의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.02.06.		접수번호	20170276804
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약			
신 청 인 (회사명)	한국다케다제약(주)			
제 품 명	보신티정10밀리그램(보노프라잔푸마르산염)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	보노프라잔푸마르산염(수108-8-ND)			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1 정(114.5375 밀리그램) 중 보노프라잔푸마르산염 13.36밀리그램(보노프라잔으로서 10mg)			
신청 사항	효능효과	● 위궤양, 십이지장궤양, 역류성 식도염, 저용량 아스피린 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 ● 헬리코박터필로리(Helicobacter pylori)의 제균 보조		
	용법용량	● 위궤양 및 십이지장궤양 성인에게는 보노프라잔으로서 1회 20mg을 1일 1회 경구투여한다. 그리고 통상 위궤양에서는 최대 8주까지, 십이지장궤양에서는 최대 6주까지 투여한다. ● 역류성 식도염 성인에게는 보노프라잔으로서 1회 20mg 1일 1회 경구투여로 4주까지 투여한다. 효과가 충분하지 않은 경우 8주까지 투여할 수 있다. 또한 재발·재연을 반복하는 역류성 식도염의 유지요법에서는 1회 10mg을 1일 1회 경구투여 하며, 효과가 충분하지 않은 경우 1회 20mg을 1일 1회 경구투여 할 수 있다. ● 저용량 아스피린 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 성인에게는 보노프라잔으로서 1회 10mg을 1일 1회 경구투여한다. ● 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 성인에게는 보노프라잔으로서 1회 10mg을 1일 1회 경구투여한다. ● 헬리코박터필로리(Helicobacter pylori)의 제균 보조 성인에게는 보노프라잔으로서 1회 20mg, 아목시실린수화물 1회 750mg		

		및 클래리트로마이신 1회 200mg을 동시에 1일 2회, 7일간 경구투여한다. 필요 시 클래리트로마이신은 적절히 증량할 수 있으나, 1회 400mg 1일 2회를 상한으로 한다. 프로톤펌프억제제, 아목시실린 및 클래리트로마이신의 3제 요법에 의한 헬리코박터필로리의 제균 치료가 성공적이지 않을 경우, 보노프라잔으로서 1회 20mg, 아목시실린수화물 1회 750mg 및 메트로니다졸 1회 250mg을 동시에 1일 2회, 7일간 경구투여한다. 항생제 복용량은 헬리코박터필로리 제균에 대한 각각의 항생제 권장 용량을 따라야 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2019.03.29.
	효능·효과	● 위궤양, 미란성 위식도역류질환, 미란성 위식도역류질환 치료후 유지요법, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지
	용법·용량	● 위궤양 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg을 1일 1회 경구투여한다. 그리고 통상 위궤양에서는 최대 8주까지 투여한다. ● 미란성 위식도역류질환의 치료 및 치료후 유지요법 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg 1일 1회 경구투여로 4주까지 투여한다. 효과가 충분하지 않은 경우 8주까지 투여할 수 있다. 또한 미란성 위식도역류질환의 치료후 유지요법에서는 1회 10mg을 1일 1회 경구투여 하며, 효과가 충분하지 않은 경우 1회 20mg을 1일 1회 경구투여할 수 있다. ● 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 성인에게 보노프라잔으로서 1회 10mg을 1일 1회 경구투여한다.
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 기밀용기, 실온보관(1-30℃)
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		- 국내 ▪ 없음 - 외국

	▪ 일본 (Vocinti 10, 20mg Tablets, Takeda Pharmaceutical Company Limited) 2014.12.26. 허가		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	김주연, 김은희, 오정원, 김상봉, 김영옥
심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 김송이, 안미령, 최돈웅 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	최미섭, 우선욱, 이수정

* 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, 미란성 위식도역류질환, 미란성 위식도역류질환 치료후 유지요법, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지

○ 용법·용량

● 위궤양 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg을 1일 1회 경구투여한다. 그리고 통상 위궤양에서는 최대 8주까지 투여한다. ● 미란성 위식도역류질환의 치료 및 치료후 유지요법 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg 1일 1회 경구투여로 4주까지 투여한다. 효과가 충분하지 않은 경우 8주까지 투여할 수 있다. 또한 미란성 위식도역류질환의 치료후 유지요법에서는 1회 10mg을 1일 1회 경구투여 하며, 효과가 충분하지 않은 경우 1회 20mg을 1일 1회 경구투여 할 수 있다. ● 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 성인에게 보노프라잔으로서 1회 10mg을 1일 1회 경구투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음의 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) **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 간장애 환자 (이 약의 대사, 배설 지연이 발생하여 혈중농도가 증가할 수 있다.) 2) 신장애 환자 (이 약의 배설 지연이 발생하여 혈중농도가 증가할 수 있다.)

3) 고령자 (6. 고령자에 대한 투여 참조)

3. 이상반응

위궤양, 미란성 위식도역류질환 등: 이 약 10㎎ 또는 20㎎을 1일 1회 투여한 임상시험에서 2,271명 중 186명(8.2%)에서 실험실적 검사 이상을 포함한 이상반응이 확인되었으며 주요 이상반응은 변비(0.7%)였다.

비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지: 이 약 10㎎ 또는 20㎎을 1일 1회 투여한 임상시험에서 460명 중 78명(17.0%)에서 실험실적 검사 이상을 포함한 이상반응이 확인되었으며 주요 이상반응은 변비(1.5%)였다.

기타 이상반응

아래와 같은 이상반응이 발생했을 경우 증상에 따라 적절한 처치를 해야 한다.

위궤양, 미란성 위식도역류질환, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 등

	0.1 ~ 5% 미만
1) 소화기계	변비, 설사, 복부 팽만감, 오심
2) 과민증[1)]	발진
3) 간[2)]	AST(GOT), ALT(GPT), AL-P, LDH, γ-GTP의 상승
4) 그 외	부종, 호산구증가증

1) 이러한 증상이 발생하면 이 약의 투여를 중지할 것

2) 충분한 관찰이 이루어져야 하며, 이상이 확인되었을 경우에는 이 약의 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 할 것

외국에서 시판 후 조사

아래의 목록은 시판 후 조사에서 관찰된 약물이상반응이며, 이는 상기의 이상반응에 포함되어 있지 않다.

이 약의 시판 후 조사에서 관찰된 이상반응(빈도 불명)

신체기관계분류(SOC)	이상반응
면역계	약물 과민반응증 (아나필락시스 쇼크 포함) 약물발진 두드러기
간담도계 이상	간독성 황달
피부 및 피하조직계 이상	발진 독성표피괴사용해[1)] 스티븐스-존슨 증후군[1)]

	다형홍반[1)]

1) 충분한 관찰이 이루어져야 하며, 이상이 확인되었을 경우에는 이 약의 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 할 것

4. 일반적 주의

1) 간독성: 간손상을 포함한 간기능 이상이 임상시험에서 보고되었고, 시판 후 조사에서도 복용 이후 짧은 시간 안에 이 약을 투여받은 많은 환자에게서 보고되었다. 간기능 이상의 징후나 증상이 나타나거나, 간기능 이상의 증거가 나타난 환자에게는 이 약의 투여를 중지할 것을 권장한다.
2) 치료 시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 치료에 필요한 최소용량으로 사용해야 한다.
3) 이 약의 장기투여 시, 내시경 검사와 같이 충분한 관찰을 해야 한다.
4) 미란성 위식도역류질환의 유지요법에서, 이 약은 재발•재연을 반복하는 상태의 환자에게만 투여한다. 유지요법이 필요 없는 환자에게는 투여하지 않는다. 관해 상태가 장기간 유지되는 경우 또는 재발할 우려가 없다고 판단되는 경우 1회 20㎎에서 1회 10㎎으로의 감량 또는 휴약을 고려해야 한다.
5) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지에서, 이 약은 류마티스 관절염 또는 퇴행성 관절염 등에 대한 통증 관리를 위해 비스테로이드소염진통제를 지속적으로 투여중인 환자에게 투여한다. 투여 시작 전 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력을 확인한다.
6) 이 약의 장기투여 시 양성 위용종이 관찰되었다.
7) 이 약의 투여는 위암의 증상을 은폐할 수 있으므로, 이 약 투여 전 궤양의 악성 여부를 확인하는 것이 필요하다.
8) 복수의 관찰연구에서, 프로톤펌프억제제 치료 시 고관절, 손목 또는 척추의 골다공증 관련 골절의 위험이 증가하는 것이 보고되었다. 특히 고용량 및 장기간(1년 이상)의 치료를 받은 환자에서 골절 위험이 증가했다.
9) 주로 입원환자를 대상으로 한 복수의 관찰연구에서 프로톤펌프억제제를 투여받은 환자에서 클로스트리듐 디피실레에 의한 위장 감염의 위험이 증가하는 것으로 보고되었다.

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) 병용투여 금지 (이 약은 다음의 약물과 병용투여 하지 않는다.)

약물	증상	작용원리 및 위험요소
CYP3A4억제제 클래리트로마이신 등	이 약의 혈중농도가 증가될 수 있다.	클래리트로마이신과 병용투여 시 이 약의 혈중농도가 증가했다는 보고가 있다.
디곡신, 메틸디곡신	디곡신 및 메틸디곡신의 효과가 증가할 수 있다.	이 약의 위산분비억제 작용에 의해, 디곡신의 가수분해가 억제되어 혈중 디곡신의 농도가 상승할 수 있다.
이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제 제피티닙, 닐로티닙, 엘로티닙	이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제의 효과가 감소될 수 있다.	이 약의 위산분비억제 작용에 의해, 혈중이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제의 농도가 감소될 수 있다.

4) 병용투여 주의 (이 약은 다음의 약물과 병용투여 시 주의가 필요하다.)

약물	증상	작용원리 및 위험요소
CYP3A4억제제 클래리트로마이신 등	이 약의 혈중농도가 증가될 수 있다.	클래리트로마이신과 병용투여 시 이 약의 혈중농도가 증가했다는 보고가 있다.
디곡신, 메틸디곡신	디곡신 및 메틸디곡신의 효과가 증가할 수 있다.	이 약의 위산분비억제 작용에 의해, 디곡신의 가수분해가 억제되어 혈중 디곡신의 농도가 상승할 수 있다.
이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제 제피티닙, 닐로티닙, 엘로티닙	이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제의 효과가 감소될 수 있다.	이 약의 위산분비억제 작용에 의해, 혈중이트라코나졸, 티로신키나아제 억제제의 농도가 감소될 수 있다.

6. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 간기능 또는 신기능과 같은 생리기능이 저하되므로 신중하게 투여해야 한다.

7. 임산부 및 수유부 등에 대한 투여

1) 임산부 및 수유부를 대상으로 이 약의 평가를 위한 임상시험 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게는 예상되는 치료효과가 발생할 수 있는 위험보다 중요하다고 판단되는 경우가 아니라면 투여하지 않는다. 동물시험(랫트) 시 보노프라잔 최대 임상용량(40㎎/일)의 약 28배를 초과하는 노출량(AUC)에서 태아 체중 및 태반 중량의 낮은 수치, 외상 이상(항문 협착 및 꼬리의 이상) 및 내장 이상(심실중격결손 및 이상쇄골하 동맥)이 확인되었다.

2) 이 약은 수유 중인 여성에 대한 투여는 피하는 것이 바람직하지만, 어쩔 수 없이 투여할 경우에는 수유는 중단되어야 한다. 동물시험(랫트) 시 이 약이 모유 중으로 이행하는 사실이

보고되었다.

8. 소아에 대한 투여

저체중아, 신생아, 유아, 어린이에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. (사용 경험이 없다)

9. 적용상의 주의

약물 교부 시: PTP 포장 약제는 PTP 시트에서 꺼내어 복용하도록 환자에게 지시해야 한다. [PTP 시트를 삼킨 경우, 시트의 단단한 모서리가 식도 점막을 찌르고 나아가 천공을 일으켜서 종격동염 등의 심각한 합병증을 유발할 수 있다고 보고되었다.

10. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용

1) 작용기전

이 약은 산에 의한 활성화를 필요로 하지 않고, 가역적 및 칼륨 경쟁적 방식으로 H+/K+-ATPase를 억제한다. 이 약은 염기성이 강하여 위벽세포의 산 생성부위에 장시간 잔존해서 위산 생성을 억제한다. 소화관 상부의 점막 손상 형성에 대해서 이 약은 강한 억제작용을 보인다.

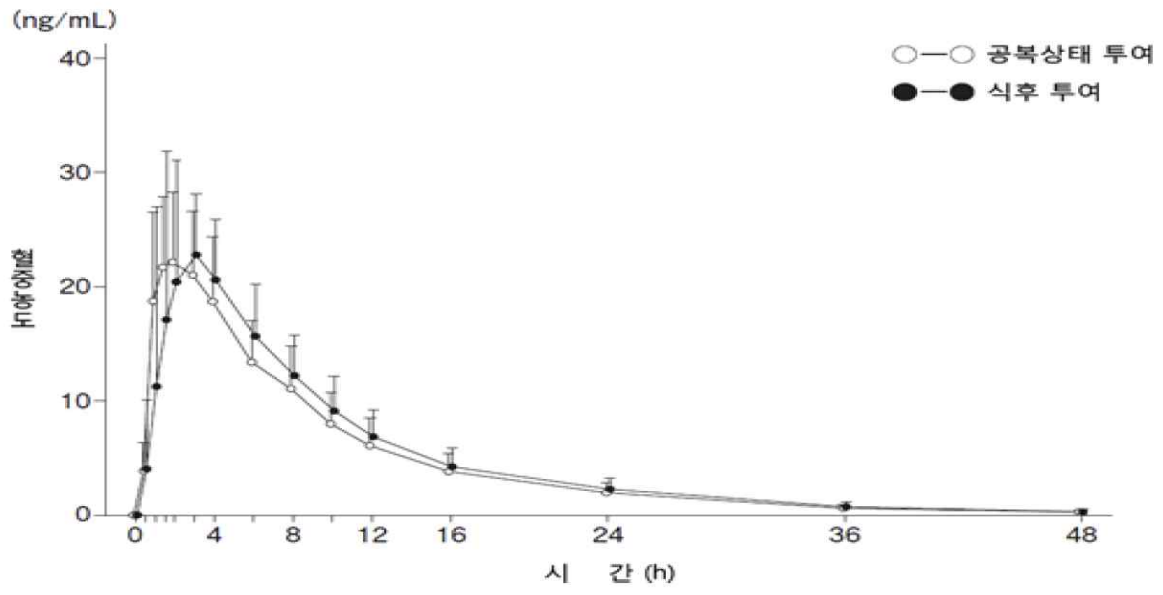
2) 위산분비 억제작용

건강한 성인 남성에서 이 약 10㎎ 또는 20㎎의 7일간 반복투여로 24시간 중에 위내 pH가 4 이상을 보이는 시간의 비율은 각각 63±9% 또는 83±17%이다.

나. 약동학 정보

1) 단회투여 시 약물동태

건강한 성인 남성을 대상으로 20mg을 식전 및 식후 단회투여했을 때 이 약의 약물동태학적 파라미터는 아래 표와 같다.



투여조건	공복상태	식후
t_{max}(h)	1.5 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)
C_{max}(ng/mL)	24.3±6.6	26.8±9.6
$t_{1/2}$(h)	7.7±1.0	7.7±1.2
AUC_{48}(h·ng/mL)	222.1±69.7	238.3±71.1

12명의 평균값±표준편차(단, t_{max}는 중앙값(최소값, 최대값))

2) 반복투여 시 약물동태

(1) 건강한 성인 남성을 대상으로 10mg또는 20mg을 1일 7일간 반복 투여했을 때 투여 7일간의 이 약의 $AUC_{\tau,ss}$ 및 C_{max}는 투여량의 증가에 수반하여 증가하고 이들의 증가 정도는 투여량비를 근소하게 웃돈다. 또한 이 약의 혈중농도가 투여 3일째부터 7일째까지 일정하기 때문에 투여 3일째에 정상 상태에 도달했다고 고려된다. 나아가 이 약의 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $T_{1/2}$에 대한 축적성 평가 결과에서 반복투여 시의이 약의 약물동태에 시간 의존성은 없다고 보여진다. 투여 7일째의 이 약의 약물동태학적 파라미터는 아래 표와 같다.

