

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-10-21	접수번호	20210249873
신청구분	신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인 (회사명)	(주)대웅제약		
제품명	펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	펙수프라잔염산염		
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 40.00밀리그램		
신청 사항	효능효과	붙임 참조	
	용법용량	붙임 참조	
최종 허가 사항	허가일자	2021-12-30	
	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, 강석연 국장, 김진석 차장
심사부서	약효등등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장, 박윤주 부장 서경원 원장 (기시) 유지혜 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사관, 김명미 사무관, 오정원 과장
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	백영광 주무관, 고용석 과장

* 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

미란성 위식도역류질환의 치료

○ 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.

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)

4) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 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

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, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있

다. 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.

- 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.

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. 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 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_{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.

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, 항

정 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 $\mu\text{g/mL}$ 에서 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 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 남성에 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 및 $C_{ss,max}$ 는 각각 23% 및 28% 감소하고 아목시실린의 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 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 2).

표 2. 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)
	0.89 ^{a)} [-0.86, 2.64] ^{b)} 0.3378 ^{c)}	

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

b) 치유율차의 95% 신뢰구간

c) p-value

* 비열등성 마진 : -10%

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 19.8 배) 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 직후 산자에 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, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

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

1.4 허가조건

- (재심사) 6년
 - 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품
- (위해성 관리계획) '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호 신약

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.10.21.	2021.10.25.	2021.10.21.	2021.10.21.	2021.10.21.
보완요청 일자	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2021.12.30.	2021.11.25.	2021.12.24.	2021.12.06.	2021.12.16.

[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 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																							비고												
		2								3				4					5				6			7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나									
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	
면제사유		6. 나. 국내 임상시험 수행																																			

- 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
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H⁺/K⁺-ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)로서 미란성 위식도역류질환 치료제로서 개발하고자 하는 국내 신약임.
- 비임상시험 자료 중 독성시험자료(단회, 반복, 유전, 생식발생, 발암성, 기타독성)와 약리시험(In vitro 및 In vivo 효력시험, 안전성약리 등)자료가 제출되었음.
- 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 실시한 2상, 3상 임상시험에서 에스오메프라졸 대비 위내시경 소견상 치유율에서 비열등성이 관찰되어 대상환자군에 대한 유효성 인정가능하며, 최대 8주간 투여시 안전성 및 내약성 양호하였음
- 미란성 위식도역류질환 환자 231명을 대상으로 이 약 40mg 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 40mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 99.07%(106명/107명), 99.10% (110명/111명)으로 이 약 40mg이 국내 기허가된 에스오메프라졸 40mg 대비 비열등하였음

[약어 및 정의]

- P-CAB Potassium-Competitive Acid pump Blocker

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 펙수클루정40밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium- Competitive Acid Blocker, P-CAB)
- 약리작용 기전 : 펙수프라잔은 칼륨경쟁적 위산분비억제제 (Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로이다. 기존의 PPI(Proton Pump Inhibitor, PPI)는 prodrug으로 산성조건에서 활성화된 후, 위벽세포에서 위산분비 최종 단계에 관여하는 효소인 H⁺/K⁺-ATPase (Proton Pump)의 티올기(-SH)와 비가역적 공유결합을 형성하여 위산분비를 억제한다. 반면, 펙수프라잔은 활성화 과정이 불필요하며 모체가 직접 칼륨이온과 경쟁적으로 프로톤펌프를 억제하므로 보다 빠르고 강력하게 위산분비를 억제하는 위산 관련질환 치료제이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 펙수프라잔은 ㈜대웅제약이 개발한 칼륨경쟁적 위산분비억제제 (Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 빠른 발현, 긴 작용시간, 개체간 위산작용에서 차이가 적고 약의 작용에 식이의 영향이 작다는 점에서 PPIs에 비해 여러 가지 장점이 있다(Oshima and Miwa, 2018; Sugano 2018). 펙수프라잔은 유문을 묶은 쥐, 위 내강을 관류시킨 쥐, 하이덴하인 과우치를 적용시킨 개 등 다양한 동물모델에서 용량의존적 방식으로 위산분비를 억제하는 것으로 나타났다. 따라서 미란성 위식도역류질환의 효과적인 치료일 가능성이 있다 펙수프라잔의 예상 효능·효과는 다음과 같다.
 - 미란성 위식도역류질환(Erosive reflux disease, ERD)

1.2.1. 대상질환

- 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. 위산관련 질환은 2020년 까지 약 2억 5천만 명 이상의 환자가 발생할 것으로 예상되며, 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 미국, 유럽과 같은 선진국에서의 발병률이 약 20%로 매우 높고 지속적인 증가 추세를 보이는 선진국형 질환이라 할 수 있다.
- 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 가슴쓰림과 산 역류 증상이 있으며, 대부분 만성적이고 재발가능성이 매우 높아 장기간의 고통을 초래하는 질환이다.
- 위식도역류질환(이하, GERD)은 위산이나 음식물 등의 식도 역류로 발생하는 가슴쓰림, 위산 역류에 의한 제반 증상 또는 이로 인해 합병증을 유발하는 질환이다. GERD로 유발되는 전형적인 증상은 가슴쓰림과 위산 역류이며 그 밖에 동반되는 식도 외 증상으로는 상복부통증, 수면장애, 소화불량, 연하곤란, 연하통, 구역, 구토 등이 있다,
- GERD로 인한 불편한 증상들은 삶의 질을 심각하게 저하시키고, 방치할 경우 Barrett식도로 진행될 수 있으며,

식도팽창, 식도협착, 종양 등의 질환을 일으키는 원인인자가 될 수 있다. 서유럽과 북미에서는 일주일에 한 번 이상 위식도역류증상을 경험하는 사람의 비율이 인구의 20~30%에 이를 정도로 흔하다. 한국에서 GERD의 유병률은 14.7~17.4%, ERD의 유병률은 8.6~11.8% 정도로 보고되고 있어 서구에 비해 유병률이 낮은 것으로 파악된다. 그러나, 최근 기대수명 증가와 서구형 식이 및 비만인구 증가 등으로 인해 GERD 유병률은 점차적으로 증가하는 추세이다. 건강보험심사평가원의 5년간(2008~2012년) 조사한 자료에 따르면 한국에서 GERD 환자는 2008년 199만명에서 2012년 336만명으로 5년간 약 137만명(69%) 증가하였고, 연평균 증가율은 14.2%로 나타났다.

