의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021-09-15</td><td>접수번호</td><td>20210231298</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 3. 새로운 조성 또는 함량만의 증감</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국파마</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">라베탄정20/800밀리그램</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">1. 라베프라졸나트륨[DMF등록번호 : 20180502-209-J-146]
2. 탄산수소나트륨</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">1정(1123.25밀리그램) 중 라베프라졸나트륨 20밀리그램, 탄산수소나트륨 800밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">- 위궤양, 십이지장궤양
- 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환
- 위식도역류질환의 증상 완화
- 위식도역류질환의 장기간 유지요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">위궤양, 십이지장궤양 : 증상에 따라 1 일 1 회 20/800 mg 을 경구 투여할 수 있다. 통상 위궤양에는 8 주까지, 십이지장궤양에는 6 주까지 투여한다.

미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1 일 1 회 20/800mg 을 4 ~ 8 주간 투여한다. 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)를 8 주간 투여 후에도 치료되지 않은 경우, 추가로 8주간 20/800 mg 을 1 일 2 회 경구 투여할 수 있다.
단, 20 /800mg 1 일 2 회 투여는 중증의 점막 손상이 확인된 환자에 한한다.

위식도역류질환의 증상 완화 : 1 일 1 회 10/800mg 을 투여한다. 4 주간 투여 후에도 증상이 조절되지 않는 경우, 추가 진료가 필요하다. 증상이 소실된 후에는, 필요시 10/800mg 을 1 일 1 회 투여하는 ondemand 요법을 사용하여 이후에 나타나는 증상을 조절할 수 있다.

위식도역류질환의 장기간 유지요법 : 환자에 따라 1 일 20/800mg 을 경구 투여한다.

○ 간장애 환자 : 간경변 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.
○ 소아 : 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.
○ 고령자 : 간기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신중히 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022-06-30</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>
</table>

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		약효동등성과 사전상담과(제품화지원팀) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (임상통계) 정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장 (기시) 홍윤미 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

위궤양, 십이지장궤양 : 증상에 따라 1 일 1 회 20/800 mg 을 경구 투여할 수 있다. 통상 위궤양에는 8 주까지, 십이지장궤양에는 6 주까지 투여한다. 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1 일 1 회 20/800mg 을 4 ~ 8 주간 투여한다. 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)를 8 주간 투여 후에도 치료되지 않은 경우, 추가로 8주간 20/800 mg 을 1 일 2 회 경구 투여할 수 있다. 단, 20 /800mg 1 일 2 회 투여는 중증의 점막 손상이 확인된 환자에 한한다. 위식도역류질환의 장기간 유지요법 : 환자에 따라 1 일 20/800mg 을 경구 투여한다. ○ 간장애 환자 간경변 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다. ○ 소아 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. ○ 고령자 간기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신중히 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 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 흉부 X 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, 대상포진, 건선, 피부색 변화, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 다형홍반이 나타날 수있다.

(10) 특수감각 : 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 이명, 중이염, 드물게 각막혼탁, 흐려보 임, 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, 간질신장염이 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 경

우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(13) 시판 후 외국에서 보고된 이상반응간 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 INR 과 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 이상반응의 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) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성종양이 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. 이 약으로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.
3) 신장애 환자에게 용량조절이 필요치 않다. 이 약의 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 위

험성이 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, 이 약은 운전능이나 기계 조작 능력 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, 메토트렉세이 트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토트렉 세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호작용항 참조).

10) 이 약의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민 B12 (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 이 약을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로톤펌 프억제제 중단만을 통하여 개

선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될수 있다.