투여량	10mg	20mg
t_{max}(h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C_{max}(ng/mL)	12.0±1.8	23.3±6.6
$t_{1/2}$(h)	7.0±1.6	6.1±1.2
$AUC_{\tau,ss}$(h·ng/mL)	79.5±16.1	151.6±40.3

9명의 평균값±표준편차(단, tmax는 중앙값(최소값, 최대값))

3) 단백 결합률

[^{14}C]보노프라잔을 0.1 ~ 10㎍/mL의 범위에서 사람 혈장에 첨가했을 때의 단백 결합률은 85.2 ~ 88.0%이다(in vitro).

4) 대사

이 약은 주로 CYP3A4로 대사되고 일부는 CYP2B6, CYP2C19 및 CYP2D6으로 대사된다. 또한 황산전이효소 SULT2A1로도 대사된다(in vitro).

이 약은 CYP2B6, CYP2C19 및 CYP3A4/5에 대해서 시간 의존적인 억제작용을 보인다(in vitro). 또한 이 약은 농도 의존적인 CYP1A2 유도작용을 근소하게 보이지만 CYP2B6 및 CYP3A4/5 유도작용은 거의 보이지 않는다(in vitro).

5) 배설

건강한 성인 남성을 대상으로 방사성 표지약물(보노프라잔으로서 15㎎)을 경구투여했을 때, 투여된 방사능의 98.5%가 투여 후 168시간까지 소변 및 대변 중에 배설된다. 이 중 67.4%가 소변으로, 31.1%가 대변으로 배설된다.

6) 간장애 환자에서의 약물동태

간기능이 정상인 자 및 경증, 중등증 및 중증 간기능장애가 있는 환자를 대상으로 이 약 20㎎을 투여했을 때의 약물동태에 미치는 간기능장애의 영향을 확인하기 위하여 실시한 임상시험에서 이 약의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 경증, 중등증 및 중증 간기능장애가 있는 환자에서는 간기능 정상인 자와 비교해서 각각 1.2 ~ 2.6배 및 1.2 ~ 1.8배 높았다.

7) 신장애 환자에서의 약물동태

신기능이 정상인 자, 경증, 중등증 및 중증 신기능장애가 있는 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자를 대상으로 이 약 20㎎을 투여했을 때의 약물동태에 미치는 신기능장애의 영향을 확인하기 위하여 실시한 임상시험에서 이 약의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 경증, 중등증 및 중증 신기능장

애가 있는 환자에서는 신기능이 정상인 자와 비교해서 각각 1.3 ~ 2.4배 및 1.2 ~ 1.8배 높았으며, ESRD 환자에서의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 신기능이 정상인 자와 비교해서 각각 1.3배 및 1.2배 높았다.

8) 약물 상호작용

(1) 이 약 및 클래리트로마이신 병용투여 시 약물동태

건강한 성인 남성을 대상으로 1일째 및 8일째에 이 약 40㎎을 아침식사 30분 후에 단회투여하고 3~9일째에 클래리트로마이신으로서 500㎎(역가)을 1일 2회, 아침식사 및 저녁식사 30분 전에 반복투여 한 시험 결과 이 약의 AUC_{∞} 및 Cmax는 단독투여 시와 비교해서 클래리트로마이신과의 병용투여 시에 1.6배 및 1.4배 증가한다.

(2) 이 약, 아목시실린 및 클래리트로마이신 병용투여 시 약물동태

건강한 성인 남성을 대상으로 이 약 20㎎, 아목시실린으로서 750㎎(역가) 및 클래리트로마이신으로서 400㎎(역가)의 3제제를 동시에 1일 2회, 7일간 병용투여한 시험 결과 아목시실린 미변화체의 약물동태에 미치는 영향은 보이지 않았지만 3제제 병용투여로 이 약의 AUC_{12} 및 C_{max}는 각각 1.8배 및 1.9배 증가하고 클래리트로마이신 미변화체의 AUC_{12} 및 C_{max}는 각각 1.5배 및 1.6배 증가했다.

(3) 이 약, 저용량 아스피린 또는 이 약, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 병용투여 시 약물동태

건강한 성인 남성을 대상으로 이 약 40㎎, 아스피린 100㎎ 또는 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)(록소프로펜나트륨 60㎎, 디클로페낙나트륨 25㎎ 또는 멜록시캄 10㎎)를 병용투여한 시험 결과 이 약의 약물동태에 미치는 저용량 아스피린 또는 비스테로이드소염진통제의 영향 및 저용량 아스피린 또는 비스테로이드소염진통제의 약물동태에 미치는 이 약의 영향에 대하여 모두 명백한 영향은 보이지 않았다.

다. 임상시험 정보

1) 임상효과

(1) 위궤양

위궤양 환자를 대상으로 이 약 20㎎ 또는 란소프라졸 30㎎을 1일 1회 최대 8주간경구투여한 이중눈가림 비교시험에서 치유율은 아래 표와 같으며 위궤양 환자를 대상으로 한 시험에서는 란소프라졸군에 대한 이 약 투여군의 비열등성이 확인되었다.

질환	이 약 20mg	란소프라졸 30mg
위궤양	93.5% (216/231명)	93.8% (211/225명)
	-0.3% [-4.750%, 4.208%][a)] P=0.0011[b)]	

( )는 치유 증례수/평가 증례수

a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간

b) 허용한계값을 8%로 한 Farrington and Manning에 의한 비열등성 검정

(2) 미란성 위식도역류질환

① 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 이 약 20㎎ 또는 란소프라졸 30㎎을 1일 1회 최대 8주간 경구투여한 이중눈가림 비교시험에서의 투여 4주 후 및 8주 후까지의 치유율은 아래 표와 같으며 투여 8주 후까지의 치유율에 대하여 란소프라졸군에 대한 이 약의 비열등성이 확인되었다. 또한 이 약의 투여 4주 후까지의 치유율과 란소프라졸군의 투여 8주 후까지의 치유율 차이의 점추정값(양측 95% 신뢰구간)은 1.1%(-2.702 ~ 4.918%)였다.

투여기간	이 약 20㎎	란소프라졸 30㎎

4주 후	96.6% (198/205명)	92.5% (184/199명)
	4.1% [-0.308%, 8.554%][a)]	
8주 후	99.0% (203/205명)	95.5% (190/199명)
	3.5%[0.362%, 6.732%][a)] P<0.001[b)]	

( )는 치유 증례수/평가 증례수

a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간

b) 허용한계값을 10%로 한 Farrington and Manning에 의한 비열등성 검정

② 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 이 약 20mg 또는 란소프라졸 30mg을 1일 1회 최대 8주간 경구투여한 이중눈가림 비교시험에서의 투여 4주 후 및 8주 후까지의 치유율은 아래 표와 같다. 복용 후 최대 8주까지의 치유율에서 란소프라졸군에 대한 이 약군의 비열등성은 확인되었다.

투여기간	이 약 20㎎	란소프라졸 30㎎
4주 후	85.3% (203/238명)	83.5% (192/230명)
	1.8% [4.8%, 8.4%][a)]	
8주 후	92.4% (220/238명)	91.3% (210/230명)
	1.1%[-3.822%, 6.087%][a) b)]	

( )는 치유 증례수/평가 증례수

a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간

b) 신뢰구간의 하한치가 -10%(비열등성 한계)보다 크기 때문에 란소프라졸에 대한 이 약의 비열등성은 검정되었다.

(3) 미란성 위식도역류질환의 유지요법

① 상기 (2)-① 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 한 시험에서 치유가 확인되어 상기 시험을 완료한 환자를 대상으로 다시 이 약 10㎎ 또는 20㎎을 1일 1회 52주간 투여한 단일눈가림 장기투여시험에서의 재발률은 10㎎군에서 9.4%(14/149명), 20㎎군에서 9.0%(13/145명)였다.

② 이 약 20㎎을 1일 1회 최대 8주간 경구투여함으로써 치유라고 판정된 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 다시 유지요법으로서 이 약 10㎎, 20㎎ 또는 란소프라졸 15㎎을 1일 1회 24주간 경구투여한 이중눈가림 비교시험에서의 재발률은 아래 표와 같으며 란소프라졸군에 대한 이 약 10㎎군 및 20㎎군의 비열등성이 확인되었다.

이 약 10mg	이 약 20mg	란소프라졸 15mg
5.1% (10/197명)	2.0% (4/201명)	16.8% (33/196명)
<이 약 10mg군 vs 란소프라졸 15mg군> -11.8%[-17.830%, -5.691%][a)], p<0.0001[b)] <이 약 20mg군 vs 란소프라졸 15mg군> -14.8%[-20.430%, -9.264%][a)], p<0.0001[b)]		

( )는 재발 증례수/평가 증례수

a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간
b) 허용한계값을 10%로 한 Farrington and Manning에 의한 비열등성 검정
(4) 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지
류마티스 관절염 또는 퇴행성 관절염 등에 대한 통증 관리를 위해 비스테로이드소염진통제의 장기투여를 필요로 하고 또한 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력을 가진 환자를 대상으로 이 약 10㎎ 또는 란소프라졸 15㎎을 1일 1회 24주간 경구투여한 이중눈가림 비교시험에서의 투여 24주 후의 궤양 재발률은 아래 표와 같으며 란소프라졸군에 대한 이 약군의 비열등성이 확인되었다.

이 약 10mg	란소프라졸 15mg
3.3% (7/209명)	5.5% (11/199명)
-2.2%[-6.182%, 1.826%][a)] p<0.0001[b)]	

( )는 재발 증례수/평가 증례수
a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간
b) 허용한계값을 8.3%로 한 Farrington and Manning에 의한 비열등성 검정
상기 시험을 종료한 환자를 대상으로 다시 최단 28주, 최장 80주간 계속 투여한 단일눈가림 장기투여시험에서의 궤양 재발률은 아래 표와 같았다.

이 약 10mg	란소프라졸 15mg
3.8% (8/209명)	7.5% (15/199명)
-3.7%[-8.207%, 0.787%][a)]	

( )는 재발 증례수/평가 증례수
a) 투여군 간 차이, [ ]는 양측 95% 신뢰구간
2) 혈청 가스트린, 내분비세포 밀도에 미치는 영향
(1) 이 약을 1일 1회 10㎎ 또는 20㎎을 경구투여한 경우 혈청 가스트린 수치는 란소프라졸군에 비해 이 약군에서 지속적으로 높은 수치를 보였다. 저용량 아스피린 투여 시의 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 억제의 장기투여시험에서 혈청 가스트린 수치의 변화는 아래와 같다. 그리고 투여 종료 후에 혈청 가스트린 수치의 회복을 확인한 위궤양, 십이지장궤양 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 신속한 회복이 확인되었다(투여 종료 후 2~8주간).
미란성 위식도역류질환의 유지요법으로서 이 약을 1일 1회 10㎎ 또는 20㎎을 52주간 경구투여한 경우 위점막의 내분비세포 밀도에 명백한 증가 경향은 확인되지 않았다.

라. 독성시험 정보

마우스 및 랫트의 2년간 경구투여 발암성시험에서 임상용량(20㎎/일)에서 보노프라잔 노출량(AUC)과 같은 정도의 노출량에서 위의 신경내분비종양이, 약 300배에서 위의 선종(마우스)이, 또한 약 13배 이상(마우스) 및 약 58배 이상(랫트)에서 간종양이 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36개월, 기밀용기, 실온보관(1-30℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 보노프라잔푸마르산염 DMF 등록번호 : 수108-8-ND 제조소 명칭 : Takeda Pharmaceutical Company Limited(Hikari Plant) 제조소 소재지 : 4720, Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성 관련(소화계약품과-280(2019.01.24.), 소화계약품과-465(2019.02.15.))

- 안건 : 위산분비억제제의 유효성(십이지장궤양)에 대한 자문) - 회의결과 : 위산분비억제제(보노프라잔)의 십이지장궤양에 대한 유효성 인정되지 않음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.02.06.	2018.02.06.	2018.02.06.	2018.02.06.	2018.11.12.
1차 보완 요청일자	2018.05.23.	2018.05.15.	2018.05.15.	2018.03.28.	-
1차 보완 접수일자	2018.10.05.	2018.10.05.	2018.10.05.	2018.07.27.	-

2차 보완 요청일자	-	-	-	2018.08.29.	-
2차 보완 접수일자	-	-	-	2018.09.11.	-
최종처리 일자	2019.03.29.	2019.02.26.	2019.02.26.	2019.02.21.	2019.01.08.

<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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 및 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																																								비고
	1	2																		3				4							5			6		7	8	
		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					
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○		○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
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
   라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 보노프라잔은 위의 H+,K+-ATPase를 경쟁적으로 억제하여 위산 분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 기존의 프로톤펌프억제제들(Proton Pump Inhibitors, PPIs)과는 다른 기전을 지닌 위산분비억제제임
- 위궤양, 역류성식도염 치료에 보노프라잔(TAK-438) 20mg, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지에 보노프라잔 10mg이 PPI 제제인 란소프라졸(AG-1749) 대비 통계적으로 비열등한 것으로 평가됨
- 십이지장궤양 적응증의 경우 치료적확증임상시험결과 임상시험계획서에서 사전에 계획된 주분석군인 FAS군에서 비열등성을 입증하지 못하였음. 다만, PPS 분석군에서는 보신티정의 십이지장궤양 치유율이 란소프라졸 대비 비열등하였음

- 일반적으로 비열등성 임상시험에서는 FAS 분석이 보수적이지 않을 수 있겠으나, 임상시험계획서에 사전에 기술된 분석으로부터 얻어진 결과만을 확증적인 결과로 간주하고 있음. 이에, 십이지장궤양에 대한 이 약 위산분비억제제(보노프라잔)의 유효성 여부에 대하여 중앙약사심의위원회의에 부의하였음

  *ICH E9 (1998), 의약품 임상시험 통계 가이드라인(2016, 식약처)

- 중앙약사심의위원회 회의결과(2019.01.31.) 위산분비억제제의 십이지장궤양에 대한 유효성에 대한 유효성 인정되지 않음

※ 중앙약사심의위원회 개최 : 소화계약품과-280(2019.01.24.), 소화계약품과-465(2019.02.15.)
-안건 : 위산분비억제제의 유효성(십이지장궤양)에 대한 자문)
-회의결과 : 위산분비억제제(보노프라잔)의 십이지장궤양에 대한 유효성 인정되지 않음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 보신티정10밀리그램(보노프라잔푸마르산염), 보신티정20밀리그램(보노프라잔푸마르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 칼륨-경쟁적 위산 차단제
  (P-CAP, potassium-competitive acid blocker)
- 약리작용 기전 : 보노프라잔은 산에 의한 활성화를 필요로 하지 않고, 가역적 및 칼륨 경쟁적 방식으로 H+/K+-ATPase를 억제한다. 보노프라잔은 염기성이 강하여 위벽세포의 산 생성부위에 장시간 잔존해서 위산 생성을 억제한다. 소화관 상부의 점막 손상 형성에 대해서 보노프라잔은 강한 억제작용을 보인다.

