의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2026-02-02</td><td>접수번호</td><td>20260021130
20260021073
20260021681
20260021577</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항, 허가조건 변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">에이치케이이노엔(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">케이캡정25밀리그램(테고프라잔)
케이캡정50밀리그램(테고프라잔)
케이캡구강붕해정25밀리그램(테고프라잔)
케이캡구강붕해정50밀리그램(테고프라잔)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">테고프라잔(1452-6-ND, 수1452-5-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">필름코팅정 / 테고프라잔 25.0밀리그램
필름코팅정 / 테고프라잔 50.0밀리그램
구강붕해정 / 테고프라잔 25.00밀리그램
구강붕해정 / 테고프라잔 50.00밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">케이캡정50밀리그램(테고프라잔) / 2018-07-05
케이캡구강붕해정50밀리그램(테고프라잔) / 2022-02-09
케이캡정25밀리그램(테고프라잔) / 2022-07-20
케이캡구강붕해정25밀리그램(테고프라잔) / 2023-02-28</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 미란성 위식도역류질환의 치료
2. 비미란성 위식도역류질환의 치료
3. 위궤양의 치료
4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법
5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함></td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.
1. 미란성 위식도역류질환의 치료
1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.
2. 비미란성 위식도역류질환의 치료
1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.
3. 위궤양의 치료
1일 1회, 1회 50 mg을 8주간 경구투여한다.
4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법</td></tr>
</table>

		헬리코박터파일로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 1일 2회 7일간 경구투여한다. 5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함> 1일 1회, 1회 25 mg을 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 간장애 환자: Child-Pugh 분류에 따른 경증의 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.		
변경 허가 사항	변경허가 일자	2026.07.22.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	김원희 심사원, 전보명 사무관, 김남수 과장
심사부서		약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 도원임 과장 (임상통계) 조은영 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 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 변경허가사항

○ 효능·효과

1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료 3. 위궤양의 치료 4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함> 6. 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방<25mg에 한함>

○ 용법·용량

이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다. 1. 미란성 위식도역류질환의 치료 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 3. 위궤양의 치료 1일 1회, 1회 50mg을 8주간 경구투여한다. 4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 헬리코박터파일로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 50mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500mg을 1일 2회 7일간 경구투여한다. 5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함> 1일 1회, 1회 25mg을 경구투여한다.

6. 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방<25mg에 한함>
1일 1회, 1회 25mg을 경구투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

간장애 환자: Child-Pugh 분류에 따른 경증의 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
2) 아타자나비르, 넬피나비어, 또는 릴피비린 함유제제를 투여 중인 환자('5. 상호작용' 항 참조)
3) 임부 및 수유부 ('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중증의 간장애 환자 (12. 전문가를 위한 정보 - 나. 약동학 정보 참조)
2) 신장애 환자(사용경험이 없다.)
3) 고령자('8. 고령자에 대한 투여' 항 참조)

3. 이상반응
1) 미란성 위식도역류질환, 비미란성 위식도역류질환, 위궤양 환자를 대상으로 총 5건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 360 명이 이 약 50 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(* 표시)은 다음과 같다.
이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1 % 이상)은 아래 표1과 같다.
표1. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

기관계	이상반응
각종 위장관 장애	오심*, 설사*, 소화 불량*
감염 및 기생충 감염	비인두염*, 바이러스 상기도 감염*
전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감*

임상시험에서 이 약 50 mg 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현부위 별로 열거하면 다음과 같다.
- 각종 위장관 장애: 상복부 통증*, 복부 불편감*, 변비*, 복통*, 복부 팽창*, 구토, 트림, 하복부 통증, 위 궤양*, 항문 출혈*, 미란성 십이지장염*, 고창*, 위 용종*, 위 식도 역류 질환*, 장 화생, 토혈, 치핵, 흑색변*
- 감염 및 기생충 감염: 모낭염*, 세균성 위장염, 잠복 결핵
- 임상 검사: 알라닌 아미노 전이 효소 증가* , 감마- 글루타밀 전이 효소 증가*, 혈액 빌리루빈 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가*, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가*, 혈뇨 존재*, 소변 적혈구 양성*, 혈액 가스트린 증가*, 혈액 중성 지방 증가*

- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 피로*
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 인대 염좌, 뇌진탕, 찰상, 발 골절, 관절 손상, 근육 염좌
- 근골격 및 결합 조직 장애: 근육통*, 관절통, 건염*
- 각종 신경계 장애: 두통*, 어지러움
- 피부 및 피하 조직 장애: 혈관 부종, 피부염, 지루성 피부염*
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 기침*, 구인두 통증, 인후 자극
- 생식계 및 유방 장애: 질 분비물, 외음질 소양증, 유방 석회화*, 자궁 선근증, 난소 낭종
- 간담도 장애: 담관 결석, 간 낭종
- 신장 및 요로 장애: 과다 긴장 방광, 야간뇨*, 신 낭종
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 위 선암종, 유방암, 위장관 선종*, 자궁 평활근종
- 각종 심장 장애: 심실 기외수축*
- 혈액 및 림프계 장애: 림프절염*, 빈혈*
- 각종 정신 장애: 불면*
- 외과적 및 내과적 시술: 치아 임플란트
- 귀 및 미로 장애: 이통*
- 대사 및 영양 장애: 당뇨병
- 각종 혈관 장애: 고혈압
- 각종 내분비 장애: 갑상선 낭종*

2) 헬리코박터파일로리 양성인 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 환자를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 314명이 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물 이상반응(* 표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1 % 이상)은 아래 표2와 같다.

