 1 건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상

자 중, 210명이 이 약 20mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상 반응(*)은 아래 표1과 같다.

표 1. 임상시험에서 보고된 이상반응

이상반응	펙수프라잔염산염20mg (N=210)	란소프라졸 15mg (N=209)
위장관 장애		
소화불량*	7(3.33%)	5(2.39%)
설사*	2(0.95%)	6(2.87%)
미란성 위염	3(1.43%)	3(1.44%)
상복부 통증*	3(1.43%)	2(0.96%)
오심	1(0.48%)	4(1.91%)
복부 불편감*	1(0.48%)	3(1.44%)
구토*	1(0.48%)	3(1.44%)
복부 팽창*	2(0.95%)	2(0.96%)
변비	1(0.48%)	3(1.44%)
장염	1(0.48%)	2(0.96%)
복통	1(0.48%)	1(0.48%)
위 식도 역류 질환	1(0.48%)	1(0.48%)
고가스트린 혈증*	2(0.95%)	0
식도염	0	2(0.96%)
구강 건조	0	1(0.48%)
고창*	1(0.48%)	0
대장 용종	1(0.48%)	0
상장간막 동맥 박리	1(0.48%)	0
감염 및 기생충 감염		
COVID-19	12(5.71%)	14(6.70%)
비인두염	1(0.48%)	4(1.91%)
대상포진	3(1.43%)	2(0.96%)
인플루엔자	2(0.95%)	0
방광염	1(0.48%)	1(0.48%)
급성 신우신염	1(0.48%)	1(0.48%)
봉와직염	0	1(0.48%)
코로나바이러스 감염	1(0.48%)	0
위장염	1(0.48%)	0
손발톱 주위염	1(0.48%)	0
편도 주위 농양	0	1(0.48%)
폐렴	0	1(0.48%)
무좀	1(0.48%)	0
상기도 감염	1(0.48%)	0
요로 감염	0	1(0.48%)
질염	0	1(0.48%)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	4(1.90%)	0
요통	0	4(1.91%)
근육통	0	3(1.44%)
관절 종창	1(0.48%)	1(0.48%)
사지 통증	1(0.48%)	1(0.48%)
류마티스 관절염	2(0.95%)	0
관절염	1(0.48%)	0
연골병증	1(0.48%)	0
근육 쇠약	1(0.48%)	0
근막 통증 증후군	1(0.48%)	0

골관절염	1(0.48%)	0
건초염	1(0.48%)	0
임상 검사		
혈액 가스트린 증가*	3(1.43%)	3(1.44%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가*	2(0.95%)	1(0.48%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가*	2(0.95%)	1(0.48%)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	2(0.95%)	1(0.48%)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	0	1(0.48%)
혈액 중성 지방 증가	1(0.48%)	0
심전도 QT 연장*	1(0.48%)	0
감마 글루타밀 전이 효소 증가	0	1(0.48%)
간 기능 검사 증가	0	1(0.48%)
신 기능 검사 비정상	0	1(0.48%)
피부 및 피하조직 장애		
소양증	0	4(1.91%)
두드러기	1(0.48%)	1(0.48%)
진피 낭종	1(0.48%)	0
접촉성 피부염	0	1(0.48%)
습진	1(0.48%)	0
건선	1(0.48%)	0
발진	1(0.48%)	0
피부 병변	0	1(0.48%)
피부 종괴	0	1(0.48%)
신경계 장애		
현기증	0	4(1.91%)
두통	0	4(1.91%)
감각저하	0	2(0.96%)
무기력	0	1(0.48%)
요추천골 신경근병증	0	1(0.48%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
홍통	1(0.48%)	1(0.48%)
말초 부종	1(0.48%)	1(0.48%)
카테터 부위 통증	1(0.48%)	0
얼굴 부종	0	1(0.48%)
피로	0	1(0.48%)
염증	1(0.48%)	0
발열	1(0.48%)	0
이물감	1(0.48%)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1(0.48%)	2(0.96%)
구인두 통증	2(0.95%)	0
특발성 폐 섬유증	1(0.48%)	0
기흉	1(0.48%)	0
폐 종괴	1(0.48%)	0
역류 후두염	1(0.48%)	0
알레르기 비염	0	1(0.48%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
타박상	1(0.48%)	1(0.48%)
인대 염좌	2(0.95%)	0
상과염	1(0.48%)	0
하지 골절	1(0.48%)	0
반월상 연골판 손상	1(0.48%)	0
시술 관련 통증	1(0.48%)	0
손목 골절	0	1(0.48%)
신장 및 요로 장애		