1.2. 기원 및 개발경위

- TAK-438은 Takeda Pharmaceutical Company Limited에 의해 개발된 새로운 작용기전을 갖는 칼륨-경쟁적 위산분비 억제제 (P-CAB)로 설명되는 새로운 범주에 속하는 프로톤 펌프 억제제 (PPI)이다. 기존의 PPIs는 H^+, K^+-ATPase (프로톤 펌프)의 SH기에 비가역적으로 결합함으로써 위벽세포에서 위산분비의 최종 단계에서 이 효소를 억제하지만, TAK-438은 프로톤 펌프를 K^+ 경쟁적으로 가역적으로 억제하여 위산분비를 강력하고 지속적으로 억제하는 위산 관련 질병을 위한 약물이다.
- 위산분비 억제제(acid suppressants), 보다 구체적으로 히스타민 H_2-수용체 길항제와 PPIs가 현재 미란성 식도염을 포함한 위산 관련 질병의 치료에 사용되고 있다. 특히, 란소프라졸 (이하 AG-1749라 함) 등의 PPIs가 일본을 포함한 전세계에서 1차 치료제로 광범위하게 사용되고 있다. 기존의 PPIs는 위산 분비의 최종 단계에서 프로톤 펌프의 SH 기에 비가역적으로 결합하여 효소 활성을 억제함으로써 산 존재 시 위산 분비 억제를 위해 활성화된다. 그러나, 우수한 PPIs도 약간의 제한점이 있으며 증상 향상 정도 또는 속도 측면에서 환자를 항상 만족시킬 수 있는 것은 아니다.
- TAK-438은 H^+, K^+-ATPase를 기존의 PPIs와 다른 방식으로 억제함으로써 기존 PPIs에 비해 보다 강력하고 보다 지속적으로 위산 분비를 억제한다. 더욱이, TAK-438의 산화 대사가 부분적으로 CYP2C19에 의해 기인하지만 주로 CYP3A4에 기인하며 다른 CYPs도 어느 정도 개입하며 일부 대사 경로가 황접합(sulfoconjugation)과 함께 시작되므로, CYP2C19의 유전자 다형성의 효과는 기존의 PPIs에 비해 상당 수준 감소된다. 또한, 산에 안정적인 TAK-438은 장용코팅 등의 제제 조작을 필요로 하지 않으며 그에 따라 작용 발현시간이 덜 가변적일 것으로 예상된다.
- 대조약으로 위산 관련 질병에 대한 표준 치료제인 AG-1749를 사용한 TAK-438에 대한 일본인 3상 시험에서, TAK-438은 위산분비를 강력하게 억제하였고 AG-1749에 비해 미란성 식도염에 대해 그리고 가장 중대한 위산 관련 질병들에서 *H. pylori* 제균요법에 대한 보조제로서 매우 효과적 (치료 및 유지요법)인 것으로 입증되었다. TAK-438은 AG-1749에 비해 저용량 아스피린 치료 또는 비스테로이드성 항염증 약물치료 중 재발성 위궤양 또는 십이지장 궤양의 예방에 효과적이거나 더 효과적인 것으로 입증되었다. TAK-438은 기존 PPIs에 매우 반응성 있는 소화성 궤양에 AG-1749와 비슷한 효과를 나타낼 수 있는 것으로 제시되었다. 모든 시험에서, TAK-438의 안전성 프로파일은 AG-1749와 비슷하였고, TAK-438이 긍정적인 안전성 프로파일을 나타내는 것으로 확인되었다.
- 이러한 결과는 위산 관련 질병에 매우 효과적인 TAK-438을 임상현장에 적용하는 것이 매우 중요함을 제시해준

다. 그에 따라, 다음의 효능-효과(Indications) 및 용량-용법(Dosage and Administration)을 갖는 TAK-438에 대한 시판허가 신청서를 제출하기로 결정하였다:

- 국내・외 개발현황에 관한 자료 :
  - 일본 허가 2014.12.26.

1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

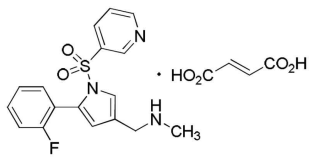
- 국내 임상시험계획승인 현황

	임상시험제목	단계	승인일
1	미란성 식도염 시험대상자의 치료에서 TAK-438 20mg 1일 1회 경구 투여의 유효성과 안전성을 란소프라졸 30mg 과 비교하여 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약 제 3 상 시험	3상	20150529
2	내시경 검사상 미란성 식도염 치유를 보인 시험대상자의 유지요법에서 TAK-438 10mg 또는 20mg 1일 1회 경구 투여의 유효성과 안전성을 란소프라졸 15mg과 비교하여 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군 제3상 시험	3상	20151026
3	TAK-438을 이용한 사중요법(비스무스, 클라리트로래리스로마이신, 아목시실린) 대 란소프라졸을 이용한 사중요법의 안전성과 약동학을 평가하는 제1상, 이중눈가림, 평행군 임상시험	1상	20160707
4	내시경 검사로 확인된 십이지장 궤양이 있고 Helicobacter pylori 감염이 있거나 없는 시험대상자의 요법에서 TAK-438 20mg 1 일 1 회 또는 1 일 2 회 경구 투여의 유효성과 안전성을 란소프라졸 30mg 1 일 1 회 또는 1 일 2 회와 비교하여 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 제 3 상 시험	3상	20170908
5	내시경 검사로 확인된 위궤양이 있고 Helicobacter pylori 감염이 있거나 없는 시험대상자의 요법에서 TAK-438 20mg 1일 1회 또는 1일 2회 경구 투여의 유효성과 안전성을 란소프라졸 30mg 1일 1회 또는 1일 2회와 비교하여 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약 제3상 시험	3상	20170908

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate	Vonoprazan	$C_{17}H_{16}FN_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$ (MW 461.46)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

• 보노프라잔푸마르산염 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입도) ■ 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)

• 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 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	PTP/PVC-Alu blister	기준 내 적합
중간조건시험	30℃/75% RH		기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	600, 2000	2000 mg/kg: all animals died after exhibiting clinical signs, including salivation, mydriasis, decreased locomotor activity, tremors when moving, and prone position. 600 mg/kg: salivation, mydriasis, decreased feces, and decreased body weight gain Approximate lethal dose: 600 - 2000 mg/kg
	랫드	경구	단회	200, 600, 2000	600 mg/kg (F) No treatment-related effects Plasma drug concentration TAK-483 M-I > TAK-438F > TAK-438 M-II > TAK-438M-IV-Sul 60 mg/kg: vomiting and increased ALT 20 mg/kg: vomiting
	토끼	경구	단회	30	One male and 1 female at 60 mg/kg died after exhibiting clinical signs, including clonic convulsions.
	개	경구	단회	10, 60 (dose-escalation)	Surviving animals, ≥10 mg/kg: vomiting; 60 mg/kg: ↑ALT, AST, and LDH, and ↓body temperature
	개	경구	단회	0. 6, 20	-
	개	경구	단회	2, 10, 60	-

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
반복투여 독성시험	마우스	경구	4주	20, 60, 200, 600	NOAEL M 60mg/kg/day, F 20mg/kg/day 600 mg/kg: all animals died after an initial dosing
	마우스	경구	13주	2, 6, 20, 200	NOAEL 20mg/kg/day ≥60 mg/kg: ↓TP, Alb, A/G ratio, LDH (M), and TChol (M); dilatation of the fundic gland; and hyperplasia of fundic glandular cells 200 mg/kg: ↑ALT, ALP, platelets, white blood cells, and neutrophil ratio; ↓TChol (F) and lymphocyte ratio; inflammatory cell infiltration in the stomach; focal necrosis of hepatocytes; nuclear inclusion body in hepatocytes; and focal hemorrhage in the liver
	랫드	경구	2주	10, 30, 100	NOAEL 30mg/kg/day ≥10 mg/kg: hyperplasia of mucous neck cells (cells in proliferative zone); vacuolation of parietal cells ≥30 mg/kg: ↑liver weight (M); eosinophilic change of chief cells 100 mg/kg: hepatomegaly (M); ↑TChol (M); ↑ALT (M); atrophy of the fundic gland; increased globule leukocyte; vacuolation of epithelial cells in the forestomach; hypertrophy of centrilobular hepatocytes; and vacuolation of midzonal hepatocytes
	랫드	경구	4주	10, 30, 100	NOAEL M: 30, F: >100 ≥10 mg/kg: increased stomach weight; vacuolation of parietal cells; hyperplasia of squamous epithelium in limiting ridge of the forestomach; hyperplasia of mucous neck cells; and increased globule leukocyte; and eosinophil in the stomach ≥30 mg/kg: atrophy of parietal cells, ↑gastrin 100 mg/kg (M): ↓Hb, MCV, MCH, and MCHC; ↓fibrinogen; ↑ALT, AST, and ALP; vacuolation of hepatocytes; and hypertrophy of thyroid follicular cells. Recovered.
	랫드	경구	4주	1, 3	NOEL 1mg/kg/day 3 mg/kg: increased stomach weight; vacuolation of parietal cells; hyperplasia of squamous epithelium in limiting ridge of the forestomach; hyperplasia of

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
					mucous neck cells; and increased globule leukocyte; and eosinophil in the stomach
	랫드	경구	13주	1, 10, 100, 300	NOAEL 10mg/kg/day ≥10 mg/kg: increased stomach weight; vacuolation and atrophy of parietal cells; eosinophilic change of chief cells; hyperplasia of squamous epithelium in limiting ridge of the forestomach; increased globule leukocyte in the stomach; and ↑gastrin ≥100 mg/kg: ↑urine volume; ↑ALP and TChol; and ↓TG and glucose; hyperplasia of chief cells; inflammatory cell infiltration; widening of proliferative zone in pylorus of the stomach; hypertrophy of centrilobular hepatocytes; vacuolation of midlobular hepatocytes; and hypertrophy of zona glomerulosa in the adrenal gland 300 mg/kg: ↓MCV and MCH; ↓fibrinogen; mucous gland metaplasia in the stomach; and hypertrophy of thyroid follicular cells
	랫드	경구	26주	1, 5, 10, 30	NOAEL M: 5, F 10mg/kg/day ≥5 mg/kg: increased stomach weight; eosinophilic change of chief cells; hyperplasia of squamous epithelium in limiting ridge; and increased globule leukocyte ≥10 mg/kg: ↑gastrin; vacuolation and atrophy of parietal cells; and mucosal fibrosis in the stomach (M) 30 mg/kg: ↑urine volume; ↑CK; mucosal fibrosis, inflammatory cell infiltration and mucosal angiectasis in the stomach; hypertrophy of centrilobular hepatocytes; vacuolation of hepatocytes; and hypertrophy of zona glomerulosa in the adrenal glands Recovery group (30 mg/kg): mucosal fibrosis in the stomach; other findings recovered.
	개	경구	2주	2, 6, 20	NOAEL 2mg/kg/day ≥2 mg/kg: vacuolation of parietal cells ≥6 mg/kg: vomiting; salivation; single cell necrosis of parietal cells; and inflammatory cell infiltration in gastric fundic mucosa 20 mg/kg: ↑ovarian weight; atrophy of the thymus gland (1 male); regeneration of urinary bladder smooth muscle (1 female); multiple cysts of corpus luteum in the ovary; and

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
						vaginal cornification
		개	경구	4주	0.6, 2, 6, 20	NOAEL 0.6 mg/kg/day ≥2 mg/kg: vomiting; atrophy, vacuolation, and single cell necrosis of parietal cells; and inflammatory cell infiltration in gastric fundic mucosa ≥6 mg/kg: salivation; ↓chloride 20 mg/kg (F): loose stools
		개	경구	13주	1, 1.3, 1.6, 2	NOAEL <1 mg/kg/day ≥1 mg/kg: ↑ ALT; single cell necrosis of fundic glandular cells; inflammatory cell infiltration in gastric fundic mucosa; degeneration of tunica muscularis; hyperplasia of gastric fundic mucosa; and vacuolation of parietal cells ≥1.6 mg/kg: vomiting Recovery group (2 mg/kg): degeneration of tunica muscularis; other findings recovered.
		개	경구	39주	0.3, 0.6, 2	NOAEL 0.6 mg/kg/day ≥0.3 mg/kg: vacuolation of parietal cells ≥0.6 mg/kg: ↑gastrin 2 mg/kg: ↑eosinophils; ↓reticulocytes (M); ↑ALT; thickening of the stomach wall; single cell necrosis of fundic glandular cells; hyperplasia and inflammatory cell infiltration of gastric fundic mucosa; and degeneration of tunica muscularis (M)
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S. typhimurium* TA100 TA1535 TA1537 TA98 *E. coli* WP2uvrA	*in vitro*	-	-S9: 1.5~5000 μg/plate +S9: 1.5 1.5~5000 μg/plate	음성
					Reaction mixture 0, 3.57mg/mL	M-I=1390 ng/mL; M-III=211 ng/mL; M-IV-Sul=0 ng/mL; T-3015248=99 ng/mL
					Reaction mixture 0, 3.57mg/mL	M-II=19 ng/mL
	염색체 이상	*CHL cell* (TAK-438/00051)	*in vitro*	-	-S9:(short-term) 200, 250l, 300 μg/mL +S9(short-term): 200, 250, 300 -S9(Continuous): 25, 50, 75μg/mL	음성

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
					+S9: 300μg/mL	음성
					+S9(short-term): 300μg/mL	음성
	소핵	랫드(SD)	경구	-	0, 62.6, 125, 250	음성
생식·발생독성시험	Seg Ⅰ	랫드(SD)	경구	-	0, 30, 100, 300	NOAEL 30mg/kg Reproductive function: ≥300 Embryos: ≥300 ≥100 mg/kg: mydriasis 300 mg/kg: death (M), tremor, prone position, soiled (urine) perineal region, and ↓body weight, body weight gain and food consumption
	Seg Ⅱ	랫드(SD)	경구		0, 30, 100, 300	NOAEL: Dams: 100, Embryos/fetuses: 100 300 mg/kg; dams: mydriasis, decreased feces and ↓body weight gain and food consumption; fetuses: ↓body weight
		랫드(SD)	경구		0, 30, 100, 300	NOAEL Dams 30mg/kg, Embryos/fetuses 100mg/kg consumption ≥100 mg/kg; dams: ↓body weight gain and food 300 mg/kg; fetuses: ↓body weight, placenta weight, and number of ossified sacro-caudal vertebrae; ↑abnormal tail, stenosis, membranous ventricular septal defect, and malpositioned subclavian branch
		토끼 (Kbl:JW)	경구		0, 3, 10, 30	NOAEL Dams 10mg/kg, Embryos/fetuses>30 30 mg/kg; dams: decreased feces, and ↓food consumption and body weight gain
		토끼 (Kbl:JW)	경구		0, 3, 10, 30	NOAEL Dmas 3mg/kg, Embryos/fetuses >30 ≥10 mg/kg; dams: decreased feces, and ↓food consumption and body weight 30 mg/kg: dams: abortion
	Seg Ⅲ	랫드(SD)	경구		0, 30, 100, 300	NOAEL Dams 30mg/kg, Offspring <30mg/kg ≥100 mg/kg; dams: red focus in the stomach 300 mg/kg; dams: prone position, tremor, mydriasis, and ↓body weight gain and food consumption

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
						30 and 100 mg/kg; offspring (Day 14): white focus in the liver, and necrosis of hepatocytes 300 mg/kg; offspring (dead pups): membranous ventricular septal defect
		랫드(SD)	경구		0, 3, 10, 100	NOAEL ≥100mg/kg, Offspring <3mg/kg ≥3 mg/kg; offspring (Day 4): discoloration of the liver and necrosis of hepatocytes ≥10 mg/kg; offspring (Day 14): discoloration of the liver and necrosis of hepatocytes 100 mg/kg; offspring (Days 4 and 14): ↑stomach weight
		랫드(SD)	경구		0, 1, 3, 10, 100	NOAEL Dams 10mg/kg, Offspring 10mg/kg 100 mg/kg; dams: ↓body weight gain and food consumption; offspring: discolored (white and black) caudate lobe of the liver in culled pups on Day 4; decreased body weight of offspring
	estrous cycle	랫드 (F)			0, 30, 100, 300	≥100 mg/kg: mydriasis 300 mg/kg: decreased locomotor activity, tremor, decreased body temperature, and decreased feces
	sensitive period for hepatic lesions in neonates	랫드(SD)	경구		100	Rat, study of sensitive period for hepatic lesions in neonates GD 6 – LD 13 group: discoloration of the liver, hepatic infarction, and ↑stomach weight GD 6 – 21 group: no changes LD 0 – 13 group: discoloration of the liver, hepatic infarction, and ↑stomach weight The sensitive period for the hepatic infarction in neonatal rats was lactation period.
발암성시험		마우스	경구	24개월	6, 20, 60, 200	NOAEL Neuro-endocrine cell tumor in the stomach M: <6, F: 20 Adenoma in the stomach 60 Hepatocyte tumor M: 6; F: 20 ≥6 mg/kg: neuroendocrine cell tumor in the stomach (M); hyperplasia of gastric neuroendocrine cells (M) ≥20 mg/kg: hepatocellular adenoma (M) ≥60 mg/kg: neuroendocrine cell tumor in the stomach (F); hyperplasia of gastric neuroendocrine cells (F); hepatocellular adenoma (F); and hepatocellular carcinoma(M) 200 mg/kg: ↓survival rate (in males, treatment was discontinued in Week 88, and all surviving animals were