- GERD는 상부위장관 내시경에서 하부식도에 역류와 관련된 미란(erosion)이나 궤양이 관찰되는 경우 역류성 식도염(reflux esophagitis)으로 정의한다. 그러나, 역류증상과 내시경 소견이 항상 일치하는 것은 아니기 때문에, 전형적인 역류증상과 함께 내시경상 식도에 미란이 있는 경우 미란성 위식도역류질환, 식도염 소견이 없거나 미세변화 병변과 함께 역류증상이 있는 경우 비미란성 위식도역류질환으로 분류한다.
 - (1) 미란성 위식도역류질환 : 미란성 위식도역류질환의 주요 특징은 점막결손(mucosal break)으로, 내시경을 이용한 LA 분류법(Table 1)에 따라 진단할 수 있다.
 - (2) 비미란성 위식도역류질환 : 비미란성 위식도역류질환은 내시경 검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의된다. 비미란성 위식도역류질환은 기본적으로 증상이 뚜렷하지 않고, 식도 열공탈장 환자에게서 낮은 빈도로, 낮은 산 노출을 보이고 기능적 소화불량, 과민성 장 증후군, 심리적 장애와 같은 “기능성 동반질환” 환자에서 고빈도로 나타난다.

1.2.2. 제품개발의 임상적 과학적 배경

- 위식도역류질환으로 대표되는 위식도 질환의 치료제는 위산분비 억제효과를 보이는 H2 수용체 길항제(Histamine 2 receptor antagonist) 와 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)이다. 그런데, 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)계 약물은 prodrug라는 약물학적 한계로 인하여 약효발현이 느리고, 식사 후 투약 시 위산 분비 억제 효과가 낮으며 야간 산분비 억제가 어려운 단점이 있다[2]. 또한, 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI) 계열 약물의 체내 대사에 관여하는 CYP450 2C19의 유전자 다형성[3] 때문에 그 효과가 개인별로 차이가 있어 충분한 수준의 약효를 발휘하지는 못하는 결과가 보고되고 있으므로 기존 치료제의 한계를 극복할 수 있는 신규 기전의 위산분비 억제제 개발이 요구되고 있다.
- 글로벌 제약사는 이러한 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)계열 약물의 한계점 및 시장의 미충족 요구를 해결할 대안으로 가역적 억제기전을 갖는 위산펌프길항제(Acid Pump Antagonist, APA) 약물에 주목하였고, 2007년 1월 국내에 발매된 유한양행의 레바프라잔(Revaprazan)이 세계 최초로 개발된 위산펌프길항제 계열의 항궤양제이다. 그러나 레바프라잔(Revaprazan)은 소화성 궤양(Peptic Ulcer Disease, PUD) 치료제로만 처방되는 등의 한계를 지니고 있어 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI) 계열 약물 대비 우수한 약효와 낮은 부작용을 가진 위산펌프길항제 신약 개발이 요구되어 왔다. 레바프라잔(Revaprazan) 이후 상업화된 위산펌프 길항제로는 일본 Takeda에서 개발된 보노프라잔(Vonoprazan)이 있으며 2015년 일본허가를 받은 후 국내에는 2019년 허가되었다. 또한 국내에서는 CJ Healthcare의 테고프라잔(Tegoprazan)이 위산펌프길항제로서 2018년 최초 허가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과 : 미란성 및 비미란성 위식도역류질환의 치료
- 위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질

환이다. 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)은 내시경검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의한다.1)

- 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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 랫드 및 비글견 반복투여독성시험결과 위장관계 증상(구역/구토, 연변등), 간 관련 증상(간 무게 증가, 중심엽 간세포 비대 또는 세포질 변성 등 조직병리학적 변화등) 등이 주로 보고되었음
- 랫드 및 비글견 독성시험결과 주 표적독성기관은 간이며, 최대 랫드 26주, 비글 39주 반복투여 독성시험에서 확인된 최저 NOAEL은 랫드 26주 시험 수컷 15 mg/kg/day (임상용량 40 mg AUC 기준 8.4배)로 이었다..

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

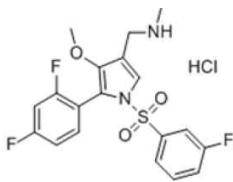
- 국내 임상시험계획 승인: 총 6건, 1상 4건, 2상 1건, 3상 1건

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 펙수프라잔염산염(Fexuprazan HCl)
- 일반명: 1-(5-(2,4-difluorophenyl)-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methyl methanamine hydrochloride
- 분자식: C₁₉H₁₇F₃N₂O₃S·HCl (446.87 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률	■ 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	<input type="checkbox"/> 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분			
<input type="checkbox"/> 특수시험	■ 기타시험(염산염정량, 입자도, 미생물한도)		■ 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

<p> <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(잔류용매)) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(미생물한도) <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 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 type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 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°C/60% RH	이중 PE, Al, fiber drum	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	Alu-Alu, HDPE 병	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 30 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 48 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류	종 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	0, 200, 600, 2000	MTD 2000mg/kg/day
	랫드	정맥 (꼬리)	단회	0, 20, 40, 60	MLD >40mg/kg/day
	비글견	경구	단회증량 (휴약기 3-4일)	100→300*→200	MTD 200mg/kg/day
반복투여 독성시험	랫드	경구	2주	시험군: 0, 12.5, 25, 50 Vonoprazan: 50	NOAEL 50mg/kg/day
	랫드	경구	4주+2주	시험군 : 0, 10, 30, 100	NOAEL 30mg/kg/day
	랫드	경구	13주	시험군: 0, 7.5, 15, 30	NOAEL 15mg/kg/day(수컷), 30mg/kg/day(암컷),
	랫드	경구	26주	시험군: 0, 7.5, 15, 30	NOAEL: 15mg/kg/day(수컷), 30mg/kg/day(암컷),
	비글견	경구	2주	0, 2, 20	NOAEL= 20mg/kg/day
	비글견	경구	4주+2주	0, 1, 3, 10	NOAEL= 10mg/kg/day
	비글견	경구	4주+2주	0, 1, 3, 20	NOAEL= 3mg/kg/day
	비글견	경구	13주	0, 3, 10, 30/20	NOAEL= 10mg/kg/day
	비글견	경구	39주+8주	0, 5, 10, 20	NOAEL= 20mg/kg/day
유전 독성 시험	복귀돌연변이	<i>S. typhimurium</i> strains: TA98, TA100, TA1535, and TA1537; <i>E. coli</i> strain: WP2uvrA		Initial assay: 6.0~2000 μ g (\pm S9))	세포독성>600ug/plate 음성
	체외염색체 이상시험	CHO cell 포유동물세포 염색체 이상시험		chromosomal aberration: 4hr 처리 ~30 μ g/mL(-S9) ~50 μ g/mL(+S9) 20hr 처리 0~16(-S9)	세포독성 >12.3 μ g/mL (+S9) >41 μ g/mL (-S9) 음성
	체내소핵시험	마우스	경구	-	0, 500, 100, 2000
생식·발생 독성 시험	Seg1	랫드	경구	수컷(22마리) : 0, 15, 30, 50 70일(교미전 28일, 교미~부검전) 암컷(22마리) : 교미전 14일~교미 및GD7(최대 27일 까지),이어	수태능 및 초기배 발생 NOAEL=50 mg/kg/day