혈뇨	0	2(0.96%)
단백뇨	0	2(0.96%)
만성 신장 질환	1(0.48%)	0
신장 결석	0	1(0.48%)
혈관 장애		
고혈압	1(0.48%)	2(0.96%)
동맥 경화증	1(0.48%)	0
고혈압 위급	1(0.48%)	0
수족냉증	0	1(0.48%)
혈액 및 림프계 장애		
백혈구 감소증	0	2(0.96%)
이중혈구 감소증	0	1(0.48%)
호중구 감소증*	1(0.48%)	0
혈소판 감소증*	1(0.48%)	0
정신 장애		
불면	0	3(1.44%)
불안 장애	0	1(0.48%)
수면 장애	1(0.48%)	0
눈 장애		
알레르기 결막염	1(0.48%)	1(0.48%)
백내장	0	1(0.48%)
안구 불편감	0	1(0.48%)
대사 및 영양 장애		
이상지질혈증	1(0.48%)	1(0.48%)
당뇨	0	1(0.48%)
고중성지방 혈증	1(0.48%)	0
심장 장애		
심실 조기 수축	0	2(0.96%)
심방세동	0	1(0.48%)
심계항진	0	1(0.48%)
간담도 장애		
자가면역성 간염	1(0.48%)	0
담석증	0	1(0.48%)
급성 간염*	1(0.48%)	0
고빌리루빈 혈증	0	1(0.48%)
생식계 및 유방 장애		
이상 자궁 출혈	1(0.48%)	0
유방 종괴	0	1(0.48%)
골반통	0	1(0.48%)
내분비 장애		
자가면역성 갑상선염	0	1(0.48%)
갑상선 기능 저하	0	1(0.48%)
갑상선 낭종	1(0.48%)	0
귀 및 미로 장애		
이석증	0	1(0.48%)
이명	1(0.48%)	0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
양성 선종	0	1(0.48%)
구강 유두종	0	1(0.48%)

4. 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, 토

혈, 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, 클로스트리듐 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, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

5) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 소화성궤양 예방을 위해, 이 약은 류마티스 관절염, 골관절염 또는 강직척추염 등에 대한 근골격계 질환 환자의 통증 관리를 위해 비스테로이드소염진통제를 지속적으로 투여가 필요한 환자에게 투여한다. 투여 시작 전 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력을 확인한다.

6) 지속적인 비스테로이드소염진통제로 치료가 요구되는 환자의 소화성궤양의 예방요법은 다음과 같은 고위험환자에게 제한되어야 한다 : 위장관출혈병력, 천공 또는 궤양, 고령자, 상부위장관 이상반응을 일으키는 것으로 알려진 약물(예, 코르티코스테로이드 또는 항응고제)과 병용 투여, 심각한 동반질병요소의 존재 또는 비스테로이드 소염진통제의 최대 추천용량으로 지속되는 사용

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 아타자나비어 및 네피나비어와 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 τ 가 각각 1.1배, 0.77배로 나타났으나, 임상적으로 유의한 수준은 아니었다.
- 4) 이 약, 클래리스로마이신, 아목시실린 3제를 병용투여 시, 아목시실린의 AUC τ 가 0.86배로 나타났으나 임상적으로 유의한 수준은 아니었다.
- 5) 이 약과 비스테로이드소염진통제 (NSAIDs) (나프록센, 멜록시캄 또는 세레콕시브) 병용 투여를 평가한 시험에 의하면 세레콕시브, 멜록시캄의 AUC t 는 1.16, 1.14배, 나프록센과 병용투여시 펙수프라잔의 AUC t 는 1.19배로 경미하게 증가하였다.

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(위

내 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 배출량은 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 경구투여 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 뇨출 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 건강한 성인에게 이 약과 비스테로이드소염진통제 (NSAIDs) (나프록센, 멜록시캄 또는 셀레콕시브) 병용 투여하였을 때, 셀레콕시브, 멜록시캄의 AUCt는 1.16, 1.14배, 나프록센과 병용투여시 펙수프라잔의 AUCt는 1.19배로 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 및 C_{ss,max}는 각각 23% 및 28% 감소하고 아목시실린의 의 AUCT 및 C_{ss,max}는

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 혈중 농도를 상승시킬 가능성은 적다.

다. 임상시험 정보

1) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방
비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양의 예방요법 환자 360명을 대상으로 이 약 20mg 또는 란소프라졸 15mg을 1일 1회 최대 24주까지 경구 투여한 무작위 배정, 이중눈가림 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율(%)은 아래 표와 같으며 란소프라졸군에 대한 이 약의 비열등성이 확인되었다<표 2>.

표 2. 24주까지 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율

	이 약 20mg (N=172)	란소프라졸 15mg(N=181)
24주 후 내시경 상 소화성 궤양 발생 비율(N(%))	2(1.16)	5(2.76)
Common Risk Difference($\pm$ SE) ^{a)}	-1.64(1.47)	
Difference 95% 신뢰구간 ^{b)}	[-4.52, 1.25]	

a) 군간 비율 차이, % (Cochran-Mantel-Haenszel Method)

b) 비열등 마진 8.3%, 유의수준 0.025(단측검정), 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 미치는 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 발암성시험에서 수컷 60 mg/kg/day (임상용량 40 mg/일 AUC 기준 약 26.9배)에서 위 양성 선종이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조 (주)대웅제약 대한민국 제조원 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 1

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 펙수프라잔염산염
- 등록번호 : 1632-3-ND
- 제조소 명칭 : 대웅바이오(주)
- 소재지 : 경기도 화성시 향남읍 제약단지 29

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가 신고·심사 규정」 제7조의2 제1항 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024-07-16	2024-07-16	2024-07-16	2024-07-16	
1차보완 요청일자	2024-09-23	2024-08-27	2024-09-20	2024-09-23	
1차보완 접수일자	2025-03-21	2025-03-25	2025-03-24	2025-03-24	
2차보완 요청일자	2025-04-21	-	2025-04-17	2025-04-21	
2차보완 접수일자	2025-05-01	-	2025-05-01	2025-05-01	
최종처리 일자	2025-05-12	2025-04-16	2025-05-09	2025-05-12	