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	결과
					necropsied in Week 90); ↓body weight gain (M); hepatocellular carcinoma (F); and adenoma in the stomach
	랫드	경구	24개월	5, 15, 50, 150	NOAEL Neuro-endocrine cell tumor in the stomach <5 Tumor in the liver 15 ≥5 mg/kg: ↑gastrin; neuroendocrine cell tumor in the stomach; hyperplasia of gastric neuroendocrine cells; hyperplastic gastropathy; and hypertrophy of centrilobular hepatocytes ≥15 mg/kg: mucosal atrophy of the glandular stomach; focal hyperplasia of foveolar cells ≥50 mg/kg: intestinal metaplasia in the pyloric gland; hepatocellular adenoma; hepatocellular carcinoma (M); and hepatocholangiocellular adenoma (M: 50 mg/kg only) 150 mg/kg: ↓body weight gain; hepatocellular carcinoma (F); and hepatocholangiocellular carcinoma (M)
추가	랫드(SD)	경구	단회, 1주	6, 20, 60, 200	≥6 mg/kg: ↑gastrin

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드를 대상으로 한 단회투여 독성시험(200, 600, 2000 mg/kg)에서 단회투여 후 4시간 이내에 사망하기 전 2000 mg/kg에서 모든 수컷과 암컷 및 600 mg/kg에서 암컷 1마리에서 떨림, 감소한 운동 활성, 및/또는 강직발작(tonic convulsions)이 관찰되었다. 생존한 동물에서 200 mg/kg 및 그 이상 용량에서 동공확대 및 타액분비가 관찰되었으며, 600 mg/kg에서는 체온 감소, 오염된 털, 떨림 및 체중 증분 감소도 관찰되었다. 이들 변화는 투여 후 6일 이내에 사라졌다. 치사용량은 수컷에서 약 600-2000 mg/kg 및 암컷에서 200-600 mg/kg였다.
- 개를 대상으로 한 단회투여 독성시험(2, 10, 60 mg/kg)에서는 60 mg/kg에서 수컷 2마리 중 1마리및 암컷 2마리 중 1마리에서 만성발작이 사망 전 관찰되었다. 생존한 동물에서는 60 mg/kg에서 ALT, AST 및 LDH 증가와 체온 감소가 관찰되었으며, 10 mg/kg 및 그 이상 용량에서 구토가 관찰되었만, 이들 모든 변화는 일시적이었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드를 대상으로 한 회복기간을 포함한 4주 시험 (0, 10, 30, and 100 mg/kg/day)에서의 독성 변화는 100 mg/kg/day에서 수컷이 나타낸 혈색도, MCH, MCHC, MCV 및 섬유소원(fibrinogen) 감소, ALT, AST 및 ALP 증가를 동반한 간세포의 공포형성(vacuolation) 및 갑상선소포세포(thyroid follicular cell)의 비대였다. NOAEL은 수컷에서 30 mg/kg/day, 암컷에서 100 mg/kg/day 및 그 이상을 나타냈다. 또한, 10 mg/k 및 그 이상에서 다음의 치료관련 변화들이 관찰되었다: 위 중량 증가, 위 벽세포의 공포형성, 전위(forestomach) 경계능(limiting

Study Type	Dosage (as free base) (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Major findings or study results
Local tolerance studies			
1. Human blood compatibility study [reference]	Drug concentration 1 mg/mL	NA	No issues on the compatibility
2. Venous irritation study in rabbits	3 mg/site	NA	No local irritant action
3. Peri-venous irritation study in rabbits	0. 3 mg/site	NA	Reversible minimal changes only
Other toxicity studies—Mechanistic			
1. Study for sensitive period for hepatic lesions in neonatal rats	100	NA	The lactation period was the sensitive period for the effect on the liver and stomach.
2. Mechanism of ALT enzyme elevation in dogs	60	NA	No toxicologically relevant elevations in liver ALT, AST, and ALP values.
Phototoxicity study			
1. *In vivo* phototoxicity study	20, 60, 200	NA	Negative
Other toxicity studies—Toxicity studies of metabolites			
1. Rat/mouse, plasma metabolite levels [reference]	Rat: 30, 100, 300, 250 Mouse: 20, 60, 200, 300, 400	NA	The metabolites for which safety was not ensured in the toxicity studies of TAK-438: M-III (rats) and M-IV-Sul (rats and mice)
2. Metabolite M-IV-Sul, rat 2-week, s.c.	6, 20*	≥20	No adverse effects
3. Metabolite M-IV-Sul, rat 13-week, s.c.	6, 20*	≥20	No adverse effects
4. *In vitro* genotoxicity study; metabolite concentrations in reaction mixture [reference]	Ames 3.57 mg/mL CHL 300 μg/mL	NA	The metabolite for which safety was not ensured in the *in vitro* genotoxicity studies of TAK-438: M-IV-Sul
5. Metabolite M-IV-Sul, reverse mutation	NA	NA	Negative
6. Metabolite M-IV-Sul, *in vitro* chromosome aberration	NA	NA	Negative
7. Metabolite M-IV-Sul, rat micronucleus	12.5, 25, 50, 100*	NA	Negative
8. Rat/rabbit, embryo-fetal development; plasma metabolite levels [rabbit study: reference]	Rat: 100 Rabbit: 30	NA	The metabolites for which safety was not ensured in the embryo-fetal development study of TAK-438: M-III (rat) and M-IV-Sul (rat and rabbit)
9. Metabolite M-IV-Sul, rat embryo-fetal development	6, 20, 60*	Dams: ≥60 Offspring: ≥60	No adverse effects
10. Metabolite M-IV-Sul, *in vitro* phototoxicity study [reference]	7.813-1000 μg/mL*	NA	Possible positive
11. Metabolite M-IV-Sul, mouse plasma metabolite levels [reference]	40, 200, 1000*	NA	Safety margins of 200 mg/kg: Cmax/AUC=1000-/123-fold (compared with those in humans at 40 mg)
12. Metabolite M-IV-Sul, *in vivo* phototoxicity study	40, 200, 1000*	NA	200 mg/kg: negative 1000 mg/kg (lethal dose): transient erythema and edema Phototoxic potential: low

ridge)의 편평상피 과형성(hyperplasia), 목점액세포 과형성, 둥근과립백세포 침윤(globule leukocytic infiltration) 및 호산구 침윤; 30 mg/kg 및 그 이상에서 위 벽세포의 위축 및 혈장 가스트린 증가; 30 mg/kg 및 그 이상에서 수컷이 나타낸 ALT 및 AST 증가. 이들 변화 모두는 4주 회복기간 후 회복되거나 회복되는 경향을 나타냈다. 10 mg/kg 및 그 이상에서 위의 변화를 고려하여, 랫드를 대상으로 NOEL을 결정하기 위한 저용량(0, 1, 3 mg/kg/day)에서의 4주 경구 위관영양 보충 독성시험이 실시되었다. 위 중량 증가, 전위 경계능의 편평상피 과형성, 둥근과립백세포 침윤, 호산구 침윤, 위 벽세포 공포형성 및 목점액세포의 과형성이 3 mg/kg에서 관찰되었으며, NOEL은 두 성별 모두에 대해 1 mg/kg/day였다.

- 개를 대상으로 한 4주 시험(0, 0.6, 2, 6, 20 mg/kg/day)에서 다음의 독성 변화들이 관찰되었다: 2 mg/kg 및 그 이상에서 구토와 위 벽세포의 단일세포 괴사; 6 mg/kg 및 그 이상에서 침분비와 혈장 염화물 감소; 20 mg/kg에서 설사. 기타 치료관련 변화는 2 mg/kg 및 그 이상에서 위 벽세포의 위축 및 공포형성을 포함하였다. 이로써, 두 성별 모두에 대한 NOAEL은 0.6 mg/kg/day로 결정되었다.
- 랫드를 대상으로 한 13주 시험(0, 1, 10, 100, 300 mg/kg/day)에서 다음의 독성 변화들이 관찰되었다: 100 mg/kg 및 그 이상에서 소변량 증가, ALP 증가(수컷) 및 콜레스테롤 증가(암컷), 중성지방 및 당 감소(수컷), 위에서의 염증성 세포 침윤, 간세포 공포형성, 부신 사구대 비대; 300 mg/kg에서 섬유소원 감소, 위의 점액선 화생(metaplasia), 갑상선 소포세포 비대. 또한, 다음의 과장된 약리학적 효과로 인한 변화가 관찰되었다: 10 mg/kg 및 그 이상에서 혈장 가스트린 증가, 위 중량 증가, 위 벽세포 공포형성 및 위축, 위 주세포(chief cell)의 호산구 변화, 전위 경계능의 편평상피 과형성, 둥근과립백세포 침윤; 100 mg/kg 및 그 이상에서 위 주세포의 과형성 및 유문선(pyloric gland)의 확대된 증식 구역. 이로써 NOAEL은 두 성별 모두에 대해 10 mg/kg/day로 결정되었다.
- 마우스 대상의 13주 시험(0, 6, 20, 60, 200 mg/kg/day)에서 다음의 독성 변화가 관찰되었다: 60 mg/kg 및 그 이상에서 총 단백질, 알부민, A/G 비율, 총 콜레스테롤(수컷), 위저선(gastric fundic glandular) 팽창 및 위저선 세포 과형성; 200 mg/kg에서 ALT, ALP, 혈소판 수(암컷), 백혈구 수(암컷), 총 콜레스테롤 감소(암컷), 호중구 비율 증가(수컷), 림프구 비율 감소(수컷), 위의 염증성 세포 침윤, 간세포의 국소 괴사, 간세포의 핵 봉입체(nuclear inclusion body), 간 출혈(암컷). 이로써 NOAEL은 두 성별 모두에 대해 20 mg/kg/day로 결정되었다.
- 개를 대상으로 한 회복기간을 포함한 13주 시험(0, 1, 1.3, 1.6, 2 mg/kg/day)에서 다음의 독성 변화가 관찰되었다: 1 mg/kg 및 그 이상에서 위저선의 단일 세포 괴사, 위저점막(fundic mucosa)의 염증성 세포 침윤, 위 근육층(gastric muscularis)의 변성; 1.6 mg/kg 및 그 이상에서 구토. 기타 치료관련 변화는 1 mg/kg 및 그 이상에서 ALT 증가, 위저점막의 과형성, 위 벽세포 공포형성. 4주 회복기간 후 앞서 언급된 모든 변화는 회복되었으며(2 mg/kg에서 위 근육층 변성), 가역성의 증거는 없었다. 이로써 NOAEL은 두 성별 모두에 대해 1 mg/kg/day보다 낮게 결정되었다.
- 랫드를 대상으로 한 회복기간을 포함한 26주 시험(0, 1, 5, 10, 30 mg/kg/day)에서 다음의 독성 변화가 관찰되었다: 10mg/kg에서 수컷 및 30 mg/kg에서 암컷 선위에서의 점막 섬유화(mucosal fibrosis); 30 mg/kg에서 CK 증가(수컷), 위의 염증성 세포 침윤 및 혈관확장증(angiectasis), 간세포 공포형성, 부신 사구대 비대. 또한, 과장된 약리학적 효과로 인한 다음 변화들이 관찰되었다: 5 mg/kg 및 그 이상에서 위 중량 증가, 위 주세포의 호산구 변화, 전위 경계능의 편평상피 과형성, 둥근 과립백세포 침윤; 10 mg/kg 및 그 이상에서 혈장 가스트린 농도 증가 및 위 벽세포의 공포형성과 위축. 13주의 회복기간 후, 앞서 언급된 변화들은 30 mg/kg에서의 선위 점막 섬유화를 제외하고 가역성의 증거 없이 모두 회복되거나 회복되는 경향을 나타냈다. 이로써, NOAEL은 수컷에서 5 mg/kg/day, 암컷에서 10 mg/kg/day로 결정되었다.
- 개를 대상으로 한 39주 시험(0, 0.3, 0.6, and 2 mg/kg/day)에서의 독성 변화는 2 mg/kg에서 위저선의 단일 세포 괴사였다. 기타 치료관련 변화는 0.3 mg/kg 및 그 이상에서의 위 벽세포 공포형성, 0.6 mg/kg 및 그 이상에서의 혈장 가스트린 농도 증가, 2 mg/kg에서의 호산구 수 증가, 망상적혈구 수 증가, 혈장 ALT 증가, 위벽 비

후, 위저부 점막(gastric fundic mucosa) 과형성. 이로써, NOAEL은 두 성별 모두에 대해 0.6 mg/kg/day로 결정되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 세균복귀돌연변이시험, CHL 세포에서의 염색체이상 분석 및 랫트 대상 미소핵 시험을 실시하였다. 결과는 모든 시험에서 음성이었다.

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 랫드 대상의 수태능 시험(0, 30, 100, 300 mg/kg/day)에서는 300 mg/kg에서 수컷 20마리 중 4마리가 사망하였다. 이 투여군에서 동공확대, 떨림, 엎드린 자세, 오염된(소변) 회음부, 운동 활성 감소, 붉은빛 콧물, 체중 증분 감소, 체중 감소 및 음식 섭취 감소 등이 관찰되었다. 100 mg/kg에서 동공확대가 관찰되었지만, 체중 또는 음식 섭취에서 치료관련 변화는 없었다. 300 mg/kg에서는 부검시 죽은 동물에서 붉은빛 콧물, 소변으로 오염된 털 및 위의 적색 병소가 관찰되었다. 모든 투여군에서 사망한 암컷은 없었다. 300 mg/kg에서 동공확대, 떨림, 엎드린 자세, 오염된(소변) 회음부, 체중 증분 감소, 음식섭취 감소가 관찰되었다. 100 mg/kg에서 동공확대가 관찰되었지만, 체중 또는 음식 섭취에서 치료관련 변화는 없었다. 발정주기(estrous cycle), 교미율, 교미일수, 임신률, 황체(corpora lutea) 수, 착상부위 수, 착상 전 및 후 손실, 또는 살아 있는 배자가 모든 투여군에서 보고되었다. 이로써, NOAEL은 부체 및 모체 독성에 대해 30 mg/kg/day, 생식 기능 및 배자 발생에 대해 300 mg/kg/day 및 그 이상으로 결정되었다.
- 랫드 대상의 배태자 발생시험(0, 30, 100, 300 mg/kg/day)에서는 어미 20마리 중 1마리가 300 mg/kg에서 사망하였다. 이 투여군에서 동공확대, 떨림, 엎드린 자세 및 대변 감소와 함께 투여기간 초기에 체중 감소가 관찰되었다. 또한, 100 mg/kg 및 그 이상에서 음식 섭취 감소가 관찰되었으며, 100 mg/kg에서 체중 증분 감소가 관찰되었다. 태자에서는 이상 꼬리, 항문협착, 막성 심실중격결손(membranous ventricular septal defect), 쇄골하동맥 이상(aberrant subclavian artery)을 포함한 체중 감소, 태반 중량 감소, 골화된 천미골(sacro-caudal vertebrae) 수의 감소 및 외부와 내장 이상(external and visceral abnormalities)의 발생률 증가가 관찰되었다. 이로써, NOAEL은 모체 독성에 대해 30 mg/kg/day, 배태자 발생에 대해 100 mg/kg/day로 결정되었다.
- 토끼 대상의 배태자 발생시험(0, 3, 10, 30 mg/kg/day)에서는 30 mg/kg에서 동물 2마리가 유산하였으며, 10 및 30 mg/kg에서 대변감소와 음식섭취 감소는 물론 투여기간 초기의 체중 감소가 관찰되었다. 태자 사망률 또는 체중 변화에서 치료관련 변화는 보고되지 않았으며, 치료관련 외부, 내장, 또는 골격 이상은 관찰되지 않았다. 이로써, NOAEL은 모체 독성에 대해 3 mg/kg/day로, 배태자 발생에 대해 30 mg/kg/day 및 그 이상으로 결정되었다.
- 랫드를 대상으로 한 용량결정 출생 전후 발생시험(GLP 비준수: 0, 30, 100, 300 mg/kg/day, 투여기간: 임신 6일차에서 수유 13일 차까지)에서는 어미에서 다음이 관찰되었다: 100 mg/kg 및 그 이상에서 위의 적색 병소; 300 mg/kg에서 엎드린 자세, 떨림, 동공확대, 체중 증분 감소 및 음식섭취 감소 경향. 새끼 (offspring)에서는 30 mg/kg 및 그 이상에서 체중 증분 감소 경향이 관찰되었으며, 출생 후 14일 차 부검에서는 30 및 100 mg/kg에서 간의 백색 병소 및 간세포 괴사를 나타냈다. 이로써 NOAEL은 모체 독성에 대해 30 mg/kg/day로, 발생 독성에 대해 30 mg/kg/day 미만으로 결정되었다.
- 랫드를 대상으로 한 용량결정 출생 전후 발생보충시험(GLP 비준수: 0, 3, 10, 100 mg/kg/day)에서는 모든 투여군의 어미에서 독성 변화가 관찰되지 않았다. 신생개체에서는 출생 후 4일 차(도태 비실시 새끼, culled pups)의 3 mg/kg 및 그 이상에서와 14일 차의 10 mg/kg 및 그 이상에서 간세포의 괴사와 조직병리학적 상관관계를 갖는 간의 변색이 관찰되었다. 또한, 대조군과 비교하여 위 중량 증가 경향이 4일 및 14일 차에 100 mg/kg에서 관찰되었다. 이로써, NOAEL은 모체 독성에 대해 100 mg/kg/day로, 발생 독성에 대해 3 mg/kg/day 미만으

로 결정되었다.