				서 GD13까지		
Seg2	랫드	경구		암컷 GD6-17	0, 7.5, 15, 30, 60	모체, 태아 NOAEL = 60mg/kg/day
	토끼				0, 7.5, 15, 30, 60	모체 NOAEL = 7.5mg/kg/day 태아 NOAEL = 15mg/kg/day
	랫드	경구		GD6~GD17	0, 15, 30, 60	모체 NOAEL = 15mg/kg/day 발생 NOAEL = 60mg/kg/day
	토끼	경구		GD7~19	0, 5, 10, 15, 20	모체 NOAEL = 10mg/kg/day 발생 NOAEL = 15mg/kg/day
Seg3	랫드	경구	착상~이유기 (D6 of gestation ~ D20 after delivery)	0, 7.5, 15, 30	F0 NOAEL = 30mg/kg/day F1 NOAEL = 7.5mg/kg/day	
발암성 시험	마우스 (RasH2)	경구		1일 1회 4주	M: 0, 10, 30, 50 F:	NOAEL = 50mg/kg/day
	마우스 (RasH2)	경구		1일 1회 26주	M: 0, 10, 30, 60 F: 양성대조군	NOAEL 60 mg/kg/day
	랫드	경구		1일 1회 87주(♂) 88주(♀)	♂: 0, 5, 10, 30 ♀: 0, 2, 5, 15	NOAEL 5mg/kg/day(수컷), 2mg/kg/day(암컷)
기타	펙수프라잔 대사체(M6, M11a, M11b, M14)의 유전독성 시험					음성
Phototoxicity	BALB/c 3T3, clone 31, fibrobl ast cells	<i>In vitro</i>			0.00128-100µg/mL	No phototoxic potential
복귀돌연변이	<i>S. typhimurium strains: TA98, TA100, TA1535, and TA1537; E. coli strain: WP2uvrA</i>				Initial assay: 6.0~2000 µg (± S9))	세포독성>600ug/plate 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회, 반복(설치류 26주, 비설치류 39주), 발암, 유전, 생식(SegI, II, III), 기타 독성시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함
- 랫드 26주 반복투여독성시험에서 간무게 증가가 15mg/kg 이상부터 유의하게 증가하였으며 용량의존적. 그에 따른 현미경학적 검사에서도 중심소엽의 간세포 비대, 중간대 간세포 공포형성이 두드러졌으나, 회복군에서 가역성을 나타냈고 염증, 괴사 및 간수치의 변화가 없었기에 NOAEL을 15mg/kg(수컷), 30mg/kg(암컷)로 판단함.
- 비글견 39주 반복투여독성시험자료에서 ALT등 간수치의 증가, 간무게 증가(암컷 미회복), 골밀도감소가 관찰되었으나, 가역성 여부 및 조직병리학적 소견을 동반하여 최고용량(20mg/kg/day)를 NOAEL로 판단함.
- 생식발생독성시험(Seg I, II, III) 중 토끼 배·태자 발생시험에서 15mg/kg/day 투여군에서 분번의 변화, 체중 감소

및 사료섭취량 감소 증상을 보였으나 태자 발생에 대한 영향은 없었으므로 NOAEL을 10mg/kg/day(모체), 15mg/kg/day(발생)으로 판단함.

- 발암성시험결과 이 약과 관련된 신경내분비세포종양(neuroendocrine cell tumor)이 수컷 10mg/kg/day 이상 투여군, 암컷 5mg/kg/day 이상 투여군에서 각각 발견되었음. NOAEL을 5mg/kg/day(수컷), 2mg/kg/day(암컷)으로 노출 정도와 임상상용량 노출정도 비교를 통해 임상용량 AUC의 각각 2.2, 1.1배로 확인되었음. 신경내분비세포종양은 유사계열 약물들의 발암성 시험에서 나타났던 현상으로 랫드에서 과도한 약리작용의 결과로 알려져 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1. Primary Pharmacodynamics

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여량, 농도	시험성적
Gastric H+/K+-ATPase에 대한 억제활성 평가	돼지 위내 H+/K+-ATPase	<i>In vitro</i>	DWP14012 TAK-438	-IC50 at pH 7.4 시험군 25nM *대사체 M6, M7, M11a, M11b, M14는 각각 >40, 1.5, 6.5, >10, >40 μ M -IC50 at pH 6.5 시험군 26nM
H+/K+-ATPase에 대한 가역적 억제기전 평가	돼지 위내 H+/K+-ATPase	<i>In vitro</i>	DWP14012 (DWN10770) 0.2uM 오메프라졸 7.5uM	-%inhibition b/f vs a/fwash out 시험군 75% vs 30.6% 대조군 116% vs 87.1%
H+/K+-ATPase에 대한 K+이온 경쟁적 억제기전 평가	돼지 위내 H+/K+-ATPase	<i>In vitro</i>	DWP14012 (DWN10770) 0.001~40uM	-K+농도에 따른 IC50 K+ 10mM : 0.043 uM K+ 25mM : 0.262 uM K+ 50mM : 0.395 uM K+ 100mM : 0.797 uM
Na+/K+-ATPase에 대한 선택성 평가	돼지 대뇌 피질 Na+/K+-ATPase	<i>In vitro</i>	DWP14012 (DWN10770) 0.001~40uM	-IC50 > 40uM (최고농도 40uM에서 37.3% 억제) -H+/K+-ATPase IC50(25nM) 대비 1600배 이상 선택성
Pylorus ligated rat 모델을 이용한 위산분비 억제 효능 평가	Pylorus ligated (유문부 결찰) rat	<i>In vivo intraduodenal</i>	DWP14012 0.7~3mg/kg Vonoprazan 0.7~3mg/kg	-용량의존적 -ED50 시험군 1.0mg/kg 대조군(Vonoprazan) 1.8mg/kg
Lumen perfused rat 모델을 이용한 위산분비 억제 효능 평가	Lumen perfused rat (히스타민)	<i>In vivo intraduodenal</i>	DWP14012 1~6mg/kg Vonoprazan 1~6mg/kg	-용량의존적 -ED50 시험군 2.5mg/kg 대조군(Vonoprazan) 3.3mg/kg
Heidenhain pouch dog 동물 모델을	Heidenhain pouch dog	<i>In vivo intraduodenal</i>	DWP14012	-용량의존적 -ED50