[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·심사 규정」(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)}																												비 고					
		2																3				4						5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	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	라	마	바	가	나	다		가	나			
제출자료		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○			
		○	※	※	△	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	주 3,4		
		○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○			
제출여부		○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○			
면제사유		2. 가, 3. 가 : DMF자료로 같음 4. 5. : 동 규정 제28조제4항에 따라 제출자료 면제(시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하 거나 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) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
- 2) 의존성
- 3) 항원성 및 면역독성
- 4) 작용기전독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물
- 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(펙수클루정20밀리그램)은 기허가 제품 펙수클루정 10, 40밀리그램과 제형의 크기가 유사한 정제로써 별개의 효능효과(비스테로이드소염진통제 유도성 소화성궤양 예방)에 사용하기 위해 개발하였음. 「의약품품목허가 신고 심사규정」[별표1] 전문의약품 II.자료제출의약품 중 2. 새로운 효능·효과, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량에 해당하는 자료제출의약품임.
- 비스테로이드소염진통제 유도성 소화성궤양 예방에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 1편을 제출하였음. 비스테로이드소염진통제를 장기간 투여받아야 하는 소화성궤양 발생 고위험인자를 지닌 환자 대상 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성 3상 임상시험을 수행하였음. 시험약(1일1회, 1회 20mg)을 24주 동안 투여하여 결과, 1차 유효성 평가변수인 24주 까지 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생한 시험대상자의 비율(%)은 시험군(펙수프라잔 20밀리그램)은 1.16%, 대조약(란소프라졸 15mg)은 2.76%로 군간 비율차이는 -1.64[-4.52, 1.25]로 신뢰구간상한이 비열등성 마진 8.3%보다 작아 비열등함을 확인하였음. 가장 흔한 약물이상반응은 소화불량, 상복부통증, 설사, 혈액 가스트린 증가 등이었으며 기허가 품목인 펙수클루정40밀리그램의 기존 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음
- 비임상시험에 관한 자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 제출 자료를 면제하였음.

[약어 및 정의]

AUC_{τ}	Area Under The Plasma Concentration Curve–Time Curve at Steady–State For A Dosing Interval
$C_{\max}$	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)
$T_{\max}$	Time of $C_{\max}$ Over The Time Span Specified

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 펙수클루정20밀리그램(펙수프라잔염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 $H^+/K^+-ATPase$ 에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품인 ‘(주)대웅제약, 펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔염산염)’ (2021.12.30. 허가)의 주성분인 펙수프라잔 저함량으로 변경하고 새로운 효능·효과, 유효성분의 함량만의 증감 및 새로운 용법·용량으로 개발한 단일제임.

- 신청품목의 신청 효능효과는 “비스테로이드소염진통제 유도성 소화성궤양 예방”으로, 건강한 성인을 대상으로 하는 1상 생물약제학시험 2편, 유효성 입증을 위한 치료적 확증 임상시험자료 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔염산염), (주)대웅제약, (2021.12.30. 허가)
펙수클루정10밀리그램(펙수프라잔염산염), (주)대웅제약, (2022.8.18. 허가)
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :
비스테로이드소염진통제(NSAIDs)유도성 소화성궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방
- 질환에 대한 배경 : 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 통증 경감과 소염 목적으로 전 세계적으로 널리 처방되고 있는 대표적인 소염진통제로 특히, 골관절염(osteoarthritis, OA), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)을 포함한 다양한 만성 근골격계 질환 환자에게서는 장기간 처방이 요구된다. 하지만 다수의 연구를 통해 NSAIDs의 복용은 출혈, 궤양, 천공 등 여러 위장관 손상과 강력한 연관성을 가지고 있음이 보고되어 있다.

NSAIDs 투여로 인한 소화성궤양 발생률은 국내.외 연구를 통해 약 15 ~ 30%로 알려져 있으며, 이러한 궤양 발생의 위험인자는 선행 연구들을 통하여 잘 확립되어 있다. 소화성궤양 또는 궤양 합병증의 과거력이 있는 경우, 출혈의 상대 위험도가 약 2배 증가하며, 고령(60세 이상), 특히 70세 이상은 궤양 과거력과 유사한 정도의 위험도가 있는 것으로 알려져 있다. 이 외 고용량 NSAIDs 사용, 두가지 이상의 NSAIDs 사용, NSAIDs와 함께 저용량 아스피린을 포함한 항혈소판제, 항응고제 또는 스테로이드제를 병용 투여할 경우 또한 소화성궤양이나 그로 인한 합병증 발생의 위험인자이다. NSAIDs에 의한 소화성궤양 일차예방의 가장 효과적인 방법은 약제 사용을 중지하거나 사용하지 않는 것이다. 그러나 대부분의 환자들이 NSAIDs 유발성 소화성궤양이 발생할 수 있는 상황에 직면하고 있으나 근골격계 질환과 같이 질환의 통증이 심각하기 때문에 NSAIDs 중단을 고려할 수 없는 실정에 처해 있다. 이에 장기간 NSAIDs 투여가 필요한 경우 NSAIDs 관련 소화성궤양의 예방이나 치료를 위하여 미소프로스톨(misoprostol), H2 수용체 길항제(H2 receptor antagonist, H2RA), 양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 등이 병용 처방되고 있다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
- NSAIDs에 의한 소화성궤양의 예방이나 치료를 위해서 사용할 수 있는 약제로는 미소프로스톨(Misoprostol), H2 수용체 길항제(Histamine 2 receptor antagonist, H2RA), 프로톤 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI) 등이 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 설사: 위산 분비 억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 존재하는 세균의 수가 증가할 수 있으며 세균성 장병원체의 민감도를 증가시켜 장염을 일으킬 수 있음.
- 간의 장애 : 에스오메프라졸, 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.