표2. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

기관계	이상반응
각종 위장관 장애	설사*, 상복부 통증*, 복부 팽창*, 소화 불량*, 오심*, 복통*
각종 신경계 장애	미각 이상*, 두통*
피부 및 피하 조직 장애	두드러기*

임상시험에서 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위 별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 변비*, 입 건조*, 복부 불편감*, 항문 실금*, 십이지장염, 혈변 배설, 구강 지각 이상*, 구토
- 각종 신경계 장애: 어지러움*, 편두통*, 졸림*, 미각 장애*
- 피부 및 피하조직 장애: 소양증*, 홍반*, 발진*, 약물 발진*, 독성 피부 발진*
- 감염 및 기생충 감염: 비인두염, 방광염, 대상 포진, 모낭염*, 맥립종, 부비동염, 편도염*
- 임상 검사: 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가*, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가*
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 무력증*, 흉통*
- 근골격 및 결합 조직 장애: 등허리 통증, 근육통*, 근골격 경직*

- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 발성 장애, 기침, 구인두 통증
- 각종 심장 장애: 두근거림*
- 각종 혈관 장애: 홍조*, 안면의 홍조*
- 각종 눈 장애: 맥락막염*, 망막 장애*
- 각종 정신 장애: 불면*
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 대장 선종
- 간담도 장애: 간 지방증
- 대사 및 영양 장애: 2형 당뇨병

3) 약물치료 후 내시경으로 치유가 확인된 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 1건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 173명이 이 약 25 mg을 투여받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(*표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상)은 아래 표3과 같다.

표 3. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

기관계	이상반응
각종 위장관 장애	미란성 위염*, 만성 위염*, 위 용종*, 설사*
각종 신경계 장애	어지러움*, 두통
감염 및 기생충 감염	비인두염*
임상 검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침*

임상시험에서 이 약 25 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 변비, 고가스트린혈증*, 복통*, 장 화생, 위 궤양, 소화 불량*, 대장 용종*
- 각종 신경계 장애: 안면 마비, 감각이상
- 감염 및 기생충 감염: 방광염*, 기관지염*, 치주염
- 임상 검사: 알라닌 아미노 전이 효소 증가*, 혈액 빌리루빈 증가*, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가
- 근골격 및 결합 조직 장애: 척추 측만증*, 근골격 불편감, 척추 내 추간판 장애, 골 감소증*, 관절통*, 등허리 통증
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 타박상, 골반 골절, 피부 찰과상, 치아 골절, 손목 골절
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 후두 궤양화, 습성 기침, 구인두 통증
- 피부 및 피하 조직 장애: 발진, 만성 두드러기, 소양증
- 각종 심장 장애: 이완기 기능 장애
- 귀 및 미로 장애: 난청*
- 각종 내분비 장애: 갑상선 종괴*
- 간담도 장애: 간 지방증*
- 신장 및 요로 장애: 신결석증

4) 지속적으로 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)를 투여해야 하는 환자를 대상으로 총 1건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 191명이 이 약 25 mg을 투여받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(*표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상)은 아래 표4와 같다.

표4. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

기관계	이상반응
각종 위장관 장애	미란성 위염*, 변비*, 만성 위염*, 위 용종*, 설사*, 위 식도 역류 질환*
감염 및 기생충 감염	COVID-19, 비인두염*
임상 검사	감마-글루타밀 전이 효소 증가*, 알라닌 아미노 전이 효소 증가*
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 관련 통증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침*
피부 및 피하 조직 장애	두드러기*

임상시험에서 이 약 25 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 치핵, 복통, 위 이형성*, 위 점막 홍반, 복부 불편감*, 식중독, 기능성 위장관 장애, 위염,구역, 구토
- 감염 및 기생충 감염: 헬리코박터 감염, 위장염, 중이염
- 근골격 및 결합 조직 장애: 골관절염, 등허리 통증, 근골격 통증*, 골연골증, 척추 골관절염, 척추 전방 전위
- 임상 검사: 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가*, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가*, 혈액 알칼리 인산분해 효소 증가*, C-반응 단백질 증가*, 안구 내압 증가, 백혈구 수 증가*
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 손목 골절
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 간질성 폐 질환, 폐염증, 기흉, 폐 종괴, 알레르기성 비염*
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 담도 신생물, 십이지장 신생물*, 본태성 혈소판 증가증
- 각종 신경계 장애: 어지러움*, 두통*, 감각 저하, 말초 신경 병증
- 각종 혈관 장애: 고혈압, 말초 정맥 질환, 레이노 현상
- 피부 및 피하 조직 장애: 소양증*, 만성 두드러기*
- 간담도 장애: 간 낭종
- 각종 정신 장애: 불안 장애, 불면*
- 각종 눈 장애: 안검염
- 대사 및 영양 장애: 고중성지방 혈증
- 각종 심장 장애: 협심증
- 귀 및 미로 장애: 고막 천공*
- 각종 내분비 장애: 갑상선 저하증*
- 생식계 및 유방 장애: 질 출혈

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,766명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.50% (94/3766명, 총 118건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열 하였다.

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.03%(1/3766명, 1건)
드물게 (0.01 ~ 0.1% 미만)	근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증

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, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.

2) 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.

3) 이 약으로 장기간 치료할 경우 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.

4) 다른 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 및 이 약의 장기투여 시 양성 위용종이 관찰되었다.

5) 미란성 위식도 역류질환의 유지요법에서 유지요법이 필요없는 환자에게는 투여하지 않는다.

6) 위궤양 등에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는다.

7) 골절 : 몇몇 발표된 관찰연구에서 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. 골다공증과 관련된 골절의 위험이 있는 환자들은 확립된 치료지침에 따라 치료를 받아야 한다.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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) pH-의존성 흡수 약동학을 보이는 약물
위산의 pH가 생체내이용률의 중요한 결정 요인이 되는 약물인 경우에는 이 약에 의한 위산분비억제작용 때문에 약물의 흡수가 저해될 수 있다. 다른 산분비억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여 중에는 케토코나졸, 이트라코나졸, 암피실린에스테르, 아타자나비르, 철염, 엘로티닙, 게피티니브 및 미코페놀레이트모페틸의 흡수가 감소될 수 있다. 반면에 디곡신과 같은 약물의 흡수는 증가될 수 있다.
이 약은 위산분비를 억제하므로 흡수가 위산에 의존적인 아타자나비르, 넬피나비어 또는 릴피비린의 병용 시 혈장 농도가 감소할 수 있으므로, 그 결과로 치료효과를 저하시킬 수 있다. 따라서, 아타자나비르, 넬피나비어 또는 릴피비린과 병용투여해서는 안된다.
2) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약과 CYP3A4 저해제인 클래리트로마이신을 병용투여시, 이 약과 클래리트로마이신의 AUC_{τ}가 각각 2.5배, 1.25배 증가하였다.
3) 이 약은 아목시실린의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.
4) 이 약은 아토르바스타틴의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.
5) 이 약과 비스테로이드소염진통제 (NSAIDs) (나프록센, 아세클로페낙 또는 세레콕시브) 병용 투여를 평가한 시험에 의하면 임상적으로 유의미한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
사람에서 이 약의 임신 중 노출에 대한 안전성 자료는 없다. 배태자 발생시험 결과, 랫드에서 짧은 과잉목갈비뼈가 증가하였다. 그러므로 안전상 이유로 임신 중 이 약의 사용을 금한다.
2) 수유부
이 약이 사람 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 한다. 이 약의 동물실험 결과, 랫드에 투여 시 유즙 중으로 분비되는 것이 관찰되었다.

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. 과량 투여 시의 처치
이 약의 심각한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 400 mg까지 단회 투여한 경험이 있다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 일반적인 보조적인 치료를 실시한다.

11. 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.
12. 전문가를 위한 정보
가. 약리작용
이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H^+/K^+-ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비차단제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.
나. 약동학 정보
1) 흡수
건강한 성인에게 테고프라잔 50~400 mg를 단회 경구투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간(t_{max})은 0.5~1시간의 범위에서 모두 유사하게 나타났다. 단회 투여 후 이 약의 평균 최고 혈장 농도(C_{max})와 평균 노출 정도(AUC)는 투여 용량 범위 내에서 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보였다. 7일간 반복 투여 후 용량군별 평균 최고 혈중 농도는 단회 투여와 비교하였을 때 유사하거나 감소하는 경향을 나타내었다.
건강한 성인에게 테고프라잔 200 mg을 공복 상태와 식사 후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T_{max}의 지연 및 C_{max}의 감소경향이 나타났으나, AUC_{last}와 약력학적 평가변수(위 내 pH 4이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.
건강한 성인에게 테고프라잔 50 mg을 공복, 식전 또는 식후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T_{max}의 지연 및 C_{max}의 감소경향이 나타났으나, AUC_{last}와 약력학적 평가변수(위 내 pH 4이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.
2) 분포
이 약의 in vitro 혈장단백질비결합분율은 1~10 μM 농도구간 중 사람에서 각각 8.7~9.0%이었다.
3) 대사 및 배설
이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 주 대사물은 대사체 M1(탈알킬화체)임이 확인되었다.
이 약을 랫드와 개에 정맥투여 후, 뇨에서의 미변화체 배출양은 1% 미만이었다. 이 약의 ^{14}C 표지체를 랫드에 경구투여 후, 168시간 시점에서 배설물의 회수율은 암.수에서 각각 93%, 97% 였다. 뇨 및 변에서 각각 22~24%, 65~69% 암.수 차이 없이 배설되었다. 담도삽관 랫드