이용한 위산분비 억제 효능 평가	(HP-dog)	enal	Vonoprazan	시험군 0.7mg/kg 대조군(Vonoprazan) 0.4mg/kg
역류성식도염 모델을 이용한 항궤양 효능 평가	랫드(SD)	In vivo	DWP14012 0.1~3mg/kg Vonoprazan 0.1~3mg/kg	-1mg/kg이상에서 병변 유의한 억제 -ED50 시험군 0.8mg/kg 대조군(Vonoprazan) 0.6mg/kg
Indomethacin으로 유도한 위손상 모델을 이용한 항궤양 효능 평가	랫드(SD)	In vivo	DWP14012 0.5~2mg/kg Vonoprazan 0.5~2mg/kg	-용량의존적 위손상 억제 -ED50 시험군 1.2mg/kg 대조군(Vonoprazan) 1.5mg/kg

5.2.2. Secondary Pharmacodynamics

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
invitro binding and cell biology assays	Recombinant Cell line Tissue	in vitro		12.5 μ M	Ion channel, kinase, phosphatase에 대해 유의한 영향이 없었음 G-protein coupled receptor에 대해 10 μ M의 농도에서 50%이상의 억제율을 가지는 타겟이 44종이었음 17종의 타겟에 대한 IC50 평가 결과 M3, 5-HT2A, M1, M2에 대해 0.36, 0.11, 0.14, 0.65 μ M의 IC50 값을 나타냈음 *가장 낮은 0.14 μ M 과는 임상치료용량 40mg/day 투여 시 Unbound Cmax(3.11ng/mL=7.59; Cmax=43.24, PPB 92.8%) 대비 14.5배 높은 것으로 나타남

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg) or 적용농도 (mole)	시험결과
중추신경계	기능관찰시험 (FOB)	O	랫드 (SD), ♂, 군당 6수	경구	0, 250, 500, 1000 mg/kg	-배변 용량의존적 감소, 뒷다리 개각(Hind limb splay) 체온 유의한 감소(1000mg/kg 투여 2시간에서만) 보였으나, historical data내의 변화로 이외 다른 CNS에 미치는 독성증상 동반하지 않음
심혈관계 (순환기계)	hERG	O	In vitro	-	0, 1, 3, 10, 30 μ M	IC50 : 5.31 μ M ※2.373 μ g/mL 임상 치료용량 40mg/day의 unbound Cmax 3.11ng/mL 대비 700배
	혈압/심박수/심전도	O	개 (비글) ♂, 4수	경구	0, 10, 30, 100 mg/kg	이상 없음
호흡	1회 호흡량,	O	랫드	경구	0, 250,	분당 호흡량 감소 및 호흡수의 용량의존적

시험 항목	세부항목	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg) or 적용농도 (mole)	시험결과
기계	분당 호흡량, 분당 호흡수		(SD), ♂, ♀, 6수		500, 1000 mg/kg	감소 관찰되었음 해당 증상은 연구 종료 시까지 회복되었으며 변화는 생리학적 정상 범위 내에 해당

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험들을 수행함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 제출 효력시험결과를 근거로 시험약(DWP14012)은 H⁺/K⁺-ATPase을 K⁺이온 의존적 및 가역적으로 제어하여 위산 분비를 억제함으로써, 역류성식도염 또는 위궤양에 대해 유효성을 보일 것으로 예측됨
- 안전성약리시험에서 호흡기계, 중추신경계, 순환기계에 이상 관찰되지 않았음
- 약동학적 파라미터의 중간 차가 크게 나타나며, 이는 중간 대사 안정성에 기인하는 것으로 추정됨. 랫드 및 비글견에서 C_{max} 및 AUC는 용량의존적으로 증가하는 경향을 보였음
- 혈장단백 결합률은 랫드, 비글견, 개잡이원숭이, 사람 혈장에서 88.3~94.3%로 종에 따른 차이 거의 없었고 높은 결합률을 보였음
- 경구투여시 빠르게 흡수되어 주로 위장관 및 간에 대부분 분포하며, 폐에 일부 분포함
- DWP14012 대사체인 M6, M7, M11와 M14의 노출은 마우스, 랫드, 토끼와 개에서 반복투여 독성 연구로 평가. 사람에서 대사체 M6, M7, M11b의 노출 (AUC_{last})은 비임상 동물에서의 노출 정도와 비교하였을 때 비슷하거나 낮았음
- 랫드에서 정맥 및 경구 투여 후 모체 및 대사체 모두 담즙으로 주로 배설되며, 변에서의 회수율 높음
- 약동학적 상호작용의 가능성은 낮을 것으로 판단

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건(1상 4건, 2상 1건, 3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
1상	[DW_DWP14012 006] 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP14012 정제 A 와 DWP14012 정제 B를 경구투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 교차, 단회 투여 예비 임상시험	무작위 배정, 공개, 단회, 교차 시험	건강한 성인 남성 12명	-총 2군, 순서군당 6명씩 -단회 경구 투여 w/ 200mL 물 -휴약기간 7일 -기존 제형(대조약: B) 40mg 또는 새로운 제형(시험약: A) 40mg		<약동학 평가항목> -일차 : DWP14012의 AUC_{last} , C_{max} -이차 : DWP14012의 T_{max} , $t_{1/2}$, CL/F , AUC_{inf} , V_z/F , AUC_{extra} [REDACTED]

* 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
1상	[DW_DWP14012 001] 건강한 남성을 대상으로 DWP14012 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 단회 및 반복 투여, 용량 증량 1상	용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 단회 및 반복 투여, 용량 증량 1상	건강한 성인 남성 단회 73명 49명	[SAD] -단회용량증량 - 단회, 공복 -DWP14012 10, 20, 40, 80, 160, 320mg 또는 위약 또는 에스오메프 라졸 20mg 또는 40mg [MAD] -반복용량증량 -반복, 공복 -DWP14012 20, 40, 80, 160mg 또는 위약 또는 에스오메프 라졸 40mg, 7일간	[PK] C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , T_{max} , $t_{1/2}$, CL/F 등 [PD] 위내 pH 및 혈청 가스 트린(G_{max} , AUE_{Glast} , ΔG_{max} , ΔAUE_{Glast}) [안전성] 이상반응 [PK] $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, Cav,ss , AUC_t , $T_{max,ss}$, $t_{1/2}$ 등 [PD] 위내 pH 및 혈중 가스 트린($\Delta duration \%$, $\Delta mean \text{ pH}$, $\Delta median \text{ pH}$, ΔG_{max} , ΔAUE_{Glast} 등) [안전성] 이상반응
1상	[DW_DWP14012 004] 건강한 일본인, 코카시안 및 한	단일기관, 무작위 배정, 이중 맹	한국인 31명, 코카시안 20명,	공복, 단회 및 반복 DWP14012 20, 40, 60, 80mg	[PK] -단회투여: C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , t_{max} , $t_{1/2}$, 등 -반복투여: $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, Cav,ss , AUC_{τ} , $t_{max,ss}$, $t_{1/2,ss}$, 등