- 혈액 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 파골세포 전구체의 분화를 증가시키는 히스타민이 과다 분비되어 골절의 위험도가 증가할 수 있음.

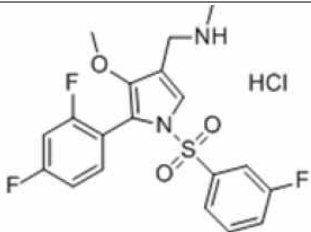
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인 이력
 - 2021.03.11. 임상3상 시험계획 승인

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
펙수프라잔염산염	1-(5-(2,4-difluorophenyl)-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-Nmethyl methaneamine hydrochloride	$C_{19}H_{17}N_2F_3O_3S \cdot HCl$ (MW 446.87)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상

■ 확인시험

시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☒ 융점 ☒ 기타)

순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☒ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분

☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약/시액

*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	• 병 포장 (HDPE/PP) • 블리스터 포장 (Alu/Alu)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 팩수클루정40밀리그램 허가당시 팩수프라잔의 독성에 관한 자료가 제출되었고, 검토된 용량 범위 내에 포함되므로 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 추가적인 독성시험을 실시하는 것은 무의미하다고 판단됨.

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

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 팩수클루정40밀리그램 허가당시 소화성궤양에 대한 약리시험 자료가 제출되었으며, 임상3상 승인 당시 신청 품목의 용량설정 타당성을 입증하는 근거자료가 제출되었으므로 추가적인 효력시험을 실시하는 것은 무의미하다고 판단되며 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 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 A와 DWP14012 정제 B를 경구 투여 후 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 임상시험 (20mg vs 20mg, DW_DWP14012103)								
1상		- 무작위배정, 공개, 교차설계, 2x2 - 건강한 성인 - 시험대상자 수: 총 24명 - 투여방법 : 경구투여 - 정제A : 펙수프라잔 20mg(157.5mg) - 정제B : 펙수프라잔 20mg(312mg) 10시간 금식 후 단회투여 - 휴약기 7일 이상					<약동학> 단회 투여시 혈장 중 DWP14012 Cmax, AUCt, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F, <안전성> 자·타각 증상 등 이상반응, 신체검사, 활력 징후, 임상실험 실검사, 심전도 검사	<약동학> - 약동학 평가 - 일차 평가변수: DWP14012 Cmax , AUCt - 이차 평가변수: DWP14012 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F - 약동학 평가 결과 : 약동학 평가 분석군 (Pharmacokinetic Set) 20명 (Sequence 1: 9명, Sequence 2: 11명) - 일차 평가변수 결과: 두 약물간의 체내 약물 노출도를 비교, DWP14012 정제B 투여군 대비 DWP14012 정제A 투여군의 로그 변환된 Cmax와 AUCt의 기하평균비(90% 신뢰구간)는 각각 1.1014 (0.9892-1.2265) 과 1.0530 (0.9611-1.1536)으로 Cmax 와 AUCt 모두 0.8-1.25를 만족하였음 <안전성> - 발생한 이상반응은 7건이었으며, 임상시험용의약품 투여 후 발생한이상반응은 5명에서 6건(DWP14012 정제 A군: 3건, DWP14012 정제 B군: 3건) 이었으며, 6건 모두 약물 이상반응(Proteinuria 및 Abdominal discomfort 각 2건, White blood cell countincreased 및 Diarrhoea 각 1 건)이었음. 발생된 이상반응 모두 경증이었으며, 치료없이 회복되었고 중대한 이상반응, 사망 또는 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응은 발생하지 않았음.
2) 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP14012와 NSAIDs 3종을 각 병용투여 시 안전성/내약성 및 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복투여 임상시험(DW_DWP14012005)								
1상		- 무작위배정, 공개, 반복투여 - 건강한 성인 남성 - 시험대상자 수: Cohort 1 : 54 Cohort 2 : 28 Cohort 3 : 29 - 투여방법 : 경구투여 - Cohort 1 : 세레록시브 200mg, 펙수프라잔 40mg - Cohort 2 : 나프록센 500mg, 펙수프라잔					<약동학> (1) Cohort 1 (Arm A, Arm B) -Arm A : 세레록시브 Cmax,ss, AUCt,ss (2) Cohort 2 (Arm C, Arm D) -Arm C : 나프록센 Cmax,ss, AUCt,ss	<약동학> - Arm A 에서 중대한 계획서 위반 없이 임상시험을 완료하고 정량 가능한 임상시험용의약품 농도가 있는 총 34명의 대상자를 대상으로 약동학 분석을 시행한 결과, Celecoxib 200 mg 와 DWP14012 40 mg 의 병용 투여 시와 Celecoxib 200 mg 단독 투여 시 Celecoxib 의 Cmax,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 1.0986 (1.0050 1.2009), 1.1612 (1.0941 - 1.2324) 로 산출되었다. - Arm B 에서 총 15 명의 대상자를 대상으로 약동학