에 단회 경구투여시, 담즙, 뇨 및 변에서 각각 41.4%, 25.7%, 28.4%로 배설되어, 총회수율은 97.7% 이었다. 미변화체는 담즙 및 뇨에서는 1% 미만이고 변에서는 15%, 대사체 M1은 변에서 6%가 검출되었다.
이 약을 건강한 성인 남성에 경구투여 시 미변화체와 대사체 M1의 반감기는 각각 4.1시간, 22.8시간으로 나타났다. 미변화체의 뇨 배설률은 약 4.1%, 소실률은 1.1 L/hr이었고, 주대사체 M1 의 뇨 배설률은 약 2.3%, 소실률은 0.5 L/hr 이었다.
4) 약물 상호작용
(1) 이 약의 혈장농도에 영향을 미칠 수 있는 약제
① 이 약은 간에서 CYP3A4에 의해 대사된다. in vitro 연구에서 CYP3A4저해제인 케토코나졸에 의해 이 약의 대사가 유의하게 저해되었으나, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 저해제는 이 약의 대사를 유의하게 감소시키지 않았다. 이 약과 CYP3A4 저해제와의 병용투여시, 이 약의 노출이 증가될 수 있다.
② 이 약은 P-gp의 기질로, in vitro 연구에서 P-gp 저해제인 베라파밀에 의해 이 약의 efflux ratio가 감소하였다. 이 약과 P-gp 저해제와의 병용투여는 이 약의 위장관 흡수를 증가시켜 노출이 증가될 수 있다.
③ 건강한 성인에게 이 약과 클래리트로마이신(CYP3A4 및 P-gp의 기질이며 저해제)을 병용투여한 결과, 이 약의 $C_{ss,max}$와 AUC_{τ}는 각각 1.65배, 2.5배 증가 하였다. 한편, 클래리트로마이신은 AUC_{τ}만 경미하게 1.25배 증가하였고, $C_{ss,max}$의 유의한 증가는 없었으며 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
④ 건강한 성인에게 이 약과 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 테고프라잔 단독투여 시에 비하여 테고프라잔의 AUC_{0-12}가 0.78배, $C_{ss,max}$가 0.75배로 감소하였으며, 테고프라잔 대사체 M1의 AUC_{0-12}가 0.77배, $C_{ss,max}$가 0.84배로 감소하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
(2) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약제
① 이 약은 in vitro에서 CYP2C8 및 CYP3A4에 대하여 경쟁적 저해작용을 보였으나, 그 IC50값이 모두 임상용량 최고혈장농도의 약 25배 이상이었다.
② 이 약은 in vitro에서 OATP1B1의 기질 종류에 따라 저해도의 차이를 보이는데, 임상용량 최고혈장농도를 고려할 때 일부 OATP1B1 기질약물에 대하여 경미하게 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있다.
③ 건강한 성인에게 이 약과 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트와 병용투여 시에 비하여, 메트로니다졸의 약동학에는 영향을 주지 않았으며, 테트라사이클린의 AUC_{0-6}가 0.62 배, $C_{ss,max}$가 0.64배로 감소하였고, 비스무트의 AUC_{0-6}가 1.55배, $C_{ss,max}$가 1.38배로 증가하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
5) 간장애 환자
약동학 시험에서, 이 약 50mg을 단회투여 시 정상 간기능 시험대상자 대비 경증 간장애(Child-Pugh A) 시험대상자의 AUC는 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 중등도 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 정상 간기능의 건강한 성인에 비해 Cmax와 AUClast가 각

각 약 1.03배 및 약 1.77배로 나타났다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에 대한 자료는 제한적이다

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 에스오메프라졸 40 mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 에스오메프라졸 40 mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90%(90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 비열등함을 입증하였다(표5).

표5. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율

	이 약		에스오메프라졸
	50 mg	100 mg	40 mg
PPS	N=92	N=91	N=88
치유율 [%(N)]	98.91(91)	98.90(90)	98.86(87)
Difference	0.05	0.04	
95% 신뢰구간	[-3.02, 3.11]	[-3.04, 3.12]	
p-value*	&.0001	&.0001	

*비열등 마진 -10%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

2) 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우월함을 입증하였다(표6).

표6. 비미란성 위식도역류질환 환자에서 4주 주증상 완전 소실 환자 비율

	이 약		위약
	50 mg	100 mg	
FAS	N=106	N=99	N=99
증상 소실 [%(N)]	42.45(45)	48.48(48)	24.24(24)
p-value*	0.0058	0.0004	

* Chi-square test, 유의수준 0.05(양측검정), FAS; Full Analysis Set

3) 위궤양

위궤양 환자 306명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 란소프라졸 30 mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 란소프라졸 30 mg 투여군에서 각각 100.00%(88명/88명), 97.85%(91명/93명), 100.00%(85명/85명)으로 비열등함을 입증하였다(표7).

표7. 위궤양 환자에서 8주 누적 치유율

	이 약		란소프라졸
	50 mg	100 mg	30 mg

PPS	N=88	N=93	N=85
치유율 [%(N)]	100.00(88)	97.85(91)	100.00(85)
Difference 95% 신뢰구간	0.00	-2.15	
		[-7.66, 2.43]	
p-value*		&.0001	

*비열등 마진 -8.54%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

4) 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한항생제 병용요법

헬리코박터파일로리 양성인 환자를 대상으로 이 약 50 mg 또는 란소프라졸 30 mg을 항생제 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg과 병용하여 1일 2회 7일간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험 2건을 수행하였다. 헬리코박터파일로리 제균율은 이 약 50 mg 항생제 병용요법 투여군 및 란소프라졸 30 mg 항생제 병용요법 투여군에서 각각 비열등함을 입증하였다(표8).

표8. 헬리코박터파일로리 제균율

	시험 1**		시험 2***	
	이 약	란소프라졸	이 약	란소프라졸
	50 mg 항생제 병용요법	30 mg 항생제 병용요법	50 mg 항생제 병용요법	30 mg 항생제 병용요
PPS	N=150	N=150	N=119	N=112
제균율[%(N)]	69.33(104)	67.33(101)	71.43(85)	69.64(78)
Difference 95% 신뢰구간	2.00		1.79	
	[-8.53, 12.53]		[-9.98, 13.55]	
p-value*	0.0127		0.0248	

*비열등 마진 -10%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

** 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 환자 대상

*** 소화성 궤양, 저등급 위 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue, 점막연관림프조직) 림프종, EMR/ESD 치료 후 완전 절제된 조기위암 환자 및 만성 위축성 위염 환자 대상

5) 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법

내시경을 통해 미란성 위식도역류질환 치유가 확인된 환자를 대상으로 이 약 25 mg, 또는 란소프라졸 15 mg을 1일 1회 6개월간 경구 투여한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험을 수행하였다. 1차 유효성 평가변수는 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율로, 유지기간(24주)동안 상부위장관 내시경 검사상 미란의 재발(LA grade A-D)이 관찰되지 않은 비율로 정의하였다. 시험결과, 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율은 이 약 25 mg 투여군 및 란소프라졸 15 mg 투여군에서 각각 90.58%(125명/138명), 89.52%(111명/124명)으로, 두 군의 관해유지율 차이는 1.06%(95%신뢰구간 -6.20, 8.33)으로 비열등성 기준 (95%신뢰구간 하한&-10%)을 만족하였다(표9).

표9. 24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율

	이 약	란소프라졸
	25 mg	15 mg
PPS	N=138	N=124
24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율(%(N))	90.58(125)	89.52(111)

Difference 95% 신뢰구간	1.06	
	[-6.20, 8.33]	
p-value*	0.0014	

*비열등 마진 -10%, 유의수준 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

6) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방

지속적으로 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)를 투여해야 하는 환자를 대상으로 이 약 25 mg, 또는 란소프라졸 15 mg을 1일1회 24주간 경구 투여한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 24주 후 상부위장관 내시경 검사상 위궤양 및/또는 십이지장궤양이 발생한 대상자의 비율은 이 약 25 mg 투여군 및 란소프라졸 15 mg 투여군에서 각각 1.49%(2/134명), 2.22%(3/135명)으로, 비열등함을 입증하였다(표10).

표10. 24주 후 위궤양 및/또는 십이지장궤양이 발생한 환자의 비율(%)

	이 약	란소프라졸
	25 mg	15 mg
PPS	N=134	N=135
24주 후 위궤양 및/또는 십이지장 궤양 발생 비율 (%(N))	1.49 (2)	2.22 (3)
Difference 95% 신뢰구간	-0.73	
	[-5.16, 3.37]	
p-value*	0.0004	

*비열등 마진 8.3%, 유의수준 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

라. 독성시험 정보

1) 유전독성

이 약은 살모넬라균과 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 나타났다. CHL세포주를 이용한 체외 염색체 이상시험 결과 양성으로 나타났으나, 랫드 골수세포를 이용한 in vivo 소핵시험에서 소핵을 유발하지 않아 음성으로 나타났다.

2) 발암성

이 약은 랫드를 대상으로 2년간 수행한 발암성시험 결과, 수컷 15mg/kg/day(임상용량 AUC 기준 약 4.8배), 암컷 6mg/kg/day(임상용량 AUC 기준 약 6.8배)에서 위장 내 신경내분비세포 종양이 관찰되었다.

3) 생식발생독성

랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 고용량 500mg/kg/day까지 수태능 및 초기배 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 배태자 발생시험 결과, 랫드 100 및 500mg/kg/day 투여군 태자에서 짧은 과잉목갈비뼈가 증가하였다. 랫드 모체에 대한 무독성량(NOAEL)은 500mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 369배, 태자에 대한 무영향량(NOEL)은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 15.6배로 확인되었다.

토끼의 최대 용량(10 mg/kg/day) 투여군에서 유산 및 체중 감소 증상을 보였으나, 태자 발생에 대한 영향은 없었다. 토끼 모체에 대한 무독성량(NOAEL)은 5mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 2배, 배태자에 대한 무독성량(NOAEL)은 10mg/kg/day, 임상용량 AUC의 4.8배로 확인되었다.

랫드에서 출생 전후 발생 및 모체기능 평가시험 결과, 테고프라잔 및 대사체 M1이 모체의 유즙 내로 이행되는 것이 확인되었고, 최대 용량(60mg/kg/day)에서 출생자의 생존율이 감소하여 무독성량(NOAEL)은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 8배로 확인되었다.

1.3 허가조건

○ (재심사)

케이캡정50밀리그램(테고프라잔)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2018.07.05. ~ 2024.07.04.(6년)
- 재심사신청기간 : 2024.07.05. ~ 2024.10.04.

케이캡구강붕해정50밀리그램(테고프라잔)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2022.02.09. ~ 2024.07.04.(6년 잔여)
- 재심사신청기간: 2024.07.05. ~ 2024.10.04.

케이캡정25밀리그램(테고프라잔)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2022.07.20. ~ 2024.07.04.(6년 잔여)
- 재심사신청기간: 2024.07.05. ~ 2024.10.04.

케이캡구강붕해정25밀리그램(테고프라잔)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2023.02.28. ~ 2024.07.04.(6년 잔여)
- 재심사신청기간: 2024.07.05. ~ 2024.10.04.

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료
신청일자	2026.02.02		
보완요청일자	2026.04.08	2026.04.07	2026.04.07
보완접수일자	2026.06.08		
최종처리일자	2026.07.22	2026.07.15	2026.04.07

[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(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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]

- 신청품목(제품명: 케이캡정25밀리그램)은 칼륨경쟁적 위산분비억제제로 미란성 위식도역류질환의 치료에 대해 허가되었으며, 본 신청 건은 "NSAIDs투여와 관련된 소화성궤양의 예방" 효능·효과 및 용법·용량 추가 건이었음.
- 신청 효능·효과에 대한 안전성·유효성 입증을 위한 치료적 확증 임상시험 1건을 제출하였음.
  - 지속적으로 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)를 투여해야 하는 환자를 대상으로 테고프라잔 25mg 1일 1회 또는 란소프라졸 15mg 1일 1회를 24주간 경구 투여한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정 시험으로 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 24주 후 위궤양 및/또는 십이지장궤양 발생 비율이었음. 일차 유효성 평가변수는 시험약과 대조약에서 각각 1.49%, 2.22%였고 궤양의 발생 비율 차이는 -0.73%[-5.16, 3.37]로 비열등성 마진 8.3%보다 낮아 비열등성을 입증하였음.
- 비임상시험자료와 관련하여, 최초 허가시 자료로 갈음하였음.