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
	국인 자원자를 대상으로 DWP14012 경구 투여 후 약동학적, 약력학적 특성 및 안전성, 내약성을 평가하기 위한 단일기관, 투여군별 무작위 배정, 이중눈가림, 단회 및 반복 투여, 단계적 증량 1상 임상시험	검, 단회/반복 증량	일본인 30명		<p>[PD]</p> <p>-24시간 동안 intra-gastric pH 4 또는 5이상 유지되는 시간의 비율</p> <p>-위내 pH 및 혈중 가스트린(Δduration %, Δmean pH, Δ median pH ΔGmax, ΔAUEGlast 등)</p> <p>[안전성]</p> <p>- 이상반응 등</p>
1상	DW-DWP14012003 건강한 성인 남성을 대상으로 DWP14012 단독 투여 시와 DWP14012, Clarithromycin, Amoxicillin 병용 투여 시의 약동 약력학적 특성 및 안전성, 내약성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복 투여, 2부분 임상시험	Part I: 무작위 배정, 공개, 반복 투여, 4기간, 교차	H.pylori 음성이며, 건강한 성인 남성 24명	<p>A군: DWP14012 80mg (1~7d BID, 8d QD)</p> <p>B군: DWP14012 80mg + 클라리트로마이신 500mg (1~7d BID, 8d QD)</p> <p>C군: DWP14012 80mg + 클라리트로마이신 500mg + 아목시실린 1g (1~7d BID, 8d QD)</p> <p>D군: 클라리트로마이신 500mg + 아목시실린 1g (1~7d BID, 8d QD)</p>	<p><결과></p> <p>[PK]</p> <p>-DWP14012 및 대사체, 클라리트로마이신 및 대사체, 아목시실린의 Cmax,ss, Cmin,ss, Cav,ss, AUC τ au, tmax,ss, t1/2, 등</p> <p>[PD]</p> <p>-24시간 pH monitoring, 혈중 gastrin 농도</p> <p>[안전성]</p> <p>-이상반응 등</p>
		Part 2: 무작위 배정, 공개, 반복 투여, 3군 병행시험	H.pylori 양성이며, 건강한 성인 남성 24명 (CYP2C19 EM)	<p>A군: DWP14012 40mg + 클라리트로마이신 500mg + 아목시실린 1g (1~7d BID, 8d QD)</p> <p>B군: DWP14012 80mg + 클라리트로마이신 500mg + 아목시실린 1g (1~7d BID, 8d QD)</p>	<p>[PK]</p> <p>-DWP14012 및 대사체의 Cmax,ss, Cmin,ss, Cav,ss, AUC τ au, tmax,ss, t1/2, 등</p> <p>[PD]</p> <p>-24시간 pH monitoring, 혈중 gastrin 농도</p> <p>[안전성]</p> <p>- 이상반응 등</p>

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
				C군: 란소프라졸 30mg + 클레리트로마이신 500mg + 아목시실린 1g(1~7d BID, 8d QD)	

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과																																																		
§ Efficacy : 미란성 위식도역류질환																																																										
2상	DW_DWP14012002 미란성 위식도역류질환 환자에서 DWP14012의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 2상, 치료적 임상시험	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조	위내시경 소견을 해 LA 류 Grade A 이상의 미란성 위식도역류질환을 진단받고, 최근 가슴쓰림 또는 산역류 증상을 경험한 20세 ~ 75세 성인 남녀	-시험약: 20, 40, 80mg -20 mg군 : 46명 -40 mg군 : 47명 -80 mg군 : 44명 - 활성대조(에스오메프라졸): 20mg×2정 : 47명 - 최대 8주 투여 (4주 투여 후 치유되지 않은 경우 4주의 추가 투여기간)			[평가변수] -1차: 8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율 -2차: 4주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율, 시험대상자 일지를 통한 증상평가 점수, 복용 후 CR(7일간 가슴쓰림 및 산역류 소실)에 도달하는 날, 복용 후 7일간/8주간 주 증상(가슴쓰림 및 산역류) 없는 날의 비율P, 삶의 질 평가(GERD-HRQL) - 안전성 [유효성 결과] -8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율(%) 및 4주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율(%) [FAS]																																																			
<p>Table 1. Overall summary of Healing Rate at Week 8 (Primary endpoint) and Week 4 (Secondary endpoint) (Full Analysis Set)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DWP14012 20mg</th> <th>DWP14012 40mg</th> <th>DWP14012 80mg</th> <th>Esomeprazole 40mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Healing Rate at Week 8, n(%)</td> <td>46(93.88)</td> <td>47(92.16)</td> <td>44(95.65)</td> <td>47(97.92)</td> </tr> <tr> <td>Exact 95% Confidence Interval</td> <td>[83.13, 98.72]</td> <td>[81.12, 97.82]</td> <td>[85.16, 99.47]</td> <td>[88.93, 99.95]</td> </tr> <tr> <td>Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %</td> <td>-6.24(3.45)</td> <td>-6.00(3.36)</td> <td>-4.52(3.07)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval</td> <td>[-13.01, 0.53]</td> <td>[-12.58, 0.58]</td> <td>[-10.54, 1.50]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-inferiority (LCI≥-15%)</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %</td> <td>2.54(5.54)</td> <td>-1.31(6.00)</td> <td>1.48(5.40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval</td> <td>[-8.32, 13.40]</td> <td>[-13.07, 10.46]</td> <td>[-9.09, 12.06]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-inferiority (LCI≥-15%)</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Healing Rate at Week 4, n(%)</td> <td>46(93.88)</td> <td>45(88.24)</td> <td>43(93.48)</td> <td>43(89.58)</td> </tr> </tbody> </table> <p>: 모든 투여 용량군에서 Esomeprazole 40mg 대비 치유 비율에 대한 양측 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 마진 한계인 -15% 보다 큰 것으로 나타남 : 용량군간의 치유 비율의 유의한 차이는 관찰되지 않았음</p>										DWP14012 20mg	DWP14012 40mg	DWP14012 80mg	Esomeprazole 40mg	Healing Rate at Week 8, n(%)	46(93.88)	47(92.16)	44(95.65)	47(97.92)	Exact 95% Confidence Interval	[83.13, 98.72]	[81.12, 97.82]	[85.16, 99.47]	[88.93, 99.95]	Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %	-6.24(3.45)	-6.00(3.36)	-4.52(3.07)		95% Confidence Interval	[-13.01, 0.53]	[-12.58, 0.58]	[-10.54, 1.50]		Non-inferiority (LCI≥-15%)	Yes	Yes	Yes		Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %	2.54(5.54)	-1.31(6.00)	1.48(5.40)		95% Confidence Interval	[-8.32, 13.40]	[-13.07, 10.46]	[-9.09, 12.06]		Non-inferiority (LCI≥-15%)	Yes	Yes	Yes		Healing Rate at Week 4, n(%)	46(93.88)	45(88.24)	43(93.48)	43(89.58)
	DWP14012 20mg	DWP14012 40mg	DWP14012 80mg	Esomeprazole 40mg																																																						
Healing Rate at Week 8, n(%)	46(93.88)	47(92.16)	44(95.65)	47(97.92)																																																						
Exact 95% Confidence Interval	[83.13, 98.72]	[81.12, 97.82]	[85.16, 99.47]	[88.93, 99.95]																																																						
Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %	-6.24(3.45)	-6.00(3.36)	-4.52(3.07)																																																							
95% Confidence Interval	[-13.01, 0.53]	[-12.58, 0.58]	[-10.54, 1.50]																																																							
Non-inferiority (LCI≥-15%)	Yes	Yes	Yes																																																							
Common Risk Difference vs Esomeprazole (SE), %	2.54(5.54)	-1.31(6.00)	1.48(5.40)																																																							
95% Confidence Interval	[-8.32, 13.40]	[-13.07, 10.46]	[-9.09, 12.06]																																																							
Non-inferiority (LCI≥-15%)	Yes	Yes	Yes																																																							
Healing Rate at Week 4, n(%)	46(93.88)	45(88.24)	43(93.48)	43(89.58)																																																						
3상	DW_DWP14012301 미란성 위식도역류질환	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 비교	상부 위장관 내시경 검사상 LA grade에 따라	시험군: DWP14012 40mg QD 대조군: 에스오메프라졸 40mg QD			[유효성 평가변수] -1차: 8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율 -2차: 4주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율, 시험대상자 일지를 통한 증상평가(복용 후 CR(7일간 가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림/산역류 소실) 소실 환자 비율 또는 없는날의 비율), 역류질환 증상 평가(RDQ), 삶의 질 평가																																																			

단계	임상시험 (번호/저 널명)	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과																								
	환자에서 DWP1401 2의 유효 성 및 안 전성을 평가하기 위한 다 기관, 무 작위배정, 이중눈가 림, 활성 대조, 평 행군 3상, 치료적확 증임상시 험	활성대 조, 평 행군, 3 상	Grade A 이상의 미 란성 위식 도역류질 환으로 진 단 받고 최근 가슴 쓰림 및/또 는 산역류 증상을 경 험한 만 20세~75세 성인 남녀	4주+4주(4주 시점 내 시경 검사 후 치유되 지 않은 시험대상자는 4주간 추가 투여)			(GERD-HRQL) - 안전성 [유효성 결과] -8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율 표 2.5.4- 3 Healing Rate at Week 8 – PPS [DW_DWP14012301]	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DWP14012 40 mg (N=107)</th> <th>Esomepr 40 m (N=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Healing Rate at Week 8</td> <td>107</td> <td>111</td> </tr> <tr> <td>Healing Rate¹⁾, n(%)</td> <td>106(99.07)</td> <td>110(99.09)</td> </tr> <tr> <td>Exact 95% Confidence Interval</td> <td>[94.90, 99.98]</td> <td>[95.08, 99.98]</td> </tr> <tr> <td>Common Risk Difference(SE),% [1]</td> <td></td> <td>0.89(0.33)</td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval for Difference</td> <td></td> <td>[-0.86, 2.67]</td> </tr> <tr> <td>Non-inferiority (LCE)-10%</td> <td></td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>P-value [2]</td> <td></td> <td>0.337</td> </tr> </tbody> </table> <p>*95% 신뢰구간 하한이 -0.86%로, 비열등성 한계(-10%)보다 크다</p>		DWP14012 40 mg (N=107)	Esomepr 40 m (N=11)	Healing Rate at Week 8	107	111	Healing Rate ¹⁾ , n(%)	106(99.07)	110(99.09)	Exact 95% Confidence Interval	[94.90, 99.98]	[95.08, 99.98]	Common Risk Difference(SE),% [1]		0.89(0.33)	95% Confidence Interval for Difference		[-0.86, 2.67]	Non-inferiority (LCE)-10%		Yes	P-value [2]		0.337
	DWP14012 40 mg (N=107)	Esomepr 40 m (N=11)																														
Healing Rate at Week 8	107	111																														
Healing Rate ¹⁾ , n(%)	106(99.07)	110(99.09)																														
Exact 95% Confidence Interval	[94.90, 99.98]	[95.08, 99.98]																														
Common Risk Difference(SE),% [1]		0.89(0.33)																														
95% Confidence Interval for Difference		[-0.86, 2.67]																														
Non-inferiority (LCE)-10%		Yes																														
P-value [2]		0.337																														

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[임상시험계획서 번호]

DW_DWP14012301

[제 목]

미란성 위식도역류질환 환자에서 DWP14012의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 3상, 치료적 확증 임상시험

[시험 목적]

미란성 위식도역류질환 환자에서 DWP14012 40 mg의 치료효과가 Esomeprazole 40 mg 대비 비열등함을 입증하고 DWP14012 40 mg의 안전성을 확인하고자 하였다.

[시험대상자]

- 미란성 위식도역류질환 환자
 - 20~75세 성인 남녀
 - 상부 위장관 검사에서 LA grade*에 따라 A이상의 미란성 위식도역류질환으로 진단받은 자
 - 방문 2 기준 최근 7일 이내 가슴쓰림 (가슴뼈 안쪽의 가슴쓰림이나 타는 느낌, 가슴뼈 안쪽의 통증)과/또는 산역류(신물이 넘어오거나, 위내용물이 식도로 역류하는 증상)를 경험한 자

*LA grade

Grade A	길이가 5mm 미만인 식도의 점막 결손이 한 개 또는 그 이상이 있을 때
---------	--

Grade B	길이가 5mm 이상인 식도의 점막 결손이 한 개 또는 그 이상이 있을 때
Grade C	식도의 점막 결손이 합쳐져 있으나 식도 둘레의 75%를 초과하지 않은 경우
Grade D	식도의 점막 결손이 합쳐져 식도 둘레의 75%를 초과한 경우

• 투여군

- 계획 260명(군당 최소 시험대상자 수 130명 탈락률 20% 고려)
- 실제 모집

	DWP14012 40mg	Esomeprazole 40mg	Total
Screening			470
Randomized	132	131	263
Safety Anaylsys Set	131	131	262
Full Analysis Set (FAS)	116	115	231
Per-Protocol Set (PPS)	107	115	218

- 용법 및 용량 : 최대 8주간 1일 1회 식사와 상관없이 물과 함께 경구 투여 (4주 투여 후 치유되지 않은 시험 대상자는 4주간의 추가 투여기간을 가졌음)

[일차 유효성 평가 결과]

• 8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율

(PPS 분석군) 8주 까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율은 DWP14012 40mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 99.07% (106명/107명), 99.10%(110명/111명)로 모두 높은 치유율을 보였으며, DWP14012 40mg 투여 군은 에스오메프라졸 40mg 투여군과 비교하여 비열등하였다 ($p < 0.0001$).

(FAS 분석군) DWP14012 40 mg 투여군 및 에스오메프라졸 40 mg 투여군에서 각각 96.55% (112명/116명), 97.39%(112명/115명)로 모두 높은 치유율을 보였으며, DWP14012 40 mg 투여 군은 에스오메프라졸 40 mg 투여군 과 비교하여 비열등하였다 ($p < 0.0001$).

Table 11.4.1 Healing Rate at Week 8 (Per-Protocol Set)

	DWP14012 40 mg (N=107)	Esomeprazole 40 mg (N=111)
Healing Rate at Week 8	107	111
Healing Rate ¹⁾ , n(%)	106(99.07)	110(99.10)
Exact 95% Confidence Interval	[94.90, 99.98]	[95.08, 99.98]
Common Risk Difference(SE).% [1]		0.89(0.89)
95% Confidence Interval for Difference		[-0.86, 2.64]
Non-inferiority (LCI≥-10%)		Yes
P-value [2]		0.3378

[안전성 평가 결과] - DWP1401202, DWP14012301

• 노출기간 및 노출량

미란성 위식도 역류질환환자를 대상으로 수행한 2건의 임상시험 결과를 통합하여 분석한 결과, 안전성 분석군 총 469 명 중 노출기간이 확인된 462 명 시험대상자의 평균 임상시험의약품 투여 기간(± SD)은 평균 29.70 (±10.23)일이었고, 투여군별로는 DWP14012 20 mg군 29.20(± 9.03)일, DWP14012 40 mg군 30.29(± 10.64)일, DWP14012 80 mg군 27.96(± 9.44)일, Esomeprazole 40 mg군 29.76(± 10.36)일이었다.

평균 총 복용량(± SD)은 투여군별 DWP14012 20 mg군 567.45(±175.82) mg, DWP14012 40 mg군 1179.33(± 422.40) mg, DWP14012 80 mg군 2175.09(± 760.58) mg, Esomeprazole 40 mg군 1169.00(± 416.96) mg이었다

• 이상반응

(2상, DWP1401202)

- 207 명의 시험대상자 중 46 명(22.22%, 74건)에서 이상반응이 발생하였으며, 이 중 약물이상반응은 15 명 (7.25%, 26건)에서 발생하였고, 모두 예측 가능한 약물 이상반응이었다. 투여군간 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다
- 이상반응은 SOC 기준으로 Gastrointestinal disorders가 17명(8.21%, 21건)으로 가장 빈번하게 발생하였고 그 다음으로 Infections and infestations 12명(5.80%, 12건), Musculoskeletal and connective tissue disorder 8명 (3.86%, 10건) 순이었다. 약물이상반응은 SOC 기준으로 Gastrointestinal disorders(5건), Nervous system disorders(5건) 및 Skin and subcutaneous tissue disorders(4건)가 각각 4 명(1.93%)으로 가장 빈번하게 발생하였다.
- 임상시험용 의약품의 투여 중단을 야기한 이상반응은 3명(1.45%, 3건 [DWP14012 20 mg군 2명(3.92%, 2건, Influenza, Urticaria), Esomeprazole 40 mg군 1명(1.96%, 1건, Arthritis)]에서 발생하였으며, 이 중 DWP14012 20 mg군에서 발생한 Urticaria는 약물이상반응으로 보고되었다. 투여 중단을 야기한 이상반응 및 약물이상반응에서 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
- 중대한 이상반응은 Esomeprazole 40 mg군 1명(1.96%, 1건, Herpes zoster)에서 발생하였으며, 사망을 야기한 이상반응/약물이상반응 및 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다.

(3상, DWP14012301)

- GERD 치료 3상 임상시험(DW_DWP14012301)에서는 임상시험용의약품을 투여 받은 262 명의 시험대상자 중 47 명(17.94%, 68건)에서 이상반응이 발생하였으며, 약물이상반응은 16 명(6.11%, 24건)에서 발생하였다. 발생한 약물이상반응 중 Ear discomfort와 Conjunctival haemorrhage를 제외하고는 모두 예측 가능한 약물 이상반응이었다. 투여군간 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다
- 이상반응은 SOC 기준으로 Gastrointestinal disorders가 22 명(8.40%, 28건)으로 가장 빈번하게 발생하였으며, 그 다음으로 Nervous system disorders는 8명 (3.05%, 9건), Infections and infestations 7명 (2.67%, 7건) 순이었다. 약물이상반응은 SOC 기준으로 Gastrointestinal disorders가 8 명(3.05%, 11건)으로 가장 빈번하게 발생하였고, 그 다음으로 Nervous system disorders와 Skin and subcutaneous tissue disorders가 각각 4명(1.53%, 각각 5건, 4건)이었다.
- 영구적인 투여 중단을 야기한 이상반응은 DWP14012 40 mg군 2 명(1.53%, 2건, Diarrhoea, Pruritus)에서 발생하였고 2건 모두 약물이상반응이었다.
- 중대한 이상반응/약물이상반응 및 사망을 야기한 이상반응/약물이상반응은 발생하지 않았다

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

[임상시험계획서 번호]

DW_DWP14012002

[제 목]

미란성 위식도역류질환 환자에서 DWP14012의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈 가림, 활성대조, 2상, 치료적 탐색 임상시험

[시험 목적]

DWP14012 용량별 안전성 및 유효성을 탐색하여 적정 치료 용량 선정

[시험대상자]

- 미란성 위식도역류질환 환자
 - 20~75세 성인 남녀
 - 상부 위장관 검사에서 LA grade에 따라 A이상의 미란성 위식도역류질환으로 진단받고, 최근 가슴쓰림 또는 산역류 증상을 경험한 환자
- 투여군
 - 계획 208명(군당 최소 시험대상자 수 52명 탈락률 20% 고려)
 - 실제 모집

	DWP14012 20mg	DWP14012 40mg	DWP14012 80mg	Esomeprazole 40mg	Total
Screening					392
Randomized	52	53	54	52	211
Safety Anaylsys Set	51	52	53	51	207
Full Analysis Set (FAS)	49	51	46	48	194
Per-Protocol Set (PPS)	44	46	43	46	179

- 용법 및 용량 : 최대 8주간 1일 1회 식사 전 물과 함께 경구 투여 (4주 투여 후 치유되지 않은 시험대상자는 4주간의 추가 투여기간을 가졌음)

[일차 유효성 평가 결과]

• 8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율

(FAS분석군) 8주 까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율은 DWP14012 20 mg군 93.88% (46/49명), DWP14012 40 mg군 92.16% (47/51명), DWP14012 80 mg군 95.65% (44/46명), Esomeprazole 40 mg군 97.92% (47/48명)이었다. DWP14012 투여군은 Esomeprazole 40 mg군과 비교하여 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 한계인 -15%보다 크므로 DWP14012 투여군의 치유 효과가 Esomeprazole 40 mg군 대비 열등하지 않음을 확인할 수 있었다.

(PPS분석군) FAS 결과와 유사하게 나타났다. 8주까지 점막결손이 완전 치유된 시험대상자의 비율은 DWP14012 20 mg군 93.18% (41/44명), DWP14012 40 mg군 95.65% (44/46명), DWP14012 80 mg군 97.67% (42/43명), Esomeprazole 40 mg군 100.00% (46/46명)이었다. FAS와 마찬가지로 모든 DWP14012 투여군에서 Esomeprazole 40 mg군과 비교하여 비열등함을 확인하였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)(신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자에서 PPI 제제인 Esomeprazole 40mg군과 비교하여 DWP14012 40mg군의 치료효과가 비열등함을 입증하였다. 또한, 본 임상시험을 통해 DWP14012 40mg은 Esomeprazole 40mg과 유사한 위점막 결손 치료 및 주요 증상 개선 효과를 기대할 수 있음을 확인하였고, 증상 개선 효과가 야간까지 지속됨을 확인할 수 있었으며, Esomeprazole 40mg군과 유사하게 DWP14012 40mg군에서도 주요 증상의 빈도 및 중증도의 개선과 함께 삶의 질 또한 상당히 향상됨을 확인하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- GERD 치료 2상 임상시험 및 3상 임상시험에서 PPI 제제인 Esomeprazole 40mg군과 DWP14012 투여군간 이상 반응 및 약물이상반응 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 총 50건의 약물이상반응 중 Ear discomfort와 Conjunctival haemorrhage를 제외하고는 모두 예측 가능한 약물이상반응이었다. 중대한 이상반응은 2상 임상시험 Esomeprazole 40mg군 1명(1.96%, 1건, Herpes zoster)에서 발생하였으며, 사망을 야기한 이상반응/약물이상반응 및 중대한 이상반응/약물이상반응은 발생하지 않았다.
- 2상 임상시험에서 투여 중단을 야기한 이상반응은 3명(1.45%, 3건)에서 발생하였으며, DWP14012 20mg군 2명(3.92%, 2건, Influenza, Urticaria), Esomeprazole 40mg군 1명(1.96%, 1건, Arthritis)이었고, 이 중, 약물이상반응은 DWP14012 20mg군에서 발생한 Urticaria 1건이었다. 3상 임상시험에서 영구적인 투여 중단을 야기한 이상반응은 DWP14012 40mg군 2명(1.53%, 2건, Diarrhoea, Pruritus)에서 발생하였고 2건 모두 약물이상반응으로 보고되었다.
- 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도 검사 결과 중, 실험실적 검사 및 활력징후에서 일부 통계적으로 유의한 변화가 관찰되기는 했으나, 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화를 보인 항목은 관찰되지 않았다.
- 결론적으로 안전성 평가 항목을 종합적으로 고려한 결과, DWP14012 모든 투여군은 Esomeprazole 40mg군과 비교하여 임상적으로 주목할만한 특이사항은 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음 (국내 임상시험 수행)

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당사항 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H⁺/K⁺-ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)로서 미란성 위식도역류질환 치료제로서 개발하고자 하는 국내 신약임.
- 건강한 성인에게 펙수프라잔 10~320mg을 단회 경구투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간(t_{max})은 혈장 농도 (C_{max})와 평균 노출 정도(AUC)는 투여용량 증가에 따라 증가하는 경향을 나타내었다. 이 약의 160mg 투여군에서 음식 섭취에 대한 영향을 확인한 결과, 체내 노출 및 위내 pH 유지시간에 유의미한 영향을 받지 않는 것으로 판단되었다.
- 이 약을 일본인, 코카시안, 한국인에 경구투여 시 모든 투여군에서 T_{max}는 2.25~3.5hr으로 관찰되었고, t_{1/2}은 9.5~10hr으로 나타났으며 C_{max,ss} 및 AUC τ는 투여 용량이 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다. 주요 대사 체인 M6, M11b, M14 중 M14가 2.49~5.51로 모체 대비 대사체의 비율이 가장 높았다. 코카시안, 일본인에서의 노출(C_{max}, AUC)은 한국인과 비교시 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.
- 상호작용: 건강한 성인에게 단독투여 대비 클래리스로마이신과 병용투여 및 클래리스로마이신, 아목시실린 삼제 병용투여 시의 약동학적 파라미터는 거의 유사하여 클래리스로마이신 및 아목시실린 항생제에 의해 DWP14012가 유의미한 약동학적 영향을 받지 않는 것으로 판단되었다.
- 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 실시한 2상, 3상 임상시험에서 에스오메프라졸 대비 위내시경 소견상 치유율에서 비열등성이 관찰되어 대상환자군에 대한 유효성 인정가능하며, 최대 8주간 투여시 안전성 및 내약성 양호하였다.
 - 미란성 위식도역류질환 환자 231명을 대상으로 이 약 40mg 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 40mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 99.07%(106명/107명), 99.10% (110명/111명)으로 이 약 40mg이 국내 허가된 에스오메프라졸 40mg 대비 비열등하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(케이캡정, 보신티정, 레바넥스정)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대웅제약	허가일	2021.12.30.
제품명	펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔염산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V.2.1, 2021.11.25
주성분 및 함량	1정(157.5밀리그램) 중 페수프라잔염산염 40.00밀리그램		
효능·효과	미란성 위식도역류질환의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
미설정		
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 설사 • 간의 장애 • 혈액 가스틴 증가 • 저마그네슘혈증 • 골절 	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사(사용성적조사)	<ul style="list-style-type: none"> • 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> • 고령자에서의 사용경험 • 임부 및 수유부에서 사용 경험 • 간기능 장애를 가진 환자에서 사용경험 • 신기능 장애를 가진 환자에서 사용경험 	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사(사용성적조사)	<ul style="list-style-type: none"> • 첨부문서

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