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		40mg - Cohort 3 : 멜록시캄 15mg, 펙수프라잔 40mg - 반복투여					-Arm D : 멜록시캄 Cmax,ss, AUCt,ss (3) Cohort 3 (Arm E, Arm F) -Arm B/D/F : 펙수프라잔 Cmax,ss, AUCt,ss, 대사체 M14 Cmax,ss, AUCt,ss, metabolic ratio <안전성> 자·타각 증상 등 이상반응, 신체검사, 활력징후, 임상실험실검사, 심전도검사	분석을 시행한 결과, DWP14012 40 mg 와 Celecoxib 200 mg 의 병용 투여 시와 DWP14012 40 mg 단독 투여 시 DWP14012 의 C max,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 1.0990 (0.9838 - 1.2277), 1.0302 (0.9508 - 1.1162) 로 산출되었다. - Arm C 에서 총 11 명의 대상자를 대상으로 약동학 분석을 시행한 결과, Naproxen 500 mg 와 DWP14012 40mg 의 병용 투여 시와 Naproxen 500 mg 단독 투여 시 Naproxen 의 C max,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 1.0923 (1.0450 1.1416), 1.0456 (1.0237 - 1.0679) 로 생물학적 동등성 범위인 0.80 1.25 내에 포함되었다. - Arm D 에서 총 15 명의 대상자를 대상으로 약동학 분석을 시행한 결과, DWP14012 40 mg 와 Naproxen 500 mg 의 병용 투여 시와 DWP14012 40 mg 단독 투여 시 DWP14012 의 Cmax,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 1.2206 (1.0234 1.4559), 1.1930 (0.9961 1.4289) 로 산출되었다 (3) Cohort 3(Arm E, Arm F) - Arm E 에서 총 12명의 대상자를 대상으로 약동학 분석을 시행한 결과, Meloxicam 15 mg 와 DWP14012 40 mg 의 병용 투여 시와 Meloxicam 15 mg 단독 투여 시 Meloxicam 의 C max,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 1.1023 (1.0210 1.1902), 1.1488 (1.0778 1.2245)로 산출되었다. - Arm F 에서 총 16 명의 대상자를 대상으로 약동학 분석을 시행한 결과, DWP14012 40 mg 와 Meloxicam 15 mg 의 병용 투여 시와 DWP14012 40 mg 단독 투여 시 DWP14012 의 C max,ss 와 AUC tau,ss 의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 0.9407 (0.8150 1.0856), 0.8827 (0.7945 0.9808) 로 산출되었다.

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
3상	●다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행군	●시험목적: -NSAIDs의 지속적인 투여가 요구되어, 이로 인한 소화성궤양 예방이 필요한 환자					<유효성> - 1차: 24주 까지의 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율(%) - 2차: 24 주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자의 비율(%) <안전성> 이상사례, 활력 징후, 신체검사, 실험실적검사, 심전도 검사, 혈중 gastrin 농도의 변화	<유효성 평가> ● 일차 평가 변수 1) 24주까지의 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율(%) - 결과: FAS 시험대상자 360명에서 임상시험용의약품 투여 후 24주까지 시험자 평가에 의한 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율은 DWP14012 20 mg군 1.16%, Lansoprazole 15mg군 2.76%로 군간 비율 차이에 대한 Common risk difference ($\pm$SE) 및 양측 95% 신뢰구간은 $-1.64(\pm 1.47)$ $[-4.52, 1.25]$%이었다. 따라서신뢰구간 상한이 비열등성 마진 8.3%보다 작으므로 DWP14012 20mg 군이 Lansoprazole 15 mg군보다 비열등함이 입증되었다. ● 이차 평가 변수 1) 24 주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈**이 있는 시험대상자의 비율(%) 결과: FAS군에서 임상시험용의약품 투여 후 24 주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자는 없었다. <안전성> - 이상사례(TEAEs)는 153명(36.52%)에서 285건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20mg군 71명(33.81%)에서 128건, Lansoprazole 15mg군 82명(39.23%)에서 157건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2488$). - 약물이상반응(ADRs)은 28명(6.68%)에서 41건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20 mg군 18명(8.57%)에서 27건, Lansoprazole 15 mg군 10명(4.78%)에서 14건으로, 투여군별로 살펴보면 PT 기준으로 DWP14012 20 mg군에서 ‘Dyspepsia’ 및 ‘Abdominal pain upper’ 가 각 3명(1.43%)에서 3건, ‘Diarrhoea’ 및 ‘Blood gastrin increased’ 가 각 2명(0.95%)에서 3건, ‘Hypergastrinaemia’, ‘Alanine aminotransferase increased’ 및 ‘Aspartate aminotransferase increased’ 가 각각 2명(0.95%)에서 2건 등의 순이었다. - 중대한 이상사례는 12명(2.86%)에서 16건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20 mg군 8명(3.81%)에서 12건, Lansoprazole 15 mg군 4명(1.91%)에서 4건으

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								로, 중증도는 ‘중증(severe)’ 2건을 제외하면 모두 ‘중등중(moderate)’ 이하였으며, 임상시험용 의약품과의 인과관계는 모두 ‘관련성이 없음(Not related)’ 이었고, 경과는 모두 ‘회복됨(Recovered/Resolved)’ 이었다. - 본 임상시험 기간 동안 중대한 약물이상반응 및 사망을 야기한 이상사례는 발생하지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[DW_DWP14012304]