- 신생 랫드를 대상으로 한 간 병변 발달에 대한 민감기 시험(GLP 비준수: 임신 6일 차에서 수유 13일차, 임신 6일 차에서 21일 차, 또는 수유 0일 차에서 13일 차, 투여량 수준: 0 및 100 mg/kg/day)에서는 간의 변색이 출생 후 4일 및 14일 차에 GD 6 – LD 13군에서 및 LD 0 – 13군에서 간경색(hepatic infarction)과 조직병리학적으로 상관관계를 가지며 관찰되었다.

  GD 6 – 21군에서는 이와 대조적으로 간경색이 관찰되지 않았다. 이로써, 용량결정 부체 및 모체 발생시험에서의 간 병변에 대한 민감기는 수유기였으며, 임신기간에서만 사용된 TAK-438 치료는 신생 랫드에서 간경색을 일으키지는 않을 수도 있다.

- 랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생시험(0, 1, 3, 10, 100 mg/kg/day)에서는 100 mg/kg에서 어미(F0)의 수유기간 동안(분만 후 0에서 22일 차) 체중 증분 및 음식섭취 감소가 관찰되었다. 3 및 10 mg/kg에서는 대조군과 비교하여 수유기간 동안(출산 후 0에서 22일 차) 체중 증분 감소가 관찰되었다; 하지만, 이 변화는 독성학적으로 유의하지 않다고 간주되었는데, 체중 및 음식섭취 둘 모두에 영향을 주지 않았기 때문이다. F1 신생개체에서는 100 mg/kg에서 출생 후 11차에서 56일 차까지의 수컷에서, 42일 차에서 70일 차의 암컷에서 체중 감소가 기록되었다. 이 투여군에서 4일 차에 도태 비실시된 새끼 3마리(3.14%)에서 간의 꼬리엽(caudate lobe) 변색(백색 및 흑색)이 관찰되었다. 유사한 간 병변이 랫드를 대상으로 한 TAK-438의 용량결정 및 출생 전후 발생 보충시험에 앞선 4일 및 14일 차에 관찰되었기 때문에, 이 변화는 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 하지만, 이들 소견은 현재 시험에서 미성숙 또는 성숙한 동물에서 더 이상 관찰되지 않았으며, 이는 일시적이었고 이후 성장과 함께 해결되었음을 나타낸다. 이로써, NOAEL은 모체 독성 및 발생 독성에 대해 10 mg/kg/day로 결정되었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 24개월 발암성 시험(랫드: 0, 5, 15, 50, 150 mg/kg/day, 마우스: 0, 6, 20, 60, 200 mg/kg/day)을 랫드와 마우스 대상으로 실시하였다.
- 랫드의 생존률은 치료의 영향을 받지 않았지만, 150 mg/kg에서 체중 감소가 관찰되었다(암컷 10%, 수컷 18%). 또한, 54주 차에 15 mg/kg 및 그 이상에서와 최종 부검에서의 5 mg/kg에서 혈장 가스트린 농도 증가가 관찰되었다. 조직병리학적으로, 다음의 종양 병변이 관찰되었다: 모든 투여군의 위에서 신경내분비세포(유암종); 50 및 150 mg/kg에서는 간세포선종(hepatocellular adenoma) 및/또는 암종이 수컷에서 관찰되었다. 다음의 비종양 병변이 관찰되었다: 모든 투여량에서 두 성별 모두에서의 중심소엽성 간세포 비대, 비후성 위병증(hyperplastic gastropathy) 및 위 신경내분비세포의 과형성; 모든 용량 수준에서 암컷과 15 mg/kg/day 및 그 이상에서 수컷 선위에서의 점막 섬유화; 15 mg/kg/day 및 그 이상에서 선위의 점막 위축 및 표면상피세포 과형성; 50 및 150 mg/kg에서 유문선 편평상피화생(squamous metaplasia).
- 마우스의 생존률은 두 성별 모두 200 mg/kg에서 감소하였다. 수컷의 경우, 88주 차에 생존한 동물의 수가20마리 이하로 감소되었을 때 치료를 중단하였으며, 90주 차에 생존한 동물의 수가 15마리 이하로 감소하였을 때 모든 동물을 조기에 부검하였다. 최종 부검시 200 mg/kg에서 암컷의 증가한 혈장 가스트린 농도가 관찰되었다. 조직병리학적으로, 다음의 종양 병변이 관찰되었다: 모든 투여군의 수컷과 60 및 200 mg/kg에서 암컷의 간세포선종; 60 및 200 mg/kg에서 수컷 및 200 mg/kg에서 암컷의 간세포암종(hepatocellular carcinoma). 또한, 위선종(gastric adenoma)이 200 mg/kg에서 관찰되었다. 다음의 비종양 병변들이 관찰되었다: 모든 용량 수준에서 두 성별 모두의 비후성 위병증; 모든 투여량에서 수컷과 60 및 200 mg/kg에서 암컷의 위 신경내분비세포의 과형성, 중심소엽성 간세포 비대, 간세포의 호산성 병소(eosinophilic focus), 간세포 중간구역 공포형성.
- M-IV-Sul 같은 주요 대사물을 포함한 TAK-438은 돌연변이유발성이 아니었으며, 5 mg/kg 및 그 이상에서 랫드

수컷과 암컷, 200 mg/kg에서 암컷 마우스 최종 부검시 및 마우스를 대상으로 혈장 가스트린 결정을 위한 별도의 단회 및 1주 경구 위관영양 시험(0, 6, 20, 60, 200 mg/kg/day)에서의 6 mg/kg과 그 이상에서 두 성별 모두의 혈장 가스트린 농도 증가가 관찰되었으며, 위 신경내분비세포종양 증가는 위산분비의 약리학적 억제의 결과인 지속적이고 중증의 고가스트린혈증(hypergastrinemia)이 원인인 것으로 나타났다. 위 신경내분비세포종양은 동일한 기전을 기반으로 설치류에서 빈번하게 나타나는 것으로 알려져 있으며, 위산억제제(양성자펌프억제제)인 AG-1749의 랫드 대상 발암성 시험에 기록되었다. 일본에서의 AG-1749에 대한 제3상 시험(AG-1749/CCT-351: 저용량 장기 아스피린 치료 동안 위/십이지장 궤양 예방을 위한 AG-1749에 대한 검증시험)에서는 비록 최소 1년 동안 15 mg/day의 AG- 1749 용법의 치료가 10개월 치료기간 동안 관찰된 최대 수준(4280 pg/mL, EM[빠른대사군])과 함께 CYP2C19 느린대사군(PM, poor metabolizers)에서 1000 ~ 2000 pg/mL를 초과하는 평균 혈중 가스트린 농도를 나타냈지만, 위 신경내분비세포종양은 보고되지 않았다. 또한, AG-1749를 사용한 임상경험은 AG-1749와 위 신경내분비세포종양 간의 연관성 증거를 나타내지 않았다. 이들 소견을 고려한 TAK-438의 발암성 시험에서 위 신경내분비세포종양은 만약 TAK-438 투여 후 혈중 가스트린 농도의 증가가 AG-1749 사용으로 나타난 것과 임상적으로 유사하다면 사람의 연관성이 있지 않을 가능성이 있다.

- 간 약물대사효소의 높은 활성이 랫드와 마우스 대상의 13주 시험에서 관찰되었기 때문에, 간세포 종양의 발생률 증가는 간 약물대사효소 유도체와 함께 알려진 랫드 및 마우스 특이적 발암기전으로 인해 나타날 가능성이 있다. 간담관세포(Hepatocholangiocellular)암종은 150 mg/kg에서 수컷 랫드 3마리가 기록되었으며, 위선종은 200 mg/kg에서 수컷 마우스 2마리와 암컷 마우스 1마리가 기록되었다. 이것들이 치료관련 변화일 수 있다면, NOEL(랫드에 대해 50 mg/kg 또는 마우스에 대해 60 mg/kg)에서 TAK-438의 AUC는 제2상 시험(TAK-438/CPH-002)에서 시험된 최대 투여량에서의 AUC와 비교하여 각각 약 20배(40 mg/day), 약 30 및 60배(30 및 20 mg/day)의 안전역을 나타냈다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 털 없는 마우스를 대상으로 한 생체내 광독성 시험에서(0, 20, 60, 200 mg/kg), 어떤 용량수준에서도 광독성 반응은 유도되지 않았다.
- (대사물에 대한 안전성 평가) 제1상 단일용량 임상시험에서 인간 혈액의 미변화 TAK-438 농도는 동물의 혈장 농도보다 높지 않았으며, TAK-438의 대사물인 M-I, M-II, M- III, M-IV-Sul의 혈중 농도는 미변화 TAK-438 농도보다 10% 이상 높았는데, 이는 이들 대사물의 안전성 평가로 이어졌다. 미변화 TAK-438의 반복투여 독성시험, 돌연변이유발성 시험, 배태자 발생시험 및 광독성 시험에서 M-I, M-II, M-III의 혈중 농도를 고려하여 이들 대사물에 대한 평가는 완료되었다고 결론지어졌다. M-IV-Sul의 안전성이 아직 평가되지 않았음을 근거로 랫드를 대상으로 한 2주 및 13주 피하투여 독성시험, 복귀돌연변이 분석, 염색체이상 분석, 랫드 소핵 시험, 랫드 대상의 배태자 발생시험 및 랫드 대상 광독성 시험을 M-IV-Sul을 사용하여 실시하였다. 반복투여 시험에서 보고된 눈에 띄는 소견은 없었으며, 돌연변이유발성, 최기형성(teratogenicity), 또는 광독성의 증거는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드, 개(비글)에서 개략의 치사량은 600mg/kg(M), 200mg/kg(F), 60mg/kg이었음.
- 마우스, 랫드, 개에서 반복투여시험결과 주로 구토, 위의 변화, 간의변화, 갑상선변화, 근육층의 변성, 실험실적 검사치 이상(ALT, AST, 총단백, TC 증가 또는 총단백, 알부민, A/G비율, MCV, MCH, MCHC, 피브리노겐, TC 감소등)이 보고됨. 이 약의 표적장기는 위 또는 간 등으로 예측됨에 따라 특히 위장관계 이상반응 및 간기능이상을 포함한 간독성, 실험실 검사치 이상 등을 정기적으로 모니터링하는 것이 바람직함

- 랫드 생식발생 독성시험에서 보노프라잔 최대 임상용량(40㎎/일)의 약 28배를 초과하는 노출량(AUC)에서 태아 체중 및 태반 중량의 낮은 수치, 외상 이상(항문 협착 및 꼬리의 이상) 및 내장 이상(심실중격결손 및 이상쇄골하 동맥)이 확인되었음. 임산부 및 수유부에 대한 이 약의 임상자료는 없음. 이 약은 임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게는 예상되는 치료효과가 발생할 수 있는 위험보다 중요하다고 판단되는 경우가 아니라면 투여하지 않는 것이 바람직함
- 마우스 및 랫트의 2년간 경구투여 발암성시험에서 임상용량(20㎎/일)에서 보노프라잔 노출량(AUC)과 같은 정도의 노출량에서 위의 신경내분비종양이, 약 300배에서 위의 선종(마우스)이, 또한 약 13배 이상(마우스) 및 약 58배 이상(랫트)에서 간종양이 확인됨

※ Safety margin

Table 2.6.6.9-1 Safety Margins Based on AUC Values at Clinical Dose 40 mg/day and NOAELs/LOAELs from the Various Toxicity Studies

Species	Analyte	Duration of administration	NOAEL or LOAEL (mg/kg/day)	AUC(0-24) (Males: Females) (ng·hr/mL)	Nonclinical AUC(0-24) /Clinical AUC(0-24) (Males:Females) ([a1] Japanese) ([a2] the British)	
Mouse	TAK-438F (b)	4 weeks	60:20	8315:1928	18.1:4.2	17.0:3.9
	TAK-438F (c)	13 weeks	20	2347:1864	5.1:4.1	4.8:3.8
	M-I (c)	13 weeks	20	3104:9154	3.7:10.9	3.8:11.3
	M-II (c)	13 weeks	20	125:133	0.79:0.85	0.82:0.87
	M-III (d)	Single dose	20 (c)	464:348	1.2:0.89	1.2:0.91
	M-III (e)	52 weeks	20	512:163	1.3:0.42	1.3:0.42
	M-III (e)	52 weeks	60 (LOAEL)	1440:708	3.7:1.8	3.7:1.8
	M-IV-Sul (f)	Single dose	200	58,687	135.2	123.1
	TAK-438F	104 weeks	<6	225:161		
Rat	TAK-438F (g)	4 weeks	30:100	2239:13,375	4.9:29.2	4.6:27.4
	TAK-438F (h)	13 weeks	10	989:1343	2.2:2.9	2.0:2.7
	M-I (h)	13 weeks	10	10,741:2258	12.8:2.7	13.2:2.8
	M-II (h)	13 weeks	10	1071:924	6.8:5.9	7.0:6.0
	TAK-438F (i)	26 weeks	5:10	210:1615	0.46:3.5	0.43:3.3
	TAK-438F (i)	26 weeks	10:30 (LOAEL)	1054:6364	2.3:13.9	2.2:13.0
	M-I (i)	26 weeks	5:10	4921:2671	5.9:3.2	6.1:3.3
	M-II (i)	26 weeks	5:10	667:884	4.2:5.6	4.4:5.8
	M-IV-Sul (j)	2 weeks	20	5650:4385	13.0:10.1	11.9:9.2
	M-IV-Sul (k)	13 weeks	20	11,278:8183	26.0:18.9	23.7:17.2
	M-IV-Sul (l)	GD 6-17	60	27,901	64.3	58.5
Rabbit	M-III (m)	13 days	30	2752	7.1	7.2
Dog	TAK-438F (n)	4 weeks	0.6	491:493	1.1:1.1	1.0:1.0
	TAK-438F	13 weeks	ND (p)	NA	NA	
	TAK-438F (o)	39 weeks	0.6	415:346	0.91:0.75	0.85:0.71
	TAK-438F (o)	39 weeks	2 (LOAEL)	4481:4026	9.8:8.8	9.2:8.2

NA=not applicable, ND=not determined.

(a1) Exposure multiples based on multiple 40 mg doses in male subjects in a 7-day multiple rising dose study (TAK-438/CPH-002 Japan study) [Supporting data No. 5.3.3.1-3] that resulted in AUC(0-24) values of 458.5 ng·hr/mL (TAK-438F), 837.5 ng·hr/mL (M-I), 157.3 ng·hr/mL (M-II), 390.2 ng·hr/mL (M-III), 434.1 ng·hr/mL (M-IV-Sul).

(a2) Exposure multiples based on multiple 40 mg doses in male subjects in a 7-day multiple rising dose study (TAK-438_107 UK study) [Supporting data No. 5. 3. 3. 1-4] that resulted in AUC(0-24) values of 488.4 ng·hr/mL (TAK-438F), 813.3 ng·hr/mL (M-I), 152.7 ng·hr/mL (M-II), 384.1 ng·hr/mL (M-III), 476.6 ng·hr/mL (M-IV-Sul).

(b) AUC(0-24) values at the NOAEL from a 4-week repeat-dose toxicity study in mice (TAK-438/00133).

(c) AUC(0-24) values at the NOAEL derived from a 13-week repeat-dose toxicity study in mice (TAK-438/00144).

(d) AUC(0-24) values from a single-dose toxicokinetic study of TAK-438 in mice (TAK-438/00173) at the NOAEL derived from a 13-week repeat-dose toxicity study in mice (TAK-438/00144).

(e) AUC(0-24) values derived from the 52-week interim analysis of the 2-year mouse carcinogenicity study (TAK-438-10086) at the NOAEL or LOAEL corresponding to the 13-week repeat-dose toxicity study in mice (TAK-438/00144).

(f) *In vivo* phototoxicity study (TAK-438-10089) ; from single-dose toxicokinetic study in mice (TAK-438/00190).

(g) AUC(0-24) values at the NOAEL from a 4-week repeat-dose toxicity study in rats (TAK-438/00085).

(h) AUC(0-24) values at the NOAEL from a 13-week repeat-dose toxicity study in rats (TAK-438/00143).

(i) AUC(0-24) values at the NOAEL or LOAEL derived from the 26-week repeat-dose toxicity study in rats (TAK-438/00212).

(j) AUC(0-24) values derived from a 2-week repeat-dose toxicity study in rats with M-IV-Sul (TAK-438/00213).

(k) AUC(0-24) values at the NOAEL from a 13-week repeat-dose toxicity study in rats with M-IV-Sul (TAK-438-10049).

(l) AUC(0-24) values at the NOAEL from an embryo-fetal toxicity study in rats with M-IV-Sul (TAK-438-10069).

(m) Pregnant rabbits were dosed GD 6 through 18 at a dose corresponding to the NOAEL derived from the definitive rabbit embryo-fetal toxicity study (TAK-438-10063).

(n) AUC(0-24) values at the NOAEL from a 4-week repeat-dose toxicity study in dogs (TAK-438/00084).

(o) AUC(0-24) values at the NOAEL or LOAEL from a 39-week repeat-dose toxicity study in dogs (TAK-438/00217).

(p) Not determined (NOAEL <1 mg/kg/day).NA=not applicable, ND=not determined.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요(CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험(CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	제출자료
Inhibition of gastric H+/K+ - ATPase	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		TAK-438: 0.1-10,000nmol/L S, L, ES: 1-100,000mmol/L	TAK-438/00115
Inhibition of gastric H+/K+ - ATPase	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		TAK-438, M-I, M-II: 0.1-10,000nmol/L S, L, ES: 1-100,000mmol/L	TAK-438/00138.001R
Reversible inhibition of gastric H+, K+-ATPase	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		TAK-438: 0.1 μmol/L S: 1 μmol/L L 20 μmol/L, ES: 18.6 μmol/L	TAK-438/00116
Reversible inhibition of gastric H+, K+-ATPase	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		TAK-438, M-I, M-II: 0.1 μmol/L S: 1 μmol/L L, ES : 20 μmol/L	TAK-438/00139
K+-competitive inhibition of gastric H+, K+-ATPase	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		TAK-438, M-I, M-II: 25-50 nmol/L S: 100-1000 nmol/L	TAK-438/00140.001R
Gastric H+, K+-ATPase inhibition by metabolites	Isolated porcine gastric vesicles	In vitro		M-III, M-IV-Sul: 0.1-10,000 nmol/L	TAK-438/00187
Inhibition of gastric acid formation (aminopyrine uptake)	Isolated rabbit gastric glands	In vitro		TAk-438, L: 0.01-3 ❍mol/L	TAK-438/00067.001R
Effects on basal and stimulated gastric acid secretion					
Effects on basal gastric acid secretion in pylorus-ligated rats		Rat/SD	단회	경구 TAK-438: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg, Lansoprazole: 1, 2, 4, 8 mg/kg	TAK-438/00071
Effects on histamine-stimulated acid secretion in anesthetized rats		Rat/SD	단회	경구 TAK-438: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg, Lansoprazole: 1, 2, 4, 8 mg/kg	TAK-438/00072
Effects of IV TAK-438 and lansoprazole on the gastric perfusate pH in rats		Rat/SD	단회	정맥주사 TAK-438: 2 mg/kg Lansoprazole: 2, 20 mg/kg	TAK-438-10863
Effects on 2-deoxy-D-glucose-stimulated acid secretion in		Rat/SD	단회	경구 TAK-438:	TAK-438/00073

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	제출자료
anesthetized rats				0.5, 1, 2, 4 mg/kg, Lansoprazole: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg,	
Effects on histamine-stimulated acid secretion in Heidenhain pouch dogs		Dog /beagle	단회	경구 TAK-438: 0.1, 0.3, 1 mg/kg Lansoprazole: 0.3, 1, 3 mg/kg	TAK-438/00074
Effects on chemically-induced gastric mucosal lesion formation					
Effects on aspirin-induced gastric mucosal lesions in rats		Rat/SD	단회	경구 TAK-438: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg, Lansoprazole: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg,	TAK-438-10002
Effects on indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats		Rat/Lewis	단회	경구 TAK-438: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg Lansoprazole: 2, 4, 8, 16 mg/kg	TAK-438-10003
Effects of TAK-438 and lansoprazole on the gastric bleeding induced by indomethacin in rats		Rat/Lewis	단회	정맥주사 TAK-438: 0.2, 0.4,0.8 mg/kg Lansoprazole: 0.1, 0.3, 1 mg/kg	TAK-438-10864
Effects on thoracic esophageal lesion formation in a reflux esophagitis model					
Effects on experimental reflux esophagitis in rats		Rat/SD		경구, TAK-438: 0.5, 1, 2, 4 mg/kg Lansoprazole: 1, 2, 4, 8 mg/kg,	TAK-438-10004
TAK-438(T), SCH-28080(S), Lansoprazole(L), Esomeprazole(ES)					

<결과 요약>

cTAK-438은 랫드를 대상으로 AG-1749와 동등하거나 더 큰 역가를 가지고 실험적 역류식도염 및 아스피린과 인도메타신으로 유도된 위점막 병변 형성을 용량의존적으로 억제하였다. TAK-438은 랫드를 대상으로 AG-1749보다 더 큰 역가로 기저 위산분비 및 히스타민과 2-데옥시-D-글루코스로 자극된 위산분비를 용량의존적으로 억제하였다. 마취된 랫드에 투여한 2 mg/kg(정맥내)의 TAK-438은 히스타민으로 자극된 위산분비하에서 AG-1749보다 더 큰 크기와 더 긴 기간 동안 위 관류액 pH를 증가시켰다. 의식 있는 pouch dog에서 TAK-438(0.1 - 1 mg/kg, 경구)은 AG-1749보다 더 강력하고 더 긴 기간 동안 히스타민으로 자극된 위산분비를 억제하였다. 분리한 토끼 위선에서 TAK-438은 자극으로 유도된 위산 형성을 AG-1749보다 더 강력하게 억제하였다. 돼지 위점막 소포체에서 TAK-438은 H^+, K^+-ATPase 활성을 농도의존적 방식으로 강하게 억제하였으며, 이 억제효과는 pH의 영향을 받지 않았고 가역적이며 칼륨-경쟁적이었다. M-I, M-II, M-III, 또는 M-IV-Sul(인간 혈액에서 TAK-438의 대사물)의 H^+, K^+-ATPase에 대한 억제 활성은 TAK-438의 150분의 1 미만이었다. 이들 결과는 TAK-438이 AG-1749의 작용

기전과는 다르게 H^+, K^+-ATPase를 억제함으로써 AG-1749보다 위산분비를 더 강하고 오래 동안 억제하고 있다. TAK-438은 *H. pylori*에 대한 항균 활성을 나타내지 않았으며, TAK-438과 병용된 항균제의 항- *H. pylori* 활성에 영향을 주지 않았다.

- 2차 약력학 평가

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	제출자료
In vitro pharmacological diversity profile	Various receptors, ion channels, and enzymes	In vitro		TAK-438: 10 μmol/L	TAK-438/00005

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)(CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험 항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg)/ 적용농도 (mole)	시험결과
중추신경계	기능관찰시험 (FOB)	TAK-438/00080, TAK-438/00080.001A	-	랫드 (SD), ♂ 군당 6수	po	0, 30, 100, 600 mg/kg	30 mg/kg: No effect 100 mg/kg: Mydriasis 600 mg/kg: One animal died. In surviving animals, CNS depression-related changes, including decreased muscle resistance and locomotor activity; partially closed palpebra; and decreased body temperature
심혈관계 (순환기계)	hERG	TAK-438/00063	-	In vitro		0, 0.5, 5, 50 μg/mL	hERG current inhibition :>0.5 μg/mL. IC50 : 4.8 μg/mL
	Blood pressure, heart rate, ECG	TAK-438/00081	-	개 (비글) ♂, 4수	경구	0, 2, 6, 20 mg/kg	No effect
호흡기계	Respiratory rate, tidal volume, minute volume, Penh	TAK-438/00082, TAK-438/00082.001A	-	랫드 (SD), ♂, 8수	경구	0, 30, 100, 600 mg/kg	30, 100 mg/kg: No effect 600 mg/kg: Four animals died. Decreased tidal and minute volume in surviving animals.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

Item		Results		Remarks
		Rat	Dog	
Absorption	Plasma concentration, single dose			· Dose: rat, 2 mg/kg; dog, 0.3 mg/kg · Absorption route: mainly portal route · Dose linearity: non-linear, more than dose proportional for both rats and dogs · Not a substrate for P-gp or BCRP
	Tmax(h)	0.3 ± 0.0	1.0 ± 0.0	
	Cmax(ng/mL)	17.4 ± 4.3	29.5 ± 12.5	
	T1/2(h)	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2	
	AUC(0-24) (ng·h/mL)	27.2 ± 5.0	68 ± 32	
	BA[1](%)	10.3 ± 2.0	52.4 ± 24.8	
Distribution	Tissue concentration, single dose (1 hour post dosing)	Liver > kidney > intestine > lung > stomach wall > plasma > ••• > eyeball > brain > spinal cord	---[2]	· Time to reach the peak plasma total radioactivity · Remaining: No · Melanin affinity: Yes (studied using pigmented rats) · Distribution in rat fetuses: Yes
	Plasma protein binding (%)	67.3-69.5	71.7-83.3	· *In vitro* (ultrafiltration method) · Human, 85.2% to 88.0%; HSA/AGP, 51.1% to 60.1%
	Distribution in blood cells (%)	60.3-62.9	30.0-40.6	· *In vitro* (hematocrit method) · Human:43.7% to 46.0%
Metabolism	Proportion in plasma (%)	[0 to 24 h]	[0 to 24 h]	· AUC ratio of each component to total radioactivity
	TAK-438F	0.9	1.9	· Proportions of M-III and M-IV-Sul[5] ≤1.1%
	M-I	51.9	8.8	· TAK-438F is selectively distributed to the stomach wall.
	M-I-G[3]	11.8	14.0	
	M-II	7.4	5.2	· M-I and M-III were mainly formed by CYP3A4 metabolism
	M-II-G[4]	4.5	39.4	
	Others	23.5	30.7	· M-IV-Sul is formed by SULT2A1, followed by CYP2C9
	In vitro CYP inhibition	• Direct inhibitory effect (IC_{50}): CYP2B6 (16 μmol/L) and CYP3A4/5 (29 μmol/L) • Time-dependent inhibitory effect (k_{inact} and K_I): CYP2B6 (0.0115 min^{-1} and 3.50 μmol/L), and CYP3A4/5 (0.0161 min^{-1} and 1.22 μmol/L)		
	In vitro CYP induction	• CYP1A2: Induction at 30 μmol/L: 7.3% to 9.3% of induction in the presence of omeprazole (50 μmol/L) • CYP2B6 and CYP3A4/5: No induction (1 to 30 μmol/L)		
Excretion	Excretion (% of dosed radioactivity)	[0 to 72 h]	[0 to 120 h]	· Total radioactivity · A portion distributed to milk · Bile: Intraduodenally administered to bile duct-cannulated, 0 to 24-h value (n = 4)
	Urine	16.7	64.2	
	Feces	79.8	33.9	
	Bile	88.0	---[2]	
Pharmacokinetic interaction		• Plasma protein-mediated interaction with other drugs (listed below): No interaction Warfarin, ibuprofen, diazepam, phenytoin, propranolol, digoxin, loxoprofen, diclofenac, meloxicam, celecoxib, and SR26334 (clopidogrel metabolite) • No substrate for OATP1B1 or OATP1B3. • Transporter inhibitory effect (IC_{50}): P-gp (50.3 μmol/L)		

Mean ± standard deviation (rat, n = 3; dog, n = 3 to 4)
1) Bioavailability
2) Not studied
3) Glucuronide of M-I
4) Glucuronide of M-II
5) Sulfate of M-IV

- 랫드와 개를 대상으로 한 BA는 각각 10.3%와 52.4%였다. 이와 대조적으로, 랫드와 개 대상의 경구흡수는 각각 92.2%와 86.3%로 높았다. 두 종 모두에서 BA는 흡수율보다 낮았으며, 이는 TAK-438에 대한 일차통과효과를 시

사한다. 랫드를 대상으로 TAK-438을 위장관 투여한 후, TAK-438(아마도 미변화 TAK-438)은 일차적으로 문맥에서 흡수되었다. 림프 경로는 TAK-438의 흡수에 거의 기여하지 않는다. 약동학의 선형성에 대한 TAK-438F의 평가에서 TAK-438F의 혈장 농도는 랫드와 개를 대상으로 용량 비례보다 더 증가하였으며, 간에서의 일차통과대사의 포화는 TAK-438F의 비선형 약동학에 기여할 수도 있다.

- Caco-2 세포 시험은 TAK-438이 P-pg 또는 BCRP의 기질이 아닐 수 있음을 나타냈다.
- 랫드를 대상으로 한 [14C]TAK-438의 단회 경구투여 후, 조직에서 총 방사능 농도는 1시간에 거의 모든 조직에서 최대수준에 도달하였다. 이 시점에서 총 방사능 농도는 간, 신장, 장, 폐 및 위벽에서 혈장보다 더 높았다. 이와 대조적으로, 뇌와 척수에서의 총 방사능 농도는 낮았다. 방사능은 모든 조직에서 투여 후 168시간 이내에 배설되었으며, 잔류 TAK-438 또는 이의 대사물이 없음을 나타낸다. 착색된 랫드의 멜라닌 함유 조직에서 총 방사능 농도가 결정되었으며, 결과는 TAK-438과 이의 대사물이 멜라닌에 대해 친화성이 있음을 나타냈다. 랫드를 대상으로 한 [^{14}C]TAK-438의 경구 또는 정맥내 투여 후 조직 방사능 분석에서 TAK-438F는 위 벽에 선택적으로 분포되었으며, 이는 순환에서 TAK-438F이 위벽으로 분포되었음을 나타낸다. 시험관내 시험에서 [^{14}C]TAK-438의 단백질 결합 범위는 랫드의 혈장에서 67.3% ~ 69.5%, 개의 혈장에서 71.7% ~ 83.3%, 인간 혈장에서 85.2% ~ 88.0%였다. 인간 혈장에서 TAK-438은 HAS와 AGP에 결합하였다. 생체내 시험에서 총 방사능의 단백질 결합은 랫드와 개의 혈장에서 82.8% 또는 그 이상이었으며, 이는 TAK-438 및 이의 대사물이 혈장에서 혈장단백질과 결합하였음을 나타낸다. 임신한 랫드를 대상으로 TAK-438 및 이의 대사물은 태반을 통해 태자로 빠르게 분포되었다. 시험관내 시험에서 랫드 혈액에서 혈액세포 중 [^{14}C]TAK-438의 분포 비율은 60.3% ~ 62.9%, 개의 혈액에서 30.0% ~ 40.6%, 인간 혈액에서 43.7% ~ 46.0% 범위였다.
- TAK-438은 M-I, M-II, M-III, M-I-G, M-II-G, M-IV-Sul 및 기타 대사물로 생체내에서 대사된다. 랫드와 개를 대상으로 [^{14}C]TAK-438을 경구투여한 후, 혈장에서의 TAK-438F 비율은 두 종에서 낮았으며, TAK-438F는 배설로 최소한으로 검출되었는데, 이는 TAK-438F가 흡수된 이후 거의 완전히 대사되었음을 나타낸다.

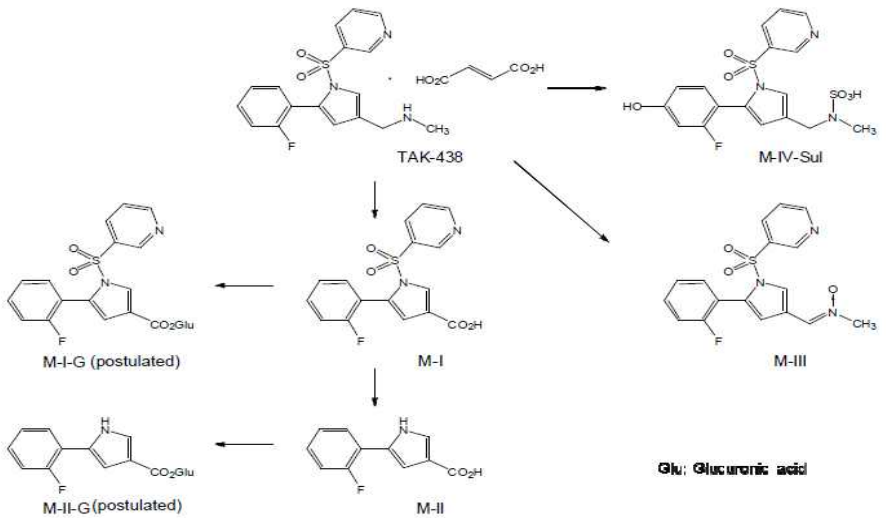


Figure 2.6.4.5-1 Postulated Metabolic Pathways of TAK-438

- [^{14}C]TAK-438의 시험관내 대사는 다양한 종의 간세포, 다양한 종의 간 소포체, 인간 CYP 아이소형을 발현하는 소포체를 사용하여 시험하였으며, TAK-438은 CYP3A4에 의해 M-I, M-III, *N*-demethylated TAK-438로 일차적으로 대사되었으며, TAK-438이 인간에서 CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6에 의해 부분적으로 대사되고 있음을 나타낸다. 인간 간세포에서 M-II 및 M-IV-Sul 또한 형성되었다. 다양한 종의 간 세포질 및 인간 황산기전이효소(SULT)

를 발현하는 세포질을 사용한 시험에서 [^{14}C]TAK-438은 SULT2A1에 의해 황산화를 통한 TAK-438 *N*-황산염으로 대사되었다. 인간 CYP 아이소형을 발현하는 소포체를 사용한 시험에서 TAK-438 *N*-황산염은 CYP2C9에 의해 대사되어 M-IV-Sul을 형성한다. 이들 결과는 M-IV-Sul이 TAK-438 *N*-황산염을 통해 형성됨을 나타내고 있다.

- CYP 아이소형(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5)에 대한 TAK -438의 억제효과는 인간 간 소포체를 사용하여 평가하였으며, TAK-438이 IC_{50} 수치 16 및 29 μmol/L에서 각각 CYP2B6 및 CYP3A4/5 활성을 억제함을 나타냈다. 또한, TAK-438은 시간의존적으로 CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4/5 활성을 억제하였다. CYP2B6 및 CYP3A4/5 활성에 대한 시간의존적 억제에서 k_{inact} 및 K_I는 CYP2B6에 대해 각각 0.0115 min^{-1} 및 3.50 μmol/L를, CYP3A4/5에 대해 각각 0.0161 min^{-1} 및 1.22 μmol/L를 나타냈다.
- 인간 일차 간세포를 사용한 시험에서 TAK-438은 CYP1A2을 유도하였지만, 미약해서 양성 대조군(오메프라졸 50 μmol/L)과 동일한 최대 유도(maximum induction) 7.3% ~ 9.3%를 나타냈다.
- 임상 상황에서 TAK-438과 병용되어 사용될 것으로 예상된 약물에서는 혈장단백질 결합에 대해 이들 병용약물과 TAK-438 간의 경쟁을 조사하였고 TAK-438 또는 모든 시험된 병용약물 간의 혈장단백질 결합 상호작용은 나타나지 않았다.
- OATP1B1 또는 OATP1B3을 발현하는 세포를 사용한 시험은 TAK-438이 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아닐 수 있음을 시사하였다.
- P-gp에 대한 TAK-438의 억제효과는 Caco-2 세포를 사용하여 조사하였다. 또한, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2에 대한 TAK-438의 억제효과는 이들 수용체 각각을 발현하는 세포를 사용하여 조사하였다. TAK-438은 IC_{50} 수치 50.3 μmol/L로 P-pg의 운반 활성을 억제하였다. TAK-438은 또한 IC_{50} 수치 30 μmol/L 또는 그 이상으로 OAT3 및 OCT2를 약하게 억제하였다. TAK-438은 어떤 다른 수송체도 억제하지 않았다.
- TAK-438을 아목시실린 및 클래리트로마이신과 병용한 후, 랫드 혈장에서 관찰된 TAK-438과 아목시실린 또는 클래리트로마이신과의 약물상호작용은 없었다. 또한, TAK-438이 표적부위에서 [^{14}C]아목시실린의 분포에 대한 분명한 효과을 나타내지는 않았지만, 표적부위에서 [^{14}C]클래리트로마이신의 분포는 증가시켰다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

1.	A Phase 3, Open-Label, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Food Effect on the Pharmacokinetics of Single Oral Dose of TAK-438 with TAK-438 Final Formulation (20 mg) in Healthy Adult Males
2.	A Phase 1, Open-Label, Mass Balance and Excretion Study of [14C]TAK-438 Following Oral Administration in Healthy Male Subjects
3.	A Phase 1, Open-Label, Mass Balance and Excretion Study of [14C]TAK-438 Following Oral Administration in Healthy Male Subjects
4.	A Randomized, 4-Period, 4-Sequence, Double-Blind, Crossover Design Study to Assess the Effect of Single Doses of TAK-438 40 mg, TAK-438 120 mg, Placebo and Positive Control Moxifloxacin (Open-Label) on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects
5.	A phase 1, Rondomized, Double-blind, Placebo-conttrolled, Ascending single dose study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of TAK-438 in healthy male subjects
6.	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-438 in Healthy Male Subjects

7.	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential-Panel, Ascending Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TAK-438 in Healthy Western Male Subjects, Preliminary Food Effect Analysis, and an Ethnic Comparison With Japanese Subjects
8.	A Randomized, Open-Label, 2x2 Crossover Study Stratified by Gender to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Single Dose of TAK-438 Administered With and Without Food in Healthy Non-Japanese Male and Non-Japanese Female Subjects
9.	An Open-Label 4-Group, Parallel Design Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of TAK-438 and Its Metabolites Following a Single Oral Dose of TAK-438
10.	An open label 5-group, parallel design study to assess the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of TAK-438 and its metabolites following a single oral dose of TAK-438
11.	A Phase 1, Open-Label, Sequential Design Study to Evaluate the Effect of Multiple Oral Doses of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-438
12.	A Phase 2, Open-Label, Sequential Design Study to Evaluate the Drug-Drug Interaction between TAK-438 and Low-Dose Aspirin or NSAIDs (Loxoprofen Sodium, Diclofenac Sodium or Meloxicam) in Healthy Male Subjects
13.	A Phase 3, Open-Label, 4 × 4 Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of the Triple Therapy with TAK-438, Amoxicillin and Clarithromycin, or with TAK-438, Amoxicillin and Metronidazole in Healthy Japanese Male Subjects
14.	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter, Parallel Group Comparison Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Triple Therapy with TAK-438, Amoxicillin, and Clarithromycin by Comparison with a Triple Therapy with AG-1749, Amoxicillin, and Clarithromycin for the First Line Eradication of *Helicobacter Pylori*
15.	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Double-Dummy, Multicenter Parallel Group Comparison Study to on Efficacy and Safety of Oral Once-Daily Administration of TAK-438 20 mg Comparing with AG-1749 in Patients with Duodenal Ulcer
16.	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Comparison Study to on Efficacy and Safety of Oral Once-Daily Administration of TAK-438 20 mg Comparing with AG-1749 in Patients with Gastric Ulcer
17.	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (10 mg or 20 mg Once-Daily) Compared to AG-1749 (15 mg Once-Daily) in a 24-week Maintenance Treatment in Patients With Healed Erosive Esophagitis
18.	A Phase 3, Randomized, Single-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety of TAK-438 (10 and 20 mg Once-Daily) in a 52-week Maintenance Treatment in Patients With Healed Erosive Esophagitis
19.	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (10 and 20 mg
20.	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, AG-1749-controlled, Parallel-group, Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (10 mg or 20 mg, Orally, Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)
21.	A Phase 3, Multicenter, Single-blind, AG-1749-controlled, Parallel-group, Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-438 (10 mg or 20 mg, Orally, Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)
22.	A Phase 3, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-438 (20 mg, Orally,

	Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)
23.	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, AG-1749-controlled, Parallel-group, Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (10 mg or 20 mg, Orally, Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Lowdose Aspirin
24.	A Phase 3, Multicenter, Single-blind, AG-1749-controlled, Parallel-group, Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-438 (10 mg or 20 mg, Orally, Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Low-dose Aspirin
25.	A Phase 3, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-438 (20 mg, Orally, Once Daily) for the Prevention of Recurrent Gastric or Duodenal Ulcers During Long-term Therapy of Low-dose Aspirin
26.	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (5, 10, 20, and 40 mg Once Daily) and AG-1749 (30 mg Once Daily) in Subjects with Erosive Esophagitis
27.	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-438 (20 mg Once-Daily) Compared to AG-1749 (30 mg Once-Daily) in Patients with Erosive Esophagitis
28.	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Once-Daily Administration of TAK-438 20 mg Compared to Lansoprazole 30 mg in the Treatment of Subjects With Erosive Esophagitis

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

• 제2상 및 제3상 임상시험자료 13건 제출

Table 2.5.4-1 List of Clinical Studies Used for Efficacy Evaluation

Indication for application	Clinical study title
EE (treatment)	Japanese phase 2 dose-ranging study in EE (Study CCT-001) Japanese phase 3 double-blind comparison study in EE (Study CCT-002)
EE (maintenance treatment)	Japanese phase 3 double-blind comparison study in maintenance treatment of EE (Study CCT-003) Japanese phase 3 long-term study in EE (Study OCT-001) [1)]
GU	Japanese phase 3 double-blind comparison study in GU (Study CCT-101)
DU	Japanese phase 3 double-blind comparison study in DU (Study CCT-102)
Adjunct to *H. pylori* eradication	Japanese phase 3 double-blind comparison study for *H. pylori* eradication (Study CCT-401)
Prevention of recurrent ulcer during LDA therapy	Japanese phase 3 double-blind comparison study for the prevention of recurrent ulcer during LDA therapy (Study CCT-302) Japanese phase 3 long-term extension study for the prevention of recurrent ulcer during LDA therapy (Study OCT-302) Japanese phase 3 long-term study for the prevention of recurrent ulcer during LDA therapy (Study OCT-304)
Prevention of recurrent ulcer during NSAID therapy	Japanese phase 3 double-blind comparison study for the prevention of recurrent ulcer during NSAID therapy (Study CCT-301) Japanese phase 3 long-term extension study for the prevention of recurrent ulcer during NSAID therapy (Study OCT-301) Japanese phase 3 long-term study for the prevention of recurrent ulcer during NSAID therapy (Study OCT-303)

1) At the entry into the study, subjects who completed Study CCT-002 with healed EE as confirmed endoscopically were stratified for randomization according to endoscopic findings at the start of the observation period in Study CCT-002.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널명)</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="7">미란성 위식도역류질환</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[CCT-002]
(일본)(2012-2013)
다기관, 이중맹검, 층화
무작위배정, 활성 대조군 병행군 비교시험
[시험대상자]
■내시경적으로 확인된 LA 분류등급 A에서 D까지의 EE 환자, 총 409명
*LA A/B 또는 C/D로 층화
[시험약]
■TAK-438 20 mg : 207명
[대조약]
■AG-1749 30 mg : 202명
1일 1회 식후투여 8주최대 8주, 추가 치료기간 (TAK-438 40 mg) 최대 8주</td><td colspan="5">[유효성 평가 변수]
■일차 평가변수 : 8주 치료기간 동안 EE 치유율

[유효성 분석 결과]
■일차 평가결과, FAS군에서의 8주 치료기간의 치유율은 TAK-438 20 mg 및 AG-1749 30 mg 투여군에서 각각 99.0% 및 95.5%였으며, AG-1749 30 mg에 대한 TAK-438 20 mg의 비열등성이 확인되였다(p<0.0001). 양측 95% CI의 하한은 0을 초과하여(0.362%) TAK-438 20 mg이 AG-1749 30 mg보다 우월함이 입증되었다.
*비열등성 마진(10%)
Table 11.f EE Healing Rate during the 8-week Treatment Period – FAS
<table><tr><th></th><th colspan="2">Treatment</th><th>Difference (TAK-438 20 mg – AG-1749 30 mg)</th></tr><tr><th></th><th>TAK-438 20 mg</th><th>AG-1749 30 mg</th><th></th></tr><tr><td>N</td><td>205</td><td>199</td><td>-</td></tr><tr><td>Healed (n (%))</td><td>203 (99.0)</td><td>190 (95.5)</td><td>3.5</td></tr><tr><td>95% CI (Lower, Upper)</td><td>96.520, 99.882</td><td>91.589, 97.911</td><td>0.362, 6.732</td></tr><tr><td>non-inferiority[a]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>p-value</td><td>-</td><td>-</td><td><0.0001</td></tr></table>Source: 2.1.1 (Section 15.1)
(a) Farrington and Manning test with a non-inferiority margin of 10%</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[CCT-003]
(일본)(2011-2013)
다기관, 이중맹검, 층화무작위배정, 병행군 비교시험
[시험대상자]
■치료기간 중 시험약물 시작 시점에 LA 분류등급 A에서 D까지의 내시경적으로 확인된 EE 환자 및 성공적으로 치유된 EE 환자, 총 607명
*LA A/B 또는 C/D로 층화
[투여방법]
■공개 투여기간 : TAK-438 20 mg (627명 무작위배정))
■이중맹검 유지치료 :
시험약
TAK-438 10 mg : 202명
TAK-438 20 mg : 204명
대조약
AG-1749 15 mg : 201명
※대조약 정보 확인 필요
1일 1회 아침 식후투여
[치료기간] 공개 치료기간 최대 8주, 유지 치료기간 24주</td><td colspan="5">[유효성 평가 변수]
■일차 평가변수 : 유지기간 중 24주의 EE 재발률
(재발의 정의 : 유지기간 내시경검사에 의해서 LA 분류 등급이 A ~ D인 EE가 확인된 것)

[유효성 결과]
■일차 평가변수 : •유지기간 중 24주차의 EE 재발율은 TAK-438 10 mg, TAK-438 20 mg 및 AG-1749 15 mg 치료군에서 각각, 5.1%, 2.0%, 16.8%이었고, TAK-438 10 mg과 20 mg 모두 AG-1749 15 mg에 비해 열등하지 않는 것으로 검증 되었다 (두 치료군에서, p<0.0001).
•TAK-438 10 mg과 20 mg이 AG-1749 15 mg에 비해 더 우수함이 입증되 었다.
비열등성 마진(10%)
Table 11.h Summary of EE Recurrence Rate at Week 24 (Comparison with AG-1749 15 mg) – FAS
<table><tr><th></th><th colspan="3">Treatment</th></tr><tr><th></th><th>AG-1749 15 mg</th><th>TAK-438 10 mg</th><th>TAK-438 20 mg</th></tr><tr><td>N</td><td>196</td><td>197</td><td>201</td></tr><tr><td>Recurred (n (%))</td><td>33 (16.8)</td><td>10 (5.1)</td><td>4 (2.0)</td></tr><tr><td>95% CI (Lower, Upper)</td><td>11.882, 22.824</td><td>2.461, 9.137</td><td>0.545, 5.017</td></tr></table><table><tr><th></th><th>Difference (%)</th><th colspan="2">95% CI</th><th>Non-inferiority[a]</th></tr><tr><th></th><th></th><th>Lower</th><th>Upper</th><th>p-value</th></tr><tr><td>TAK-438 10 mg – AG-1749 15 mg</td><td>−11.8</td><td>−17.830</td><td>−5.691</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>TAK-438 20 mg – AG-1749 15 mg</td><td>−14.8</td><td>−20.430</td><td>−9.264</td><td>< 0.0001</td></tr></table>Source: 2.1.1.1 and 2.1.1.2 (Section 15.1)
(a) Farrington and Manning test with a non-inferiority margin of 10%</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>디자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여용
량 및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">위궤양</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">[CCT-101]
(일본)(2011-2012)
다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성 대조군 병행군 2개 군 비교
[시험대상자]
■내시경적으로 확인된 GU(유착된 응혈이 있거나 없는 백색 코팅의 점막 결손) 환자 및 최소 5 mm 넓이의 백색 코팅을 나타낸 최소 1곳의 GU를 가진 환자, 총 482명

[투여방법]
•시험약 TAK-438 20 mg : 244명
•대조약 AG-1749 30 mg : 238명
1일 1회 아침 식후투여
[치료기간] 최대 8주</td><td colspan="2">[유효성 평가 변수]
•일차 평가변수 : 8주 치료기간 동안의 내시경적 GU 치유율
*내시경적 치유율 : 모든 GU의 백색 피막이 완전히 사라졌음이 내시경검사로 확인된 시험대상자의 백분율

[유효성 결과]
1. 일차 평가변수
•8주간 치료기간(FAS) 동안 내시경적 GU 치유율은 TAK-438 20 mg 투여군 과 AG-1749 30 mg 투여군에서 각각 93.5% 및 93.8%로서 AG-1749 30 mg에 대한 TAK-438 20 mg의 비 열등성을 입증했다(p=0.0011).
비열등성 마진(8%)
Table 11.f GU Healing Rate during the 8-week Treatment Period – FAS
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Treatment</th><th>Difference
(TAK-438 20 mg – AG-1749 30 mg)</th></tr>
<tr><th></th><th>TAK-438 20 mg</th><th>AG-1749 30 mg</th><th></th></tr>
<tr><td>N</td><td>231</td><td>225</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Healed (n (%))</td><td>216 (93.5)</td><td>211 (93.8)</td><td>−0.3</td></tr>
<tr><td>95% CI (Lower, Upper)</td><td>89.516, 96.320</td><td>89.780, 96.557</td><td>−4.750, 4.208</td></tr>
<tr><td>Non-inferiority[a]
p-value</td><td>-</td><td>-</td><td>0.0011</td></tr>
</table>
Source: 2.1.1 (Section 15.1)
(a) Farrington and Manning test with a non-inferiority margin of 8%</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">십이지장 궤양</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">[CCT-102]
(일본, 2011-2013)
다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성 대조군 병행군 2개 군 비교시험
[시험대상자]
•내시경적으로 확인된 DU(유착된 응혈이 있거나 없는 백색 코팅의 점막 결손) 환자 및 최소 5 mm 넓이의 백색 코팅을 나타낸 최소 1곳의 DU를 가진 환자, 총 372명

[투여방법]
•시험약
TAK-438 20 mg : 184명
•대조약
AG-1749 30 mg : 188명
1일 1회 아침 식후투여
[치료기간] 최대 6주
치료 기간 중에 DU 치유가 확인되면 최대 6주의 추적관찰기간</td><td colspan="2">[유효성 평가 변수]
•일차 평가변수 : 6주 치료기간 동안의 내시경적 DU 치유율
•이차 평가변수 : 치료 시작 후 2주 및 4주 치료 동안의 내시경적 DU 치유율과 DU관련 위장증상들[상복부 통증(식후, 공복/야간), 복부팽만, 구역/구토 성, 속쓰림 및 식욕부진]

[유효성 결과]
1. 일차 평가변수
•FAS(주분석군)에서 6주 치료기간 동안 AG-1749 30mg 대비 TAK-438 20 mg 치유율의 비열등성을 입증하지 못했다(내시경으로 치유가 확인되지 않고 시험을 중단한 시험대상자가 TAK-438 투여군에서 시험대상자가 더 많았던 영향으로 인한 가능성 있음(TAK-438 7명, AG-1749 1명)
비열등성 마진(6%)
Table 11.f DU Healing Rate during the 6-week Treatment Period – FAS
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Treatment</th><th>Difference
(TAK-438 20 mg – AG-1749 30 mg)</th></tr>
<tr><th></th><th>TAK-438 20 mg</th><th>AG-1749 30 mg</th><th></th></tr>
<tr><td>N</td><td>178</td><td>180</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Healed (n (%))</td><td>170 (95.5)</td><td>177 (98.3)</td><td>−2.8</td></tr>
<tr><td>95% CI (Lower, Upper)</td><td>91.337, 98.040</td><td>95.207, 99.655</td><td>−6.400, 0.745</td></tr>
<tr><td>Non-inferiority[a]
p-value</td><td>-</td><td>-</td><td>0.0654</td></tr>
</table>
Source: 2.1.1 (Section 15.1)
(a) Farrington and Manning test with a non-inferiority margin of 6%</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">NSAIDs에 의한 소화성궤양 재발방지</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">[CCT-301]
(일본, 2011-2013)</td><td colspan="2">[유효성 평가 변수]
•일차 평가변수 : 24주 내 GU 또는 DU의 재발률</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널명)</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="5">다기관, 이중맹검, 무작위배정, 활성 대조군 병행군 3개 군 비교
[시험대상자]
•궤양 재발 없이 NSAID 요법 기간 중 시험 [CCT-301]을 완료한 시험대상자, 총 642명
[투여방법]
•시험약
TAK-438 10 mg : 218명
TAK-438 20 mg : 212명
•대조약
AG-1749 15 mg : 212명

[치료기간] 24주 (내시경으로 재발성 궤양이 한번 확인되면 치료는 종료)</td><td colspan="2">* 궤양 재발 : 치료 기간 동안 내시경으로 확인된 3mm 이상의 백색 코팅된 점막 결함
[유효성 결과]
1. 일차 평가변수
•24주 이내의 GU 또는 DU 재발률은 TAK-438 10 mg, 20 mg 및 AG-1749 15 mg 투여군에서 각각 3.3%, 3.4%, 5.5%로 AG-1749 15 mg에 대한 TAK-438 10 mg과 20 mg의 비열등성을 검증함(둘 모두 p<0.0001).
•TAK-438 10 mg 투여군과 TAK-438 20 mg 투여군에서 AG-1749 15 mg 투여군보다 더 낮은 재발률을 나타냄.
비열등성 마진(8.3%)

Recurrence Rate of Gastric or Duodenal Ulcer within 24 Weeks <FAS>
<table>
<tr><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">Recurrence</th><th rowspan="2">Not recurrence</th><th rowspan="2">Total</th><th colspan="2">95% CI</th></tr>
<tr><th>Lower</th><th>Upper</th></tr>
<tr><td>AG-1749 15 mg</td><td>11 (5.5)</td><td>188 (94.5)</td><td>199</td><td>2.791</td><td>9.675</td></tr>
<tr><td>TAK-438 10 mg</td><td>7 (3.3)</td><td>202 (96.7)</td><td>209</td><td>1.357</td><td>6.779</td></tr>
<tr><td>TAK-438 20 mg</td><td>7 (3.4)</td><td>196 (96.6)</td><td>203</td><td>1.397</td><td>6.975</td></tr>
</table>
All data except 95% CI are presented as the number of subjects and its percentage in parentheses.
Unit of the two-sided 95% CI: %.

Recurrence Rate of Gastric or Duodenal Ulcer within 24 Weeks (differences between each TAK-438 treatment group and AG-1749 15 mg group and non-inferiority test) <FAS>
<table>
<tr><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">Estimate</th><th rowspan="2">Difference</th><th colspan="2">95% CI</th><th colspan="2">Non-inferiority test [1)]</th></tr>
<tr><th>Lower</th><th>Upper</th><th>z-value</th><th>p-value</th></tr>
<tr><td>AG-1749 15 mg</td><td>5.5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>TAK-438 10 mg</td><td>3.3</td><td>-2.2</td><td>-6.182</td><td>1.826</td><td>-4.1734</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>TAK-438 20 mg</td><td>3.4</td><td>-2.1</td><td>-6.127</td><td>1.968</td><td>-4.0736</td><td><0.0001</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

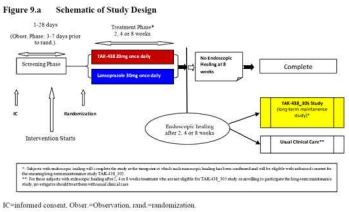
6.6. 가교자료

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 비선형성은 일본인과 비-일본인에서 비슷하였음. 10-40 mg의 치료상 유의미한 용량 범위에서 용량의 4배 증가 시, dose normalized Cmax 및 AUClast 값은 일본인 시험대상자에서 1.9-2배 및 비-일본인 시험대상자에서 1.6-2.1배 증가되었음
Pharmacodynamic	Flat	Steep	· 용량과 pH ≥4 유지시간 비 (HTR)를 비교한 결과, 10-40 mg 용량 범위에서 명백하게 용량 의존적으로 증거를 나타냈고, 단회투여 시 40 mg에서 92% (일본인) 및 87% (비-일본인)가 plateau을 나타낸다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	· 40 mg 용량에서 반복 경구투여 후 7일 후 인간에서 확인된 노출량 (Cmax 값 of 59.89 ng/mL)과 인간에

	Less	More likely	Comments
			서 보노프라잔의 혈장 단백질 결합율이 85.2% - 88.0%라는 사실에 근거하여, free drug에 근거한 안전성 마진은 >550배로 계산된다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 보노프라잔은 주로 간내 CYP3A4/5에 의해 그리고 부분적으로 CYP2B6, CYP2C19, 및 CYP2D6에 의해 빠르고 광범위하게 대사된다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 사용한 임상적 약물간 상호작용 시험에서 보노프라잔 노출량은 1.5배 증가되었고, 이는 임상적으로 유의미하지 않다. 그에 따라, 전체적으로 보노프라잔 대사에 대한 이러한 효소 억제의 효과는 최소 수준으로 판단되었다. · 보노프라잔은 주로 다형성이 단일 방식으로 분포되는 것으로 알려진 효소인 CYP3A4/5에 의해 대사되지만, 다형성이 이중으로 분포되는 (느린 및 빠른 대사자 표현형) 것으로 알려진 CYP2C19는 보노프라잔 PK 파라미터에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.
Bioavailability	high	Low	· 최소 생체이용률은 67%이며, 방사능 시험에서 시험대상자간 변이도는 낮은 것으로 확인되었다.
Protein binding	Low	High	·사람 혈장단백결합율 85.2 ~ 88.0%
Drug interaction	Little	High	· 보노프라잔은 다른 병용약물과 함께 사용될 가능성이 높다. DDI 시험에서 강력한 CYP3A4/5 억제제는 보노프라잔 노출량에 대해 미미한 효과가 있는 것으로 입증되었다. 그에 따라, 다른 약물과의 병용투여가 임상적으로 유의하게 보노프라잔 노출량에 영향을 미칠 가능성이 없다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 최소 생체이용률은 67%이며, 방사능 시험에서 시험대상자간 변이도는 낮은 것으로 확인되었다.
Inappropriate use	Little potential	High	· 보노프라잔은 부적절하게 사용될 가능성이 적다.
Multiple co-mediciation	Little	High	· 보노프라잔은 다른 병용약물과 함께 사용될 가능성이 높다. DDI 시험에서 강력한 CYP3A4/5 억제제는 보노프라잔 노출량에 대해 미미한 효과가 있는 것으로 입증되었다. 그에 따라, 다른 약물과의 병용투여가 임상적으로 유의하게 보노프라잔 노출량에 영향을 미칠 가능성이 없다.

6.6.3. 가교자료평가

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</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="7">미란성 위식도역류질환</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="3">[TAK-438_303]
※중국, 한국, 대만, 말레이시아
다기관, 이중맹검, 층화
무작위배정, 활성 대조군 병행군 비교시험


IC=informed consent, Obser.=Observation, rand.=randomization.
[시험대상자]
■ 내시경 소견상 (LA 분류상 A-D 등급인) 미란성 식도염으로 확진된 시험 대상자
*Grade A/B 또는 C/D에 따라 층화
[대조약]
■ AG-1749 30 mg</td><td colspan="2">[유효성 평가 변수]
■ 일차 평가변수 : 8주 치료기간 동안 EE 치유율

[유효성 분석 결과]
Table 11.q Rate of Endoscopic Healing of EE During the 8-Week Treatment: Primary Analysis (FAS)
<table><tr><th>Variable</th><th>TAK-438 (20 mg)
(N=238)</th><th>Lansoprazole (30 mg)
(N=230)</th></tr><tr><td>Rate of endoscopic healing of EE during the 8-week treatment</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Healed (n [%])</td><td>220 (92.4)</td><td>210 (91.3)</td></tr><tr><td>Not healed (n [%])</td><td>18 (7.6)</td><td>20 (8.7)</td></tr><tr><td>Total</td><td>238</td><td>230</td></tr><tr><td>95% CI (lower, upper)</td><td>(88.310, 95.456)</td><td>(86.890, 94.607)</td></tr><tr><td>Treatment difference</td><td>1.1</td><td>--</td></tr><tr><td>95% CI (lower, upper)</td><td>(-3.822, 6.087)</td><td>--</td></tr></table>Source: Table 15.2.1.1.</td></tr>
<tr><td colspan="8">모시험과 비교표
Table 4.f 8주간 치료 중 EE의 내시경적 치유율: 일차 분석 (FAS)
<table><tr><th rowspan="3">변수</th><th colspan="6">시험대상자 수 (%)</th></tr><tr><th colspan="4">TAK-438_303</th><th colspan="2">CCT-002</th></tr><tr><th colspan="2">시험 레벨</th><th colspan="2">한국인</th><th colspan="2">비-한국인</th><th colspan="2">일본 시험 CCT-002</th></tr><tr><th>보노프라잔
(20 mg)
(N=238)</th><th>란소프라졸
(30 mg)
(N=230)</th><th>보노프라잔
(20 mg)
(N=52)</th><th>란소프라졸
(30 mg)
(N=55)</th><th>보노프라잔
(20 mg)
(N=186)</th><th>란소프라졸
(30 mg)
(N=175)</th><th>보노프라잔
(20 mg)
(N=207)</th><th>란소프라졸
(30 mg)
(N=202)</th></tr><tr><td>8주간 치료 중 EE의 내시경적 치유율</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>치유됨</td><td>220 (92.4)</td><td>210 (91.3)</td><td>49 (94.2)</td><td>54 (98.2)</td><td>171 (91.9)</td><td>156 (89.1)</td><td>203 (99.0)</td><td>190 (95.5)</td></tr><tr><td>치유되지 않음</td><td>18 (7.6)</td><td>20 (8.7)</td><td>3 (5.8)</td><td>1 (1.8)</td><td>15 (8.1)</td><td>19 (10.9)</td><td>2 (1.0)</td><td>9 (4.5)</td></tr><tr><td>계</td><td>238</td><td>230</td><td>52</td><td>55</td><td>186</td><td>175</td><td>205</td><td>199</td></tr><tr><td>95% CI(하한, 상한)</td><td>(88.310, 95.456)</td><td>(86.890, 94.607)</td><td>(84.053, 98.794)</td><td>(90.281, 99.954)</td><td>(87.048, 95.416)</td><td>(83.565, 93.335)</td><td>(96.520, 99.882)</td><td>(91.589, 97.911)</td></tr><tr><td>치료 차이</td><td>1.1</td><td>--</td><td>-4.0</td><td>--</td><td>2.8</td><td>--</td><td>3.5</td><td>--</td></tr><tr><td>95% CI(하한, 상한)</td><td>(-3.822, 6.087)</td><td>--</td><td>(-11.206, 3.304)</td><td></td><td>(-3.254, 8.839)</td><td>--</td><td>(0.362, 6.732)</td><td>--</td></tr></table>출처: CSR TAK-438_303; Table 15.6.2.1.1 TAK-438_303; CSR TAK-438/CCT-002.
Table 4.i Summary of TEAEs, Including SAEs, in Korean Subjects - Comparison with Incidence in Other Populations for Study TAK-438_303 and Study TAK-438/CCT-002
<table><tr><th rowspan="3">Variable</th><th colspan="8">Number of Subjects (%)</th></tr><tr><th colspan="4">TAK-438_303</th><th colspan="4">CCT-002</th></tr><tr><th colspan="2">Study Level</th><th colspan="2">Korean</th><th colspan="2">Non-Korean</th><th colspan="2">Japan Study CCