의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-01-31</td><td>접수번호</td><td>20240019428, 20240004781</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">제이더블유중외제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">라베칸듀오정10/700밀리그램(라베프라졸나트륨,탄산수소나트륨)
라베칸듀오정20/700밀리그램(라베프라졸나트륨,탄산수소나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라베프라졸나트륨(DMF등록번호 : 20220629-209-J-1321)
탄산수소나트륨(DMF등록번호 : 20200113-211-J-530)</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">(10/700mg) 1정(1150.0밀리그램) 중
라베프라졸나트륨 10.0밀리그램, 탄산수소나트륨 700.0밀리그램
(20/700mg) 1정(1160.0밀리그램) 중
라베프라졸나트륨 20.0밀리그램, 탄산수소나트륨 700.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024-08-29</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이지영 주무관, 우나리 연구사, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과
첨단의약품품질심사과
제품화지원팀</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장
(기시) 최란 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장
(임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 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

- 위궤양, 십이지장궤양 - 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 - 위식도역류질환의 증상 완화 - 위식도역류질환의 장기간 유지요법

○ 용법·용량

이 약 10/700mg, 20/700mg은 라베프라졸나트륨을 각각 10, 20mg을 함유하고 있으나, 이 약 10/700mg 2정과 20/700mg 1정의 탄산수소나트륨의 양은 동일하지 않으므로 주의한다. 1. 성인: 1) 위궤양, 십이지장궤양 : 통상 성인에게 1일 1회 10/700 mg을 경구 투여한다. 증상에 따라 1일 1회 20/700 mg을 경구 투여할 수 있다. 통상 위궤양에는 8주까지, 십이지장궤양에는 6주까지 투여한다. 2) 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1일 1회 10/700 mg 또는 20/700 mg을 4 ~ 8주간 투여한다. 프로톤펌프 억제제(PPI, proton pump inhibitor)를 8주간 투여 후에도 치료되지 않은 경우, 추가로 8주간 10/700 mg 또는 20/700 mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 단, 20/700 mg 1일 2회 투여는 중증의 점막 손상이 확인된 환자에 한한다. 3) 위식도역류질환의 증상 완화 : 1일 1회 10/700mg을 투여한다. 4주간 투여 후에도 증상이 조절되지 않는 경우, 추가 진료가 필요하다. 증상이 소실된 후에는, 필요시 10/700mg을 1일 1회 투여하는 on-demand 요법을 사용하여 이후에 나타나는 증상을 조절할 수 있다. 4) 위식도역류질환의 장기간 유지요법 : 환자에 따라 1일 10/700mg 또는 20/700 mg을 경구 투여한다.

2. 간장애 환자: 간경변 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.

3. 신장애 환자 : 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약의 사용경험이 없으므로 주의한다.

4. 고령자: 간기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신중히 투여한다.

5. 소아: 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 라베프라졸의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
2) 아타자나비르를 투여중인 환자
3) 임부 및 수유부
4) 릴피비린을 투여중인 환자(상호작용항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자
2) 고령자(고령자에 대한 투여항 참조)
3) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자
4) 심한 소화관궤양 환자
5) 신장애 환자
6) 심기능장애, 폐기능장애 환자
7) 저클로르성알카리증등의 전해질실조 환자
8) 바터 증후군, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 산-염기 균형 장애를 가진 환자(이 약은 탄산수소나트륨을 함유하고 있으므로 주의하여 투여한다.)
9) 나트륨 섭취 제한을 필요로 하는 환자(고나트륨혈증, 부종, 임신중독증, 방광결석, 고혈압환자 등)
10) 이 약은 황색4호(타르트라진)을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 라베프라졸

(1) 과민반응: 때때로 발진, 두드러기, 가려움 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.

(2) 혈액계: 때때로 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 호산구증가, 호중구증가, 림프구감소, 빈혈, 반상출혈, 림프절병증, 저색소빈혈, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판감소, 용혈성 빈혈 등이 나타날 수있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 또 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

(3) 간장: 때때로 ALT, AST, ALP, γ-GTP, LDH, 총빌리루빈의 상승 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 전격성간염, 간기능장애, 황달이 나타날 수 있다. 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

(4) 심혈관계: 고혈압, 심근경색, 심전도 이상, 편두통, 실신, 협심증, 각차단, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 드물게 서맥, 폐색전증, 심실상성 빈맥, 혈전정맥염, 혈관확장, QTC 연장, 심실 빈맥이 나타날 수 있다.