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 423명의 시험대상자 중임상시험을 완료한 대상자는 총 338명(시험군 162명, 대조군 176명)이었다. FAS에는 safety set 시험대상자 421명 중 무작위배정 이후 최소 1회 이상 임상시험용 의약품과 NSAIDs 를 투여받고, 이후 1회 이상상부위장관 내시경 검사를 통한 유효성 평가 결과가 있는 시험대상자총 360명이 포함되었다. PPS에는 FAS시험대상자 중 중대한 임상시험계획서 위반(금기약물 복용, 제외기준 위반, 선정기준 위반, 방문일자위반 등) 없이 치료완료(EOT)한 시험대상자 총 299명이 포함되었다.- 무작위 배정된 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초정보를 투여군 별로 분석한 결과, 인구학적 정보 및 기초정보 중 골관절염 유병기간의 군간 차이는 통계적으로 유의하였으나($p=0.0234$) 다른 변수들의 군간차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다. FAS 시험대상자 360명의인구학적 정보 및 기초정보의 군간 차이는 모두 통계적으로 유의하지않았다($p>0.05$).

② 1차 유효성 결과

- 24주까지 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율(%)
 - 유효성 평가 주분석군인 FAS군 분석 결과, 임상시험용의약품 투여 후 24주까지 시험자 평가에 의한 상부위장관 내시경상 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율 DWP14012 20mg군 1.16%(2/172명), Lansoprazole 15 mg군 2.76%(5/181명)이었다. 군간 비율 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 -1.64 [-4.52, 1.25]%이었다. 따라서 신뢰구간 상한 이 비열등성 마진 8.3%보다 작으므로 DWP14012 20 mg군이 Lansoprazole 15 mg군보다 비열등함을 입증하였다. PPS를 대상으로한 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다

③ 2차 유효성 결과

- 24주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자의 비율(%)
 - FAS 시험대상자 360명을 대상으로 임상시험용의약품 투여 후 24주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자는 없었다. PPS를 대상으로 한 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다

④ 탐색적 평가변수 결과

- 12주, 24주 시점의 증상 평가 설문지(PAGI-SYM)를 통한 위장관 증상 평가
 - FAS 시험대상자 360명을 대상으로 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 PAGI-SYM Total score의 변화량을 평가한 결과, 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 시점별 PAGI-SYM Total score 의 변화량에 대한 LS Mean ($\pm$ SE)은 각각 12주 시점에 DWP14012 20 mg군 -2.22($\pm$ 1.56)점, Lansoprazole 15 mg군

-2.23(± 1.55)점, 24주 시점에 DWP14012 20 mg군 -0.31(± 1.61)점, Lansoprazole 15 mg군 0.51(± 1.57)점, EOT 시점에 DWP14012 20 mg군 -1.93(± 1.68)점, Lansoprazole 15 mg군 -1.51(± 1.66)점이었다. PAGI-SYM Total score 변화량의 군간 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 0.02 [-1.94, 1.97]점, 24주 시점에 -0.82 [-2.64, 1.00]점, EOT 시점에 -0.42 [-2.48, 1.64]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.9849$, 24주 시점 $p=0.3756$, EOT 시점 $p=0.6876$). PPS분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다.

● 베이스라인 대비 12주, 24주 시점의 증상별 average score 변화량

- FAS 시험대상자 360명을 대상으로 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 12주, 24주 시점의 PAGI-SYM average score의 변화량을 증상별로 평가한 결과, 메스꺼움/구토 증상 average score 변화량의 군간 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 0.01 [-0.11, 0.12]점, 24주 시점에 0.02 [-0.08, 0.12]점, EOT 시점에 0.04 [-0.07, 0.15]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.9230$, 24주 시점 $p=0.7150$, EOT 시점 $p=0.5006$).
- 만복감/조기만복감 증상 average score 변화량의 군간 차이[DWP14012 20 mg군 - Lansoprazole 15 mg군]에 대한 LS Mean Difference 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 0.08 [-0.08, 0.24]점, 24주 시점에 -0.11 [-0.27, 0.05]점, EOT 시점에 -0.09 [-0.25, 0.08]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.3398$, 24주 시점 $p=0.1677$, EOT 시점 $p=0.2899$).
- 복부 팽만감 증상 average score 변화량의 군간 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 -0.02 [-0.19, 0.14]점, 24주 시점에 -0.04 [-0.21, 0.12]점, EOT 시점에 -0.03 [-0.20, 0.13]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.7906$, 24주 시점 $p=0.6228$, EOT 시점 $p=0.6817$).
- 상복부 통증 증상 average score 변화량의 군간 차이[DWP14012 20 mg군 - Lansoprazole 15 mg군]에 대한 LS Mean Difference 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 -0.04 [-0.19, 0.11]점, 24주 시점에 0.00 [-0.14, 0.15]점, EOT 시점에 0.03 [-0.13, 0.20]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.5932$, 24주 시점 $p=0.9630$, EOT 시점 $p=0.6970$).
- 하복부 통증 증상 average score 변화량의 군간 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 -0.03 [-0.15, 0.08]점, 24주 시점에 -0.06 [-0.19, 0.07]점, EOT 시점에 0.00 [-0.13, 0.13]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.5693$, 24주 시점 $p=0.3837$, EOT 시점 $p=0.9949$).
- 속쓰림 증상 average score 변화량의 군간 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 각각 12주 시점에 -0.02 [-0.14, 0.11]점, 24주 시점에 -0.03 [-0.13, 0.07]점, EOT 시점에 -0.03 [-0.14, 0.09]점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았다(12주 시점 $p=0.7938$, 24주 시점 $p=0.5096$, EOT 시점 $p=0.6669$). PPS를 대상으로 한 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다.

● 궤양 발생 위험인자 보유 개수에 따른 소화성궤양 발생 시험대상자 비율(%)

- FAS 시험대상자 360명을 대상으로 임상시험용의약품 투여 후 12주, 24주까지 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율을 궤양 발생 위험인자 보유 개수(2개 이하 또는 3개 이상)에 따른 2개의 하위그룹 별로 제시하였다.
- 궤양 발생 위험인자 보유 개수가 2개 이하인 시험대상자 중 임상시험용의약품 투여 후 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자는 12주까지는 없었고, 24주까지는 DWP14012 20 mg군 1.20%, Lansoprazole 15 mg군 2.87%이었으며, 군간 비율 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 -1.70(± 1.53) [-4.70, 1.29]%로 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2709$).

- 궤양 발생 위험인자 보유 개수가 3개 이상인 시험대상자 중 임상시험용의약품 투여 후 12주 및 24주까지 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자는 없었다. PPS 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다.

- 병용하는 NSAIDs의 종류에 따른 소화성궤양 발생 시험대상자 비율(%)

- FAS 시험대상자 360명을 대상으로 임상시험용의약품 투여 후 12주, 24주까지 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율을 병용하는 NSAIDs의 종류(Celecoxib, Naproxen, Meloxicam)에 따른 3개의 하위그룹별로 제시하였다.
- Celecoxib를 병용한 시험대상자 중 임상시험용의약품 투여 후 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자는 12주까지는 없었고, 24주까지는 DWP14012 20 mg군 0.72%, Lansoprazole 15 mg군 3.47%이었으며, 군간 비율 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 -2.76($\pm$ 1.69) [-6.07, 0.55]%로 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.1089$).
- Naproxen을 병용한 시험대상자 중 임상시험용의약품 투여 후 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자는 12주까지는 없었고, 24주까지는 DWP14012 20 mg군 9.09%, Lansoprazole 15 mg군 0.00%이었으며, 군간 비율 차이 및 양측 95% 신뢰구간은 9.09($\pm$ 8.67) [-7.90, 26.08]%로 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.3173$).
- Meloxicam을 병용한 시험대상자 중 임상시험용의약품 투여 후 12주 및 24주까지 상부위장관 내시경 상 소화성궤양이 발생한 시험대상자는 없었다. PPS를 대상으로 한 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였다.

④ 안전성 결과

- 이상사례(TEAEs)는 153명(36.52%)에서 285건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20 mg군 71명(33.81%)에서 128건, Lansoprazole 15 mg군 82명(39.23%)에서 157건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2488$). 이상사례의 중증도는 '경증(mild)'이 227건, '중등증(moderate)'이 56건, '중증(severe)'이 2건 순이었다. 임상시험용의약품에 관련된 조치는 '용량변화 없음(Dose Not Changed)'이 194건, '해당사항 없음(Not Applicable)'이 44건, '일시적 중단(Drug Interrupted)'이 27건, '영구적 중단(Drug Withdrawn)'이 20건 순이었다.
- 약물이상반응 발현율은 총28명에서 41건으로, 투여군별로 살펴보면 PT 기준으로 DWP14012 20 mg군에서 Dyspepsia(소화불량) 및 Abdominal pain upper(상복부 통증)가 각 3명(1.43%)에서 3건, Diarrhoea(설사) 및 Blood gastrin increased(혈액가스트린 증가)가 각 2명(0.95%)에서 3건, Hypergastrinaemia(고가스트린혈증), Alanine aminotransferase increased(알라닌 아미노 전이 효소 증가) 및 Aspartate aminotransferase increased(아스파르트산 아미노 전이 효소 증가)가 각각 2명(0.95%)에서 2건 등의 순이었으며, Lansoprazole 15 mg군에서 'Abdominal distension', 'Constipation', 'Nausea' 및 'Pruritus'가 각각 2명(0.96%)에서 2건, 'Dyspepsia', 'Diarrhoea', 'Gastritis erosive', 'Liver function test increased', 'Skin lesion' 및 'Urticaria'가 각각 1명(0.48%)에서 1건 순이었다.
- 중대한 이상사례(Serious TEAEs)는 12명(2.86%)에서 16건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20 mg군 8명(3.81%)에서 12건, 란소프라졸 15 mg군 4명(1.91%)에서 4건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2447$).
- 임상시험용의약품 투여 중단을 야기한 이상사례(TEAEs Leading to Drug Discontinuation)는 16명(3.82%)에서 20건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20 mg군 9명(4.29%)에서 11건, 란소프라졸 15 mg군 7명(3.35%)에서 9건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.6170$). 본 임상시험 기간 동안 사망을 야기한 이상사례(TEAEs Leading to Death)는 발생하지 않았다.