[약어 및 정의]

FAS	Full Analysis set
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
H_2RA	Histamine-2-receptor antagonist
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker
PPI	Proton Pump Inhibitor
PPS	Per Protocol Set
SOC	System Organ Class

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 케이캡정25밀리그램(테고프라잔) 외 3품목
- 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

- 본 변경 신청 건은 "NSAIDs 투여와 관련된 소화성궤양 예방" 효능·효과 추가를 위한 변경 신청 건으로 치료적 확증 임상시험자료 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 케이캡정25밀리그램, 케이캡정50밀리그램, 케이캡구강붕해정 25밀리그램, 케이캡구강붕해정50밀리그램
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 1) 미란성 위식도역류질환의 치료

2) 비미란성 위식도역류질환의 치료
3) 위궤양의 치료
4) 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법
5) 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법
6) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방

- 질환에 대한 배경 : NSAIDs 투여와 관련된 소화성궤양
  - NSAIDs는 효과적인 진통과 해열 및 항염작용으로 감기에서부터 류마티스 관절염까지 광범위하게 사용된다. NSAIDs를 투여하는 경우 체내의 cyclooxygenase(이하 , COX) 경로가 억제됨에 따라 염증부위에서는 COX-2 효소 저해와 프로스타글란딘 감소에 의한 항염 및 진통효과가 나타나지만, COX-1 효소 저해에 따른 위장 보호 작용(gastro-protection) 저해와 위장점막 손상의 위험성도 그동안의 많은 연구를 통해 밝혀졌다.
  - NSAIDs 복용자의 10~60%는 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 경험하며, 실제로 NSAIDs 를 장기 복용하는 류마티스 관절염 환자의 10~20%는 위장관 증상으로 약물 복용을 중단한다. 또한 60세 이상의 고령, 위장관계 병력, 코르티코스테로이드 제제의 지속적 투여 등의 추가 위험 인자를 가질 때 위장관계 이상사례 위험도가 확연히 증가하고, 이러한 위험군에서는 위장관계 독성이 상대적으로 적은 COX-2 선택적 NSAIDs를 사용함에도 위험도가 높게 나타난다.
  - NSAIDs에 의한 위십이지장 궤양을 예방하는 가장 효과적인 방법은 NSAIDs 의 사용을 중단하는 것이나, 골관절염 또는 류마티스 관절염과 같이 NSAIDs 의 장기 복용이 필요한 환자들에서는 쉽지 않다. NSAIDs 복용을 중단함에 따라 통증과 염증이 재발되어 삶의 질을 저하시킬 수 있으므로, 이러한 환자들을 대상으로 NSAIDs 복용을 지속하면서 위십이지장 궤양을 예방할 수 있는 방안 마련이 매우 중요하다. 현재까지는 NSAIDs 관련 위십이지장 궤양을 예방하기 위하여 양성자 펌프 억제제 (Proton Pump Inhibitor, PPI), 히스타민(H2) 수용체 길항제, 미소프로스톨(misoprostol)을 병용 투약하는 방안이 제시되고 있으며, 그 중 PPI 가 가장 널리 사용되고 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.
- 간기능 이상 : 에스오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등 PPIs의 시판 전 임상시험 및 시판 후 조사에서 간 기능 이상과 관련된 약물이상반응은 1~2%정도록 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

- 2018.07.05. 케이캡정50밀리그램 허가
- 2022.02.09. 케이캡구강붕해정50밀리그램 허가
- 2022.07.20. 케이캡정25밀리그램 허가
- 2023.02.28. 케이캡구강붕해정25밀리그램 허가

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

- 변경없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(케이캡정25, 50밀리그램 허가당시 독성시험 자료로 갈음함)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(케이캡정25, 50밀리그램 허가당시 약리시험 자료로 갈음함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건(유효성 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">안전성·유효성 시험</td></tr>
<tr><td colspan="9">지속적으로 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)를 투여해야 하는 환자를 대상으로 테고프라잔의 위십이지장 궤양 예방 효과와 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 다기관, 제 3 상 임상시험 IN_APA_308</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="6">• NSAIDs의 지속적인 투여가 요구되어, 이로 인한 소화성궤양 예방이 필요한 환자

• 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관

•시험목적:
- NSAIDs의 지속적인 투여가 요구되어, 이로 인한 소화성궤양 예방이 필요한 환자에서의 소화성 궤양 발생률을 통한 대조약 대비 시험약의 비열등성 입증

• 분석군
SS(safety set): 386명
FAS: 316 명
PPS: 269 명

•투여방법 :
시험약 : 케이캡정25mg
대조약 : 란스톤캡슐(란소프라졸) 15mg
1일 1회
NSAIDs 1종과 함께 24주간 투여</td><td><유효성>
- 1차:
24 주 후 위궤양 과 또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율(%)

<안전성>
이상반응, 활력징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사, 중앙검사실검사</td><td><유효성 평가>
• 일차 유효성 평가 변수
24 주 후 위궤양 과 또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율(%)
- PPS 분석군에서 24 주 후 위궤양 과/또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군 에서 각각 1.49%(2/134 명), 2.22%(3/135명) 이었다.
- 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군의 궤양 발생률 차이는 0.73%, 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간은 [-5.16, 3.37] 으로 신뢰구간 상한이 비열등성 한계 8.3% 보다 작은 것으로 나타났다.

• 이차 유효성 평가 변수
1) 4주, 12주, 24주 후 NSAIDs 투여와 연관된 위장관 증상이 없는대상자의 비율
① 가슴쓰림이 없는 대상자의 비율
② 위산역류가 없는 대상자의 비율
③ 상복부 통증 또는 불편감이 없는 대상자의 비율
- 위장관 증상에 대한 정의
· 가슴쓰림(heartburn): 흉골(가슴뼈) 안쪽의 쓰림이나 타는 듯한 느낌
· 위산역류 (regurgitation): 입이나 하인두 부위로 역류된 위내용물의 흐름이 느껴짐. 신물 위산이 넘어옴
·상복부 통증 또는 불편감(upper abdominal pain or discomfort
<table><tr><th></th><th></th><th>테고프라</th><th>란소프라</th><th>군간 차이</th></tr></table></td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

		잔 25mg	졸 15mg	
일차유효성평가변수				
24 주 후 위궤양 과 또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율	PPS	1.49% (2/134명)	2.22% (3/135명)	-0.73 [-5.16, 3.37]
[redacted]				
이차유효성평가변수[PPS]				
가슴쓰림이 없는 대상자의 비율 (%)	4주	[redacted]		
	12주			
	24주	85.82% [115/134명]	85.19% [115/135명]	0.64 [-7.78.9.05]
위산역류가 없는 대상자의 비율 (%)	4주	[redacted]		
	12주			
	24주	92.54% (124/134)	94.07% (127/135)	-1.54 [-7.51, 4.43]
상복부 통증 또는 불편감이 없는 대상자의 비율(%)	4주	[redacted]		
	12주			
	24주	85.07% (114/134)	85.19% (115/135)	-0.11 [-8.61, 8.39]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								• 탐색적 평가 변수 : 기저치 대비 4주, 12주, 24주 후 혈중 헤모글로빈 Hemoglobin, Hb) 농도 변화량 •[redacted] <안전성> - 이상사례 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 28.80%(55/191명, 91건), 34.36%(67/195명, 102건이었다. 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군간 이상사례 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. - 중대한 이상사례 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 1.57%(3/191명, 3건), 2.56%(5/195명, 5건)이었다. 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군간 중대한 이상사례 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 약물이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 13.09%(25/191명, 36건), 16.41%(32/195명, 47건)이었다. 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. - 중대한 약물이상반응은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군 각각에서 1명, 1건 발생하였다. - 전체 대상자에서 가장 많이 발현된 이상사례는 ‘gastritis erosive’로 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 2.09%(4/191명, 4건), 5.13%(10/195명, 10건)이었다

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[IN-APA 308]

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 392명의 시험대상자 중 safety set에 총 386명(시험군 191명, 대조군 195명)이 포함되었다. FAS에는 safety set 시험대상자 중 유효성 미평가 등 60명이 제외되어 총 316명(시험군 153명, 대조군 163명)이 포함되었다. PPS에는 FAS시험대상자 중 방문일 위반 등 37명이 제외되어 총 269명(시험군 134명, 대조군 135명)이 포함되었다.
- FAS분석군에 배정된 316명의 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초정보를 투여군 별로 분석한 결과, 인구학적 정보 및 기초정보 중 시험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다.

② 1차 유효성 결과

- 24주 후 위궤양 과/또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율
  - 유효성 평가 주분석군인 PPS군 분석 결과, 24주 후 위궤양 과/또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율은 시험군(테고프라잔 25mg 투여군) 1.49% (2/134명), 대조군(란소프라졸 15mg 투여군) 2.22% (3/135명)이었다. 두 군간(시험군-대조군) 궤양의 치료율 차이는 -0.73% (95% CI: [-5.16, 3.37]) 이었다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

	테고프라잔 25mg (N=134)	란소프라졸 15mg (N=135)
24주 후 위궤양 과/또는 십이지장 궤양이 발생한 대상자의 비율 n(%)	2 (1.49)	3 (2.22)
치유율차의 95% 양측 신뢰구간	-0.73% [-5.16, 3.37]	

* 비열등성 마진 : 8.3%

- [redacted]

③ 2차 유효성 결과

- 4주, 12주, 24주 후 NSAIDs 투여와 연관된 위장관 증상(가슴쓰림)이 없는 대상자의 비율
  - [redacted]

[redacted]

- 24주 후 가슴쓰림이 없는 대상자의 비율은 시험군 85.82% (115/134명), 대조군 85.19% (115/135명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 0.64% (95% CI: [-7.78, 9.05])였다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

• 4주, 12주, 24주 후 NSAIDs 투여와 연관된 위장관 증상(위산역류)이 없는 대상자의 비율

- [redacted]

- 24주 후 위산역류가 없는 대상자의 비율은 시험군 92.54% (124/134명), 대조군 94.07% (127/135명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 -1.54% (95% CI: [-7.51, 4.43])였다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

• 4주, 12주, 24주 후 NSAIDs 투여와 연관된 위장관 증상(상복부 통증 또는 불편감)이 없는 대상자의 비율

- [redacted]

- 24주 후 상복부 통증 또는 불편감이 없는 대상자의 비율은 시험군 85.07% (114/134명), 대조군 85.19% (115/135명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 -0.11% (95% CI: [-8.61, 8.39])였다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

④ 안전성 결과

- 임상시험용의약품 투여후 이상사례 발생률은 31.6%(122/386명, 193건) 이었으며, 투여군 별로 시험군은 28.80%(55/191명, 91건), 대조군은 34.36%(67/195명, 102건) 이었고 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 약물이상반응 발생률은 14.7%(57/386명, 83건) 이었으며, 투여군 별로는 시험군 13.09%(25/191명, 36건), 대조군 16.41%(32/195명, 47건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 중대한 이상사례는 8/386명, 8건)이었으며, 투여군 별로 시험군은 1.57%(3/191, 3건), 2.56%(5/195명, 5건)이었다. 중대한 약물이상반응은 시험군 0.52%(1/191명, 1건, Gastric dysplasia), 대조군은 0.51%(1/195명, 1건, cholecystitis acute) 이었다.
- 임상시험시 가장 많이 발생한 이상사례는 'gastritis erosive(위염)'로 시험군에서 2.09%(4/191명, 4건), 데조군에서 5.13%(10/195명, 10건)이었다. 시험군에서 1명 이상 발생한 이상반응은 Gastritis erosive(미란성 위염), Gastric polyps(위용종), Chronic gastritis(만성 위염), Constipation(변비),

Diarrhoea(설사), Gastrooesophageal reflux disease(위식도역류질환), COVID-19, Nasopharyngitis(비인두염), Alanine aminotransferase increased(알라닌 아미노 전이 효소 증가), Gamma-glutamyltransferase increased(감마-글루타밀 전이 효소 증가), Procedural pain(시술 후 통증), Cough(기침), Urticaria(두드러기) 였다

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 치료적확증임상시험(IN-APA-308)에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 24주 후 위궤양 과/또는 십이지장궤양 발생율이었고, 주 분석군은 PPS군으로 분석을 수행하였다.
- 임상시험용의약품 투여 24주 후 소화성궤양 발생 비율은 시험군 1.49%(2/134명), 대조군 2.22%(3/135명)이었다. 두 군간(시험군-대조군) 궤양 발생 비율의 차이는 -0.73% (95% CI: [-5.16, 3.37])로 비열등성 마진 8.3%미만으로 비열등성을 입증하였다.
- [redacted]
- 이차유효성 평가 변수로서 임상시험용의약품 투여 후 4주, 12주, 24주 시점 상부위장관 증상(가슴쓰림, 위산역류, 상복부 통증 또는 불편)은 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험용의약품 투여후 이상사례 발생률은 31.6%(122/386명, 193건) 이었으며, 투여군 별로 시험군은 28.80%(55/191명, 91건), 대조군은 34.36%(67/195명, 102건) 이었고 군간 통계적으로 유의한 차이

가 없었다.

- 약물이상반응 발생률은 14.7%(57/386명, 83건) 이었으며, 투여군 별로는 시험군 13.09%(25/191명, 36건), 대조군 16.41%(32/195명, 47건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률에 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었다. 보고된 대부분의 이상반응은 시험약과 활성대조약의 주성분인 P-CAB계열의 유사제제에서 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었다. 기존에 알려진 테고프라잔의 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 중대한 이상반응으로 pneumothorax(기흉), biliary neoplasm(담도 신생물), Gastric dysplasiasms(위 이형성)이 관찰되었으나, 기저질환 특성 및 특발성 질환으로 임상시험용의약품과의 관련성이 없거나 잠재적인 연관성을 예상하여 관련성이 적음으로 판단되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과(NSAIDs 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방) 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 NSAIDs를 지속적으로 투여해야 하는 환자 대상으로 활성대조 대비 비열등성을 비교한 치료적 확증 임상시험 1편을 제출하였다.
- NSAIDs를 지속적으로 투여해야 하는 환자 269명을 대상으로 테고프라잔 25mg 1일 1회 또는 란소프라졸 15mg 1일 1회를 최대 8주 투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험으로 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 24주 후 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 발생 비율이었다. 일차 유효성 평가변수는 시험약과 대조약에서 각각 1.49%, 2.22%였고 궤양의 치료율 차이는 -0.73%[-5.16, 3.37]로 비열등성 마진 8.3%미만으로 비열등성을 입증하였다.
- 안전성 측면에서 테고프라잔 25mg 투여시 대조약과 비교하여 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 유의한 차이가 없었다. 또한, 기존에 알려진 P-CAB계열의 유사제제에서 보고된 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에이치케이이노엔	허가일	2022-07-20 외 3품목
제품명	케이캡정25밀리그램(테고프라잔) 외 3품목	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver11.0, 2026.01.30
주성분 및 함량	1정(103밀리그램) 중 테고프라잔 25밀리그램 외 3품목		
효능・효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료 3. 위궤양의 치료 4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법 5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함> 6. 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여와 관련된 소화성궤양(위궤양 및/또는 십이지장궤양) 예방<25mg에 한함>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 해당없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 간 기능 이상 • 설사	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아 및 청소년에서의 사용 · 고령자에서의 사용 · 임부 및 수유부에서의 사용경험 · 간기능 장애환자에서의 사용 · 신기능 장애환자에서의 사용	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

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