(5) 소화기계: 설사, 때때로 변비, 복통, 복부팽만감, 소화불량, 트림, 구역, 직장출혈, 혈변, 거식증, 담석 증, 구강궤양, 삼킴곤란, 잇몸염, 쓸개염, 식욕항진, 비정상적 대변, 대장염, 식도염, 설염, 췌장염, 직장염 드물게 구갈, 구토, 하복부통, 위체, 위염, 구내염, 미각이상, 출혈성 설사, 담관염, 십이지장염, 위장 출혈, 간성뇌증, 간염, 간암, 간지방축적, 침샘확장, 갈증이 나타날 수 있다.

(6) 정신신경계: 두통, 불면, 불안, 현기증, 경련, 비정상적인 꿈, 성욕저하, 신경병, 감각이상, 떨림, 때때로 무력증, 신경과민, 졸음, 또 드물게 현훈, 우울 등이 나타날 수 있다. 드물게 초조, 기억상실증, 혼돈, 추체외로증후군, 순환혈류량 과다가 나타날 수 있다. 또, 간경변환자 1례에서 상하지 탈력, 지각둔마(知 覺鈍痲), 악력저하, 언어혼란, 휘청거림, 외국에서 간성혼수의 기왕력을 가진 간경변환자 1례에서 착란, 방향감각 장애, 기면(嗜眠)의 보고가 있다.

(7) 호흡기계: 기침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 후두염, 딸꾹질, 과다호흡, 때때로 기관지염, 부비동염이 나타날 수 있다. 드물게 무호흡, 호흡저하가 나타날 수 있다. 간질폐렴이 나타날 수 있으므로 발열, 기침, 호흡곤란, 폐음 이상 등이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 신속하게 흉부X 선검사 등을 실시하고 적절한 처치를 한다.

(8) 근골격계: 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 통증, 관절증, 윤활낭염, 과다근육긴장증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있다.

(9) 피부 및 부속기계: 발진, 가려움, 발한, 두드러기, 탈모증, 드물게 피부건조, 대상포

진, 건선, 피부색 변화, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 다형홍반이 나타날 수있다.
(10) 특수감각: 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 이명, 중이염, 드물게 각막혼탁, 흐려보임, 겹보임, 난청, 눈의 통증, 망막변성, 사시가 나타날 수 있다.
(11) 비뇨기계: 단백뇨, 방광염, 빈뇨, 월경곤란, 배뇨곤란, 신결석, 자궁출혈, 다뇨증, 드물게 유방확장, 혈뇨, 발기부전, 질분비물, 월경과다, 고환염, 요실금, 간질성 신세뇨관염(신부전으로 진행될 가능성이 있다.)이 나타날 수 있다.
(12) 기타: 때때로 부종 및 총콜레스테롤, 중성지방, BUN, 혈중 갑상샘 자극 호르몬의 상승, 흉통, 오한, 발열, 요로감염, 홍반, 또 드물게 권태감, 체중증가, 시각이상, 식욕부진, 경부경직, 광과민성 반응, 숙취 효과, 체중감소, 통풍이 나타날 수 있다. 다른 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor)계열약물(오메 프라졸, 란소프라졸)에서 드물게 아나필락시스반응, 쇼크를 일으켰다는 보고가 있으므로 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(13) 시판 후 외국에서 보고된 이상반응
간 효소 수치의 상승이 보고되었으며, 드물게 간염, 황달이 보고되었다. 간경변 환자에서 간성뇌증이 드물게 보고되었다. 급사, 혼수, 고암모니아혈증, 횡문근융해, 방향감각장애, 섬망, 아나필락시스, 혈관 부종이 보고되었다. 또한, 드물게 저마그네슘혈증, 혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 무과립구증, 용혈성빈혈, 범혈구감소증, 수포성 혹은 두드러기성 피부 발진 및 전신적인 알레르기 반응(저혈압, 호흡 곤란, 안면부종 등), 근육통, 관절통이 보고되었다. 매우 드물게 간질 신장염, 여성형유방증, 간질폐렴, 갑상샘자극호르몬 상승, 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘증후군) 및 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)이 보고되었다. 와르파린과 병용시 INR과 프로트롬빈 시간 증가가 보고되었다. 뼈골절, 위저선 용종이 보고되었다.
실험실적 검사에서 라베프라졸 치료와 관련이 있는 다른 뚜렷한 비정상적인 검사결과는 보고되지 않았다. 클로스트리듐 디피실레성 설사가 나타날 수 있다(빈도불명).
다음은 프로톤펌프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.
- 면역계: 전신홍반루푸스
- 피부 및 피하조직계: 피부홍반루푸스
(14) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 53,109명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 이

상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 0.47 %(250례/53,109례)로 보고되었다.
(1) 소화기계: 구역, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만, 트림, 구갈, 구취, 설염, 구강건조, 구토, 미각이상, 위염, 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승
(2) 전신 및 대사이상: 가슴답답함, 알레르기 반응, 발열, 부종, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 체중감소
(3) 신경계: 두통, 어지럼, 착란, 무력증, 손발저림, 불안, 불면, 졸음
(4) 피부 및 부속기관: 두드러기, 발진, 가려움증, 얼굴부종, 홍조
(5) 근골격계: 관절통, 근육통
(6) 호흡기계: 기침, 호흡곤란
(7) 기타: 두근거림, 안압상승, 시각이상, 요로감염
2) 탄산수소나트륨
(1) 대사이상: 알카리증, 나트륨 축적에 의한 부종 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 휴약 등 적절한 처치를 한다.
(2) 소화기계: 때때로 위부팽만, 트림 드물게 위산의 반동성 분비 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의
1) 라베프라졸으로 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 위궤 양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.
2) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다. 라베프라졸로 장기간 치료할 경우(특히1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.
3) 신장애 환자에게 용량조절이 필요치 않다. 라베프라졸 투여 중에는 혈액상과 간기능에 주의하고 정기적 으로 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사를하는 것이 바람직하다. 또한 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
4) 위궤양, 십이지장궤양, 문합부궤양에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는 것이 바람직하다.
5) 관찰연구에서 프로톤펌프억제제 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증과 연관된 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.
6) 3개월 이상 프로톤펌프억제제 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게

보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마 그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

7) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이약으로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할수 있다. 이것은 클로스트리디움 디피실레균성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리디움 디피실레균성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.

8) 약리학적 특성과 발생한 이상반응을 근거로 하면, 라베프라졸은 운전능이나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음으로 민첩성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.

9) 메토트렉세이트: 프로톤펌프억제제와 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토트렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호작용항 참조).

10) 라베프라졸의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민B12 (시아노코발라민) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.

11) 피부 및 전신홍반루푸스: 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루 푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반 적으로 조직학적 결과는 장기침습이 없는 상태로 관찰되었다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게

보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증세를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인부터 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수일에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다.

의학적으로 지시된 것 보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 라베프라졸을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로톤펌프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될수 있다.

12) 라베프라졸의 투여로 인한 위내 산도의 감소는 혈청 크로모그라닌 A(serum chromogranin A, CgA)의 농도를 증가시킨다. 따라서 라베프라졸을 투여 중인 사람은 신경내분비종양 진단검사에서 위양성 결과를 야기할 수 있다. CgA 검사 전 최소 14 일 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 하며, 검사치가 참고 상한치를 초과한 경우 재검사 시행을 고려하도록 한다. 반복적으로 검사를 실시할 경우(예, 모니터링), 실험실간 참고 범위가 다르므로 농도의 측정은 동일한 실험실에서 실시해야 한다.

13) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 다른 프로톤펌프억제제처럼, 라베프라졸의 장기간 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있다. 대부분의 위저선 용종은 무증상이다. 크기가 크거나 궤양성의 경우 위장관 출혈 또는 소장 폐색의 위험이 있다. 프로톤펌프억제제 요법은 치료하고자 하는 증상에 맞게 최저 용량으로 최단 기간 사용하도록 한다.

14) 급성 간질성 신세뇨관염: 급성 간질성 신세뇨관염은 프로톤펌프억제제를 투여한 환자에서 관찰되었으며 프로톤펌프억제제 치료 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 환자는 과민반응부터 신장기능저하의 비특이적 증상(예. 권태, 오심, 식욕부진)까지 다양한 징후와 증상이 나타날 수 있다. 보고된 일련의 사례에서, 일부 환자는 조직검사로 진단되었으며 신장 외 증상(예. 열, 발진, 관절통)이 없었다. 급성 간질성 신세뇨관염은 신부전으로 진행될 수 있다. 급성 간질성 신세뇨관염이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단하고 조치를 취해야 한다.

15) 울혈성심부전, 부종 또는 나트륨정체뿐만 아니라 감뇨증 또는 무뇨증이 있는 환자에는 주의하여 투여한다.

16) 이 약에 포함된 탄산수소나트륨은 완충성이 있으나 장기 투여로 알카리증(혈뇨, 구

토, 출혈, 탈수 증)이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여한다.
17) 나트륨 제한 식이를 하는 사람은 주의하여 투여한다.

5. 상호작용
1) 라베프라졸
(1) 다른 프로톤펌프억제제 계열 약물과 마찬가지로, 라베프라졸은 간대사계인 CYP-450계를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 라베프라졸은 아목시실린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 와르파린, 페니토인, 테오필린, 디아제팜 등과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다(다른PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다.).
라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제와 와르파린을 병용투여한 환자들에게서 INR 과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상적출혈과 심지어 사망까지 초래할 수 있다.
(2) 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4)계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인체 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않았다. 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이때 IC50은 62 μM 이었으며, 이 농도는 건강한 자원자가 20 mg 씩 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중 농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은농도의 오메프라졸과 유사하다.
(3) 아타자나비르- 건강한 자원자에 아타자나비르 300 mg/리토나비르100 mg 과 오메프라졸(40 mg 1일 1회) 또는 아타자나비르400 mg 과 란소프라졸(60 mg 1일 1회)의 병용투여시 아타자나비르 노출 도가 실질적으로 감소하였다. 아타자나비르 흡수는 pH 의존적이다. 라베프라졸과의 병용투여는 연구되지 않았으나 기타 프로톤펌프억제제에서와 유사한 결과가 예상된다. 따라서 라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억 제제를 아타자나비르와 동시에 투여하여서는 안 된다.
(4) 라베프라졸은 위산분비를 뛰어나게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수에 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 라베프라졸과 병용투여시 정상인에서 케토코나졸의 혈중농도는 약 30 % 감소, 디곡신의 최저혈중농도는 22 %가 증가하였다. 또한 라베프라졸과 이트라코나졸, 게피티닙을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 라베프라졸을 병용투여 하여 용량조절이 필요할 경우, 환자별로 모니터링하여 결정하도록 한다.
(5) 임상시험에서 제산제와 라베프라졸 병용시 제산제와의 상호작용을 확인하기 위해

실시된 시험에서 액제형 제산제와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄겔, 수산화마그네슘 함유 제산제와 이약을 동시에 병용 투여한 경우와 제산제 투여 1시 간 후에 복용한 경우 평균 혈중농도곡선하면적이 각각 8 %, 6 % 저하되었다는 보고가 있다.

(6) 저지방 식이를 섭취한 일본의 임상시험에서 음식과도 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 고지방 식이와 함께 라베프라졸을 투여시 라베프라졸의 흡수가 4시간 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC) 와 최고 혈중농도는 변화 없다.

(7) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프 억제제를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토트렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토트렉세이트와 프로톤펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.(일반적 주의항 참조)

(8) 라베프라졸과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

2) 탄산수소나트륨

(1) 탄산수소나트륨의 소화관내, 체액의 pH 상승에 의해 병용약물의 흡수, 배설에 영향을 줄 수 있으므로 신중히 투여한다.

(2) 다량의 우유, 칼슘제제아 병용시 우유 알칼리 증후군(고칼슘혈증, 고질소혈증, 알카리증 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 사람의 임신에서 라베프라졸의 안전성에 대한 데이터는 없다. 라베프라졸은 임신중에 금기이다(동물실험에서 임신 랫트의 기관형성기에 경구투여시(400 mg/kg/day) 태자의 골화지연, 분만시 착상수, 생존자수와 분만율의 감소, 출생자의 체중증가량 저하와 open-field test 에서 시행횟수와 구획이행수의 감소가 관찰되었으며, 분만전 · 후에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 출생자의 지속적인 체중저하가 관찰되었다. 임신 토끼의 기관형성기에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다.).