12) 이 약의 투여로 인한 위내 산도의 감소는 혈청 크로모그라닌 A(serum chromogranin A, CgA)의 농도를 증가시킨다. 따라서 이 약을 투여 중인 사람은 신경내분비종양 진단검사에서 위양성 결과를 야기할 수 있다. CgA 검사 전 최소 14일 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, 이 약의 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 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(혈노, 구토, 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 이 약은 아목시실린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 와르파린, 페니토인, 테오필린, 디아제팜 등

과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다.).
이 약을 포함한 프로톤펌프억제제와 와르파린을 병용투여한 환자들에게서 INR 과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR 과 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 이 약은 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/리토나비르 100 mg 과 오메프라졸(40 mg 1일 1회) 또는 아타자나비르 400 mg 과 란소프라졸(60 mg 1일 1회)의 병용투여시 아타자나비르 노출 도가 실질적으로 감소하였다. 아타자나비르 흡수는 pH 의존적이다. 이 약과의 병용투여는 연구되지 않았으나 기타 프로톤펌프억제제에서와 유사한 결과가 예상된다. 따라서 이 약을 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. 이 약과 병용투여시 정상인에서 케토코나졸의 혈중농도는 약 30 % 감소, 디곡신의 최저혈중농도는 22 %가 증가하였다. 또한 이 약과 이트라코나졸, 게피티닙을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 이 약을 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 이 약을 투여시 이 약의 흡수가 4시간 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC) 와 최고 혈중농도는 변화 없다.

(7) 항생제와의 병용 치료 : 16명의 건강한 자원자에게 라베프라졸 20 mg 과 아목시실린 1,000 mg, 클래리트로마이신 500 mg 을 단독 혹은 병용 투여하고 교차 시험을 시행하였다. 클래리트로마이신과 아목시실린의 AUC 와 최고 혈중농도는 단독요법과 유사하였다. 라베프라졸의 AUC 와 최고혈중농도는 각각 11 %, 34 % 증가하였으며 14-히드록시클래리트로마이신(클래리트로마이신의 활성 대사체)의
AUC 와 최고혈중농도는 단독 투여시의 값에 비해 각각 42 %, 46 % 증가되었다. 이 라베프라졸과 14-히드록시클래리트로마이신 노출의 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다.
(8) 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)
(9) 라베프라졸과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로 (위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

2) 탄산수소나트륨
(1) 이 약의 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 이 약의 안전성에 대한 데이터는 없다. 이 약은 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 기

관형성기에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다.).
2) 이 약이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 이 약을 수유중에 사용해서는 안 된다(동물실험에서 유즙중으로 분비되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전 · 후에 정맥투여(30 mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다.).

7. 고령자에 대한 투여
이 약은 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 보조 요법을 실시하도록 한다.

11. 적용상의 주의
이 약을 씹거나 부수어 복용하지 않도록 하며, 정제를 한번에 삼켜 복용한다.

12. 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.

13. 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 36명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨20/800mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 시 라베프라졸나트륨의 AUCtau의 단일제 대비 복합제의 기하 평균 비율은 1.1538이었고, 90% 신뢰구간은 1.0774-1.2357으로 관찰되었다.

건강한 성인 35명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨20/800mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 후 24시간 integrated gastric acidity 감소 분율(%)은 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 복합제과 라베프라졸나트륨 단일제에서 각각 90.82%, 91.45%로 나타났으며 단일제 대비 복합제의 기하평균 비율은 0.9990, 90% 신뢰구간은 0.9088-1.0983로 관찰되었다.

14. 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 이 약에서는 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. 마우스에서 100 mg/kg, 랫트에서 300 mg/kg, 개에서 25 mg/kg 씩의 초회 경구용량 투여후 피크 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(Cmax = 427 ng/mL)의 8 ~ 37배 이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

습기를 피하여 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 주성분명 : 라베프라졸나트륨

○ DMF 등록번호 : 20180502-209-J-146

○ 제조소 : (주)엔지켐생명과학

○ 소재지 : 충청북도 제천시 바이오밸리로 59, 대한민국

② 주성분명 : 탄산수소나트륨

○ DMF 등록번호 : DMF 등록대상 성분 아님

○ 제조소 : Hebei Huachen Pharmaceutical Co.,Ltd

○ 제조소 : Huanghua Economic Development Zone, China.

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)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	임상통계 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.09.15.	2021.09.17.	2021.09.16.	2021.09.17.	-
보완요청 일자	2021.11.22.	2021.11.17.	2021.11.18.	-	-
보완접수 일자	2022.05.30.	2022.05.31.	2022.05.30.	-	-
최종처리 일자	2022.06.30.	2022.06.14.	2022.06.20.	2021.11.17.	-

[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(식약처고시) [별표1] 자료제출의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		비고
	1	2																3				4						5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
3. 새로운 조성	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	· △	×	×	×	· △	· ○	×	×	○	×	○	○	주3, 4
제출여부	○	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	2. 품질에 관한 자료, 3. 안정성에 관한 자료(원료의약품) : DMF등록성분으로 자료 면제 가능 5. 약리에 관한 자료 : 동 규정 제28조제4항에 따라 면제 가능																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 독성시험에 관한 자료(3개월 반복) : 랫드에서 13주 반복투여독성시험을 수행한 결과, 암수 모두 무독성량은 NOAEL 5/800(Ra/SB) mg/kg/day를 나타내었음. 복합제 투여군(20/800, 80/800(Ra/SB)mg/kg/day)에서 가슴샘의 위축이 관찰되어, 독성변화로 판단하여 이를 기준으로 무독성량을 평가하였음. 일반증상(샘위의 점액목세포 비대)는 라베프라졸의 약리작용과 관련된 변화로 알려져 있으며, 회복기간을 거쳐 회복되었으므로 독성학적 의미는 없다고 판단되었음.
- 효력시험에 관한 자료는 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 복합제의 단회 또는 반복투여 효력시험을 실시하는 것이 무의미하다고 인정됨에 따라 해당 제출자료를 면제함. 라베프라졸과 탄산수소나트륨의 기허가 사항과 동일한 효능 효과 범위 내에서 신규복합제로 개발하였으며 탄산수소나트륨의 경우 제산제의 역할로 배합하였기에 기허가된 탄산수소나트륨의 효능·효과는 반영하지 않았음.
- 임상시험성적에 관한 자료 : 신청품목(라베프라졸/탄산수소나트륨)은 라베프라졸의 장용코팅을 대체하기 위한 목적으로 탄산수소나트륨을 첨가하여 라베프라졸이 흡수될 때까지 위산을 중화하고 위산에 의한 라베프라졸의 분해를 방지하기 위해 개발된 제제로서, 탄산수소나트륨의 투여량은 In vitro 시험을 통해 인공위액에서의 탄산수소나트륨의 pH의 변화량과 라베프라졸의 안정성을 확보하는 용량으로 설정함. 신청 품목은 건강한 지원자에서 시험약 및 대조약(라베프라졸)을 단회 및 반복 투여 시 약동학적/약력학적 평가에 대한 임상약리시험 1편을 제출함.
- 건강한 성인 36명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 반복투여, 교차 임상시험에서 라베프라졸/탄산수소나트륨 7일 반복투여시 라베프라졸의 Cmaxss와 AUCtau,ss를 두 군간 평균치 차에 대한 점추정값(T/R)과 이의 90% 신뢰구간을 평가한 결과, Cmaxss는 1.5910 (1.3547-1.8686), AUCtau,ss는 1.1538 (1.0774 - 1.2357)로 AUCtau,ss는 대조약과 동등 범위 내였으나 Cmaxss는 동등 범위 상한 기준을 다소 벗어남
- 아울러 7일 반복 투여 후 기저치 대비 24시간 integrated gastric acidity 감소 분율로 대변되는 약력학적 양상이 시험약 및 대조약에서 각각 90.82%, 91.45%로 나타났으며 두 군간 기하평균값과 90% 신뢰구간은 0.9990(0.9088-1.0983)로 군간 유의한 차이를 보이지 않았으므로, 시험약은 대조약과 위식도역류질환에 대해 유사한 안전성·유효성이 있을 것으로 판단됨

[약어 및 정의]

$AUC_{tau,ss}$	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 1st Dose
$C_{max,ss}$	Maximum Observed Concentration at steady state
PPI	Proton-Pump Inhibitors
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 : 라베탄정 20/800밀리그램
  - 주성분 : 라베프라졸나트륨, 탄산수소나트륨
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전
  - 라베프라졸나트륨 : 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

- 라베프라졸은 산도에 약한 화학적 특성으로 인하여 위산에서 빠르게 분해되는 단점이 있어 현재 시중에 유통되는 라베프라졸 단일제 제품은 장용코팅을 이용하여 지연 방출 제제로 개발되어 위산의 노출로 인한 신속한 분해를 방지하여 약물의 효과를 나타낸다. 라베탄정 20/800 밀리그램은 이러한 화학적 특성의 단점을 보완하기 위하여 라베프라졸과 탄산수소나트륨의 복합제로서 위에서 방출된 탄산수소나트륨의 위산 중화 효과로 인하여 라베프라졸을 기존 제형보다 빠르게 방출시킴으로써 빠른 약물의 효과를 기대할 수 있다.

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).
- 프로톤펌프억제제 투여시 이상반응
  - 흔하게 보고된 이상 반응은 오심, 복통, 변비, 고창, 설사 등
  - 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있음 (예: 클로스트리듐 디피실레성 설사 위험성 증가 등)
  - 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있음
  - 산 분비 감소에 따른 혈청 가스트린 농도 상승

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인 이력
  - 2020.9.29. 임상시험계획(최초) 승인

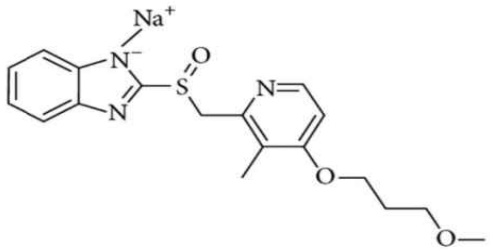
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

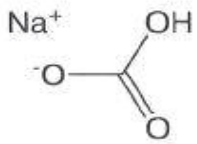
○ 라베프라졸나트륨

- 명칭: 라베프라졸나트륨(Rabeprazole Sodium)
- 일반명: 2-[[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol Sodium
- 분자식: $C_{18}H_20N_3O_3S·Na$ (Mw 381.42)
- 구조식:



○ 탄산수소나트륨

- 명칭: 탄산수소나트륨(Sodium Bicarbonate)
- 일반명: Carbonic acid monodisum salt; Monosodium carbonate; Sodium hydrogen carbonate
- 분자식: $NaHCO_3$ (Mw 84.01)
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 라베프라졸나트륨 : JP

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

○ 탄산수소나트륨 : KP

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(용해상태, 염화물, 황화물, 탄산염, 암모늄, 구리, 비소)) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매 □ 기타) □ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE 병/LDPE 캡)	*민원인에 의해 비공개되었습니다.*
중간조건시험	30℃/65% RH		*민원인에 의해 비공개되었습니다.*
가속시험	40℃/75% RH		*민원인에 의해 비공개되었습니다.*

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 습기를 피하여 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- *민원인에 의해 비공개되었습니다.* 신청한 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 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

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간/ 투여용량	GLP (기관명)	study#	결과
반복투여 독성시험	랫드, 우♀ 6개의 군당 n=15, 회복군 n=5	경구, QD	• 13주반복+회복4주 • 시험군 5/800, 20/800, 80/800 mg/kg/day • 단독군: - 라베프라졸 80mg/kg/day - 탄산수소나트륨 800mg/kg/day • 대조군	㈜ 디티앤씨알오	DTN200669	• NOAEL 암수 모두 5/800 mg/kg/day

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드에서 반복투여 독성시험을 수행한 결과, 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 5/800 mg/kg/day로 확인되었음.
- 20/800, 80/800(Ra/SB) 복합제 투여군에서 가슴샘의 위축이 관찰되어, 독성변화로 판단하였으며 일반증상(샘위의 점액목세포 비대)는 라베프라졸의 약리작용과 관련된 변화로 알려져 있으며, 회복기간을 거쳐 회복되었으므로 독성학적 의미는 없다고 판단되었음.
- 반복투여독성시험에서 복합 투여에 의한 새로운 독성은 관찰되지 않았고, 20/800mg/kg/day 복합제 투여군과 20mg/kg/day 라베프라졸 단독투여군 간에 독성학적으로 의미 있는 차이는 없었으며, 탄산수소나트륨 800mg/kg/day 투여군에서 물질의 투여와 관련된 독성학적으로 의미 있는 어떠한 변화도 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 탄산수소나트륨을 첨가하여 라베프라졸이 흡수될 때까지 위산을 중화하고 위산에 의한 라베프라졸의 분해를 방지하기 위해 개발됨
- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하여 효력시험자료 제출을 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 1상 1건(약동학적/약력학적 평가)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당없음

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
건강한 성인 자원자를 대상으로 KP201 20/800 mg 과 파리에트정 20 밀리그람을 반복 경구 투여 후 안전성과 약동학 및 약력학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 임상시험 [KP20-CT101] * KP201 라베프라졸/탄산수소나트륨 20/800mg								
1상	• 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 • 건강한 성인 • 대상자 수 등록: 42명 (순서군A : 22명, 순서군 B : 20명), 완료 : 34명 (A : 16, B : 18)						<약동학> 단회 및 반복투여시 혈장 중 라베프라졸 농도 -단회투여: Cmax,	<약동학> • 단회투여 - 라베프라졸 AUCtau, Cmax, Tmax, T1/2, CL/F, Vd/F • 반복투여

	• 투여방법 : - 1일 1회 경구투여 - 공복, 7일 반복투여 - 휴약기 7일 이상 - 시험약: KP201 20/800mg - 대조약: 파리에트정20밀리그람(라베프라졸)	AUCt - 반 복 투 여 시 : Cmax,ss, AUCtau,ss <약력학> integrated gastric acidity 감소 분율% <안전성> 이상반응 등	- 라베프라졸 AUCtau,ss, Cmin,ss, Cmax,ss, Tmax,ss, t1/2,ss, CLss/F, Vd,ss/F <약력학> - 기저치 대비 통합 위산도 감소분율(%) <안전성> - 이상반응 등

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목(라베프라졸/탄산수소나트륨)은 라베프라졸의 장용코팅을 대체하기 위한 목적으로 탄산수소나트륨을 첨가하여 라베프라졸이 흡수될 때까지 위산을 중화하고 위산에 의한 라베프라졸의 분해를 방지하기 위해 개발된 제제로서, 건강한 지원자에서 시험약 및 대조약(라베프라졸)을 단회 및 반복 투여 시 약동학적/약력학적 평가에 대한 임상약리시험 1편을 제출함.
- 라베프라졸의 분해를 방지하기 위해 사용된 탄산수소나트륨의 투여량은 In vitro 시험을 통해 인공위액에서의 탄산수소나트륨의 pH의 변화량과 라베프라졸의 안정성을 확보하는 용량으로 설정되었다.
- 건강한 성인 36명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 반복투여, 교차 임상시험에서 라베프라졸/탄산수소나트륨 7일 반복투여시 라베프라졸의 Cmaxss와 AUCtau,ss를 두 군간 평균치 차에 대한 점추정값(T/R)과 이의 90% 신뢰구간을 평가한 결과, Cmaxss는 1.5910 (1.3547-1.8686), AUCtau,ss는 1.1538 (1.0774 - 1.2357)로 AUCtau,ss는 대조약과 동등 범위 내였으나 Cmaxss는 동등 범위 상한 기준을 다소 벗어남
- 아울러 7일 반복 투여 후 기저치 대비 24시간 integrated gastric acidity 감소 분율로 대변되는 약력학적 양상이 시험약 및 대조약에서 각각 90.82%, 91.45%로 나타났으며 두 군간 기하평균값과 90% 신뢰구간은 0.9990(0.9088-1.0983)로 군간 유의한 차이를 보이지 않았으므로, 시험약은 대조약과 위식도역류질환에 대해 유사한 안전성·유효성이 있을 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 파리에트정20밀리그램과의 허가사항 비교