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 핵심임상시험에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 24주 후 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율(%)이었으며 FAS군으로 분석을 수행하였음.
- 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에서 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생률은 DWP14012 20mg군 1.16%, 란소프라졸15mg군 2.76% 이었고 두 군간 차이는 $-1.64[-4.52, 1.25]\%$ 로 비열등성 마진 상한기준 8.3%보다 낮았음.
- FAS 시험 대상자 중 증화요인(병용하는 NSAIDs(Celecoxib, Naproxen, Meloxicam), 궤양 발생 위험인자 보유 개수 (2개 이하, 3개 이상) 중 궤양 발생 위험인자 보유 개수에 따른 소화성궤양 발생률에서, 2개 이하 보유한 환자에서 소화성궤양 발생률은 시험군 1.20%, 대조군은 2.87%이었고 3개 이상 보유한 환자에서는 관찰되지 않았음. 병용하는 NSAIDs의 종류에 따른 소화성궤양 발생 시험대상자의 비율은 셀레코시브(celecoxib)를 병용한 시험대상자에서 시험군 0.72%, 대조군 3.47%, 나프록센(Naproxen)을 병용한 시험대상자에서 시험군 9.09%, 대조군 0%, 멜록시캄(meloxicam)을 병용투여한 환자에서는 소화성궤양이 관찰되지 않았음.
- 이차유효성 평가 변수로서 24주까지 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자의 비율을 평가한 결과, 내시경적 출혈이 있는 대상자는 없었음.
- 탐색적 평가변수로 증상 평가 설문지를 통한 위장관 증상을 평가한 결과, 총점 변화량에 대한 LS Mean ($\pm$ SE)은 각각 12주 시점에 시험군 $-2.22(\pm 1.56)$ 점, 대조군 $-2.23(\pm 1.55)$ 점, 24주 시점에 시험군 $-0.31(\pm 1.61)$ 점, 대조군 $0.51(\pm 1.57)$ 점이었음. 각 증상별 점수에서 평균 점수대부분 1점 미만으로 증상이 경미하거나 거의 없는 상태였음. 각 증상(메스꺼움/구토, 만복감/조기만복감, 복부팽만감, 상복부 통증, 하복부 통증, 속쓰림)별 시험군과 대조군간에 차이는 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음. 각 증상 여부(유/무)가 변화한 시험대상자의 비율은 모두 모든 시점에서, 통계적으로 군간 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.
- 12주까지 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생 또는 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자는 시험군과 대조군 모두 관찰되지 않았음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상사례 및 약물이상반응의 발생률에 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었음. 보고된 대부분의 이상사례는 기허가된 의약품에서 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었음.
- 이상반응(TEAEs) 발현율은 36.52%(153/419명, 285건) 이었으며, 투여군 별로는 DWP14012 20mg군 33.81%(71/210명, 128건), 란소프라졸 15mg군 39.23%(82/209명, 157건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음($p=0.2488$).

- 약물이상반응(ADRs)은 6.68%(28명, 41건)이었으며, 투여군 별로는 DWP14012 20 mg군 8.57%(18명, 27건), 란소프라졸 15mg군 4.78%(10명, 14건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음($p=0.1207$). 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았으나, 투여 중단을 야기한 약물이상반응은 6명(1.43%)에서 10건 발생하였음(DWP14012 20mg 4명에서 6건, 란소프라졸15mg군에서 2명에서 4건).
- 임상시험 기간동안 사망을 야기한 이상사례는 발생하지 않았고, 중대한 이상사례는 12명(2.86%)에서 16건 발생하였고, 투여군별로 DWP14012 20mg군 8명에서 12건, 란소프라졸 15mg군 4명(1.91%)에서 4건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음($p=0.2447$) 중대한 이상사례 16건의 중증도는 '중증(severe)' 2건을 제외하면 모두 '중등증(moderate)' 이하였으며, 임상시험용의약품과의 인과관계는 모두 '관련성이 없음(Not related)'이었고, 경과를 모두 '회복됨(Recovered/Resolved)'이었음
- 본 임상시험 기간 동안 중대한 약물이상반응 및 사망을 야기한 이상사례는 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(비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성 궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방) 활성 대조 대비 비열등성을 비교한 3상 임상시험을 제출함.
- 3상 임상시험에서 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)를 지속적으로투여해야 하는 환자 360명을 대상으로 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 24주 후 소화성궤양이 발생한 시험대상자의 비율이었고, 이차 유효성 평가 변수는 임상시험용 의약품 투여 24주 후 위 또는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자의 비율을 평가하였음.임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에서 시험자 평가에 의한 소화성궤양 발생률은 DWP14012 20mg군 1.16%, 란소프라졸15mg군2.76%이었고 두 군간 차이는 $-1.64[-4.52, 1.25]\%$ 로 비열등성마진8.3%보다 작으므로 비열등성을 입증하였음. 일차 유효성 평가변수의PPS 결과는 FAS 결과와 유사하였음. 이차유효성 평가 변수로서 24주까지 위 또

는 십이지장의 내시경적 출혈이 있는 시험대상자의 비율을평가한 결과, 내시경적 출혈이 있는 대상자는 없었음. - 안전성 측면에서 펙수프라잔 20mg 투여시 란소프라졸 15mg 투여군과 비교하여 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 유의한 차이가 없었음. 또한, 기존에 알려진 펙수프라잔의 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교
 - 펙수클루정20밀리그램(신청품목) vs 란스톤캡슐

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대웅제약(주)	허가일	2025.05.12.
제품명	펙수클루정20밀리그램(펙수프라잔염산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.5, 2025.5.8.
주성분 및 함량	1정(157.5밀리그램) 중 펙수프라잔염산염 20.00밀리그램		
효능·효과	비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 유도성 소화성궤양(위궤양 및 십이지장궤양)의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

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