2) 라베프라졸이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 라베프라졸을 수유중에 사용해서는 안 된다(동물실험에서 유즙중으로 분비되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전 · 후에 정맥투여(30

mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다.).

7. 고령자에 대한 투여
라베프라졸은 주로 간장에서 대사되지만 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많고 이상반응이 나타날수 있으므로 소화기증상등의 이상반응(이상반응항 참조)이 나타난 경우에는 휴약하는 등 신중히 투여 한다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다.).

9. 임상검사치에의 영향
간효소증가와 관련되어 드물게 발생한 경우를 제외하고 실험실 시험결과 수치에 특별히 비정상적인 결과는 없었다.

10. 과량투여시의 처치
현재까지는 고의로 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경험이 제한적이다. 확인된 최고 투여량은 60 mg 1일 2회 혹은 160 mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 영향은 경미하며 다른 의학적 처치 없이 가역적이다.
특별한 해독제에 대해 알려진 바 없다. 라베프라졸나트륨은 단백결합률이 아주 높아, 쉽게 투석되지 않는다. 과량투여한 경우 증상에 따른 치료를 실시하고, 전체적인 보조요법을 실시하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 한다.

12. 전문가를 위한 정보
(전문가를 위한 정보 참조)

13. 기타
1) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸)에 대해 외국에서 시력장애가 나타났다는

보고가 있다.
2) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸, 란소프라졸)에 대해 랫트 장기간 경구투여한 독성시험에서 위에 카르티노이드가 발생했다는 보고가 있고 라베프라졸에서는 Enterochromaffin-like 세포(ECL 세포)의 과형성이 보고되었다.
3) 동물실험(랫트 경구투여 25 mg/kg 이상)에서 갑상선중량 및 혈중티록신이 증가했다는 보고가 있으므로 사용시 갑상선기능에 주의할 것.
4) 세균을 이용한 in vitro 복귀 돌연변이시험에서 약한 유전자변이 유발물질로 판명되었다.
5) 동물실험에서 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
6) 동물실험 자료에서 라베프라졸나트륨의 LD50는 단회경구 투여시 마우스에서> 1,000 mg/kg, 랫트 에서> 1,300 mg/kg 이었다. 라베프라졸나트륨의 치사량은 단회 경구투여시 개에서> 2,000 mg/kg [사람 권장용량(예, 20 mg/day)의 약 2,500 ~5,000배], 단회 정맥투여시 마우스에서> 200 mg/kg, 랫트에서> 150 mg/kg 이었다. 마우스에서100 mg/kg, 랫트에서300 mg/kg, 개에서 25 mg/kg 씩의 초회 경구용량 투여 후 피크 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(Cmax = 427 ng/mL)의 8 ~37배 이었다.

(10/700mg)
12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
-라베프라졸나트륨: 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산 분비를 억제한다.
-탄산수소나트륨: 약알칼리성 약물로서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킨다.
2)약동학/약력학적 정보
건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 10/700mg 복합제와 라베프라졸나트륨 10mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 시 라베프라졸나트륨의AUCtau,ss의 단일제 대비 복합제의 기하 평균 비율은 110.31이었고, 90% 신뢰구간은 105.21 - 115.66으로 관찰되었다.
건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 10/700mg 복합제와 라베프라졸나트륨 10mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 후 24시간integrated gastric acidity 감소 분율(%)은 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 복합제와 라베프라졸나트륨 단일제에서 각각 77.40±14.77%, 79.87±12.62%로 나타났으며 단일제 대비 복합제의 기하평균 비율은 96.09이었고, 90% 신뢰구간은

89.23 - 103.47로 관찰되었다.

(20/700mg)
12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
-라베프라졸나트륨: 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산 분비를 억제한다.
-탄산수소나트륨: 약알칼리성 약물로서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킨다.
2)약동학/약력학적 정보
건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 20/700mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 시 라베프라졸나트륨의 AUCtau,ss의 단일제 대비 복합제의 기하 평균 비율은 100.47이었고, 90% 신뢰구간은 95.35-105.86으로 관찰되었다.
건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 20/700mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 후 24시간integrated gastric acidity 감소 분율(%)은 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 복합제와 라베프라졸나트륨 단일제에서 각각 77.68±13.42%, 80.14±13.92%로 나타났으며 단일제 대비 복합제의 기하평균 비율은 97.16이었고, 90% 신뢰구간은 91.86-102.78로 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

(10/700mg) 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 18개월
(20/700mg) 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

자사제조 제이더블유중외제약(주) 대한민국 제조원 충청남도 당진시 송악읍 한진1길 56

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 주성분명 : 라베프라졸나트륨

- 등록번호 : 20220629-209-J-1321

- 제조소 명칭 : Enal Drugs Private Limited제이더블유중외제약(주)

- 소재지 : Plot No. D-33, 34 & 35 Phase-Ⅰ, I.D.A., Jeedimetla, Jeedimetla Phase-

Ⅰ&Ⅱ(Ⅴ), Quthbullapur Mandal, Medchal-Malkajgiri District-500 055 Telangana, India.경기도 시흥시 경제로 56 시화공단 1마 301 (정왕동)

② 주성분명 : 탄산수소나트륨

- 등록번호 : 20200113-211-J-530
- 제조소 명칭 : Emnar Pharma Private Limited
- 소재지 : Unit-II Plot No. 15 Jawaharlal Nehru Pharma City, Tadi (Village), Parawada (Mandal), Anakapalli (District), India.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료의 타당성 사전검토(첨단의약품품질심사과-65, 2024.01.09.)
○ 기준 및 시험방법에 관한 자료의 타당성 사전검토(첨단의약품품질심사과-242, 2024.01.29.)
○ 안전성·유효성에 관한 자료의 타당성 사전검토(약효동등성과-3893, 2023.11.13.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료

신청일자	2024-01-31	2024-02-01	2024-02-01	-	-
보완요청 일자	2024-05-01	2024-04-29	2024-04-30	-	-
보완접수 일자	2024-07-22	2024-07-24	2024-07-23	-	-
최종처리 일자	2024-08-29	2024-08-23	2024-08-28	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	△	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	DMF 자료로 갈음								○	○	○	○	○	○	○		X	X	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○		
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 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(라베칸듀오정10/700밀리그램 외 1건)은 라베프라졸의 장용코팅을 대체하기 위한 목적으로 탄산수소나트륨을 첨가하여 라베프라졸이 흡수될 때까지 위산을 중화하고 위산에 의한 라베프라졸의 분해를 방지하여 빠른 약효 발현을 위해 개발된 PPI에 제산제를 배합한 복합제임.
- 임상시험성적에 관한 자료 : 건강한 자원자에서 시험약(복합제 라베칸듀오정 10/700밀리그램, 라베칸듀오정 20/700밀리그램) 및 대조약(단일제 라베프라졸 10mg, 20mg)을 단회 및 반복 투여시 약동학적/약력학적 평가에 대한 임상약리시험 2편을 제출하였음.
  - 건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 라베프라졸의 AUCtau,ss에 대하여 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약(10/700mg)의 기하평균비는 110.31%(105.21 - 115.66)로 두 군간 동등성을 입증하였음. Tmax는 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약에서 단축됨이 확인되어 빠른 약효 발현이 예측됨. 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)은 시험약 및 라베프라졸10밀리그램에서 각각 77.40%, 79.87%로 나타났으며, 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약의 기하평균비는 96.09(89.23 - 103.47)으로 두 군간 동등성을 입증하였음.
  - 건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 라베프라졸의 AUCtau,ss에 대하여 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 100.47%(95.35 - 105.86)로 두 군간 동등성을 입증하였음. Tmax는 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약에서 단축됨이 확인되어 빠른 약효 발현이 예측됨. 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)은 시험약 및 라베프라졸20밀리그램에서 각각 77.68%, 80.14%로 나타났으며, 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약의 기하평균비는 97.16(91.86 - 102.78)으로 두 군간 동등성을 입증하였음.
  - 시험약의 안전성 및 내약성 양호한 편이었으며, 라베프라졸 단일제의 기허가된 용법·용량 범위내로 투여됨에 따라 시험약의 안전성 측면에서 특별히 우려되는 사항 없었음.
- 비임상시험에 관한 자료는 복합제 13주 독성시험자료를 제출하였음. 약리시험은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 제출자료를 면제하였음.

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AUC_{last}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve Over The Dosing Interval After Dose (0-24hours)
AUC_{tau}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
CI	Confidence Interval
C_{max}	Maximum Observed Concentration After The 1^{st} Dose
$C_{max,ss}$	Maximum Observed Concentration at steady state
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
PPI	Proton-Pump Inhibitors
SAE	Serious adverse event
SOP	Standard Operating Procedure
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
T_{max}	Time of C_{max} Over The Time Span Specified
$T_{max,ss}$	Time of C_{max} Over The Time at Steady State

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 라베칸듀오정 10/700밀리그램, 라베칸듀오정 20/700밀리그램,
  - 주성분 : 라베프라졸나트륨, 탄산수소나트륨
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전
  - 라베프라졸 : 양성자펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산분비를 억제
  - 탄산수소나트륨 : 약알칼리성 약물로서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킴
    제산제인 탄산수소나트륨을 이용하여 위 내부 pH를 상승시켜, 산에 약한 라베프라졸(PPI)이 위에서 분해되지 않고 흡수되게 하여 유효성을 개선함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 '유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감'에 해당하는 자료제출의약품으로 국내 기허가 성분인 라베프라졸과 제산제인 탄산수소나트륨을 주성분으로 하는 새로운 조성의 복합제임.
- 국내 허가현황 : (유사제품) 라베피드정 20/600밀리그램, 라베뉴정 10/500밀리그램 등
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 위식도역류질환(GERD) 및 다른 위산분비 관련 위장관계 질환
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
  - PPI계열: 오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 프로톤펌프억제제는 간의 일부 CYP450 효소계를 억제함에 따라 벤조디아제핀, 와파린, 페니토인 등의 여러 약물과 상호작용이 보고된 바 있음(예: 와파린과 병용투여시 INR 및 PT 증가 등).

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

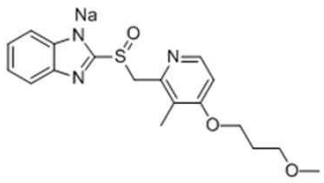
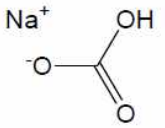
- 임상시험계획 승인
- 사전검토(기준 및 시험방법 타당성 검토) 2건

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식

라베프라졸나트륨	$C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$ 381.42 g/mol	
탄산수소나트륨	$NaHCO_3$ 84.01 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

라베프라졸나트륨	■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(결정다형) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*
탄산수소나트륨	USP ‘Sodium Bicarbonate’에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(잔류용매)) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP캡	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- (10/700 mg) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- (20/700 mg) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품등의 독성시험기준」제4조제2항에 근거하여 이미 허가된 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음. 랫드에서 13주간 반복 투여한 독성시험자료를 제출하였음.

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드에서 반복투여 독성시험을 수행한 결과, 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 80/700mg/kg/day였음.
- 복합제 투여군(20/700, 80/700mg/kg/day)에서 가슴샘의 소형화가 관찰되었으며 이를 기준으로 무독성량을 평가하였음. 일반증상(가슴샘의 위축, 샘위의 호산성 방울)은 용량반응 상관성을 보였고, 라베프라졸의 약리작용과 관련된 변화로 알려져 있으며, 혈액검사결과 및 조혈장기의 병리조작학적 변화에 영향은 없었음.
- 반복투여독성시험에서 복합 투여에 의한 새로운 독성은 관찰되지 않았고, 복합제 투여군과 라베프라졸 단독투여군 간에 독성학적으로 의미 있는 차이는 없었으며, 탄산수소나트륨 투여군에서 물질의 투여와 관련된 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능・효과 범위 내로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 제출자료 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명 : 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총2건, 1상 2건(약동학적/약력학적 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험 [JW22106] 건강한 성인 자원자를 대상으로 JW0302 과 C2206 경구 투여 시의 약동학과 약력학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 제 1 상 임상시험							
1상	· 무작위배정, 공개, 단회/반복투여, 교차설계 · 건강한 성인 · 투여방법 : 1일 1회 경구투여 - 시험약 : JW0302(10/700mg) 1정 - 대조약 : 파리에트정 10mg 1정 - 공복, 7일 반복투여 - 휴약기 14일이상						<약동학> 단회 및 반복투여시 혈장 중 라베프라졸 농도 Cmax (Cmax,ss), AUC (AUCtau,ss) <약력학> integrated gastric acidity 감소율% <안전성> 이상반응 등 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 12-lead 심전도 검사	<약동학> - 단회, 라베프라졸 Cmax, AUC0-t - 반복, 라베프라졸 Cmax,ss, AUCtau,ss, <약력학> - 기저치로부터 7일간 반복투여 후 24시간 통합위산도 감소분율 <안전성> - 안전성 평가군 총 40명의 시험대상자 중 총 14명(36건)에서 임상시험용 의약품 투여 후 이상반응이 발생하였음. 1건의 moderate를 제외한 모든 이상반응은 경증이었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. - 약물과의 관련성이 있는 것으로 판단된 이상반응은 9명에서 15건으로(대조약 투여군 6건, 시험약 투여군 9건), 시험약 투여후 발생한 이상반응은 Abdominal discomfort, 2건, Abdominal pain lower, Abdominal tenderness, Blood phosphorus increased, White blood cell count decreased는 각1건씩 발생하였고 모두 경증으로 분류되었다
	임상약리시험 [JW21103] 건강한 성인 자원자를 대상으로 JW0302 과 C2206 경구 투여 시의 약동학과 약력학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 제 1 상 임상시험							
1상	· 무작위배정, 공개, 단회/반복투여, 교차설계 · 건강한 성인 · 투여방법 : 1일 1회 경구투여 - 시험약 : JW0301(20/700mg) 1정 - 대조약 : 파리에트정 20mg 1정 - 공복, 7일 반복투여 - 휴약기 14일이상						<약동학> 단회 및 반복투여시 혈장 중 라베프라졸 농도 Cmax (Cmax,ss), AUC	<약동학> - 단회, 라베프라졸 Cmax, AUC0-t - 반복, 라베프라졸 Cmax,ss, AUCtau,ss, <약력학> - 기저치로부터 7일간 반복투여 후 24시간 통

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							(AUCtau,ss) <약력학> integrated gastric acidity 감소율% <안전성> 이상반응 등 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 12-lead 심전도 검사	합위산도 감소분율 <안전성> - 안전성 평가군 총 44명의 시험대상자 중 총 19명(37건)에서 임상시험용 의약품 투여 후 이상반응이 발생하였음. 모든 이상반응은 경증이었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. - 약물과의 관련성이 있는 것으로 판단된 이상반응은 12명에서 22건으로(대조약 투여군 11건, 시험약 투여군 11건), 시험약 투여후 발생한 이상반응은 Abdominal discomfort 2건, Constipation, Epigastric discomfort, Retching, Alanine aminotransferase increased, Chest discomfort, Decreased appetite, Drug hypersensitivity, Lethargy, Dysuria은 각각 1건씩 발생하였고 모두 경증으로 분류되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 라베프라졸의 AUCtau,ss에 대하여 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약(10/700mg)의 기하평균비는 110.31%(105.21 - 115.66)로 두 군간 동등성을 입증하였음. Tmax는 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약에서 단축됨이 확인되어 빠른 약효 발현이 예측됨. 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)은 시험약 및 라베프라졸10밀리그램에서 각각 77.40%, 79.87%로 나타났으며, 라베프라졸10밀리그램 대비 시험약의 기하평균비는 96.09(89.23 - 103.47)으로 두 군간 동등성을 입증하였음.
- 건강한 성인 37명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 7일 반복투여시 라베프라졸의 AUCtau,ss에 대하여 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약(20/700mg)의 기하평균비는 100.47%(95.35 - 105.86)로 두 군간 동등성을 입증하였음. Tmax는 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약에서 단축됨이 확인되어 빠른 약효 발현이 예측됨. 일차 약력학 평가변수인 기저치 대비 24시간 통합위산도 감소분율(%)은 시험약 및 라베프라졸20밀리그램에서 각각 77.68%, 80.14%로 나타났으며, 라베프라졸20밀리그램 대비 시험약의 기하평균비는 97.16(91.86 - 102.78)으로 두 군간 동등성을 입증하였음.
- 시험약의 안전성 및 내약성 양호한 편이었으며, 라베프라졸 단일제의 기허가된 용법·용량 범위내로 투여됨에 따라 시험약의 안전성 측면에서 특별히 우려되는 사항 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 파리에트정10, 20밀리그램, 타스나정과의 허가사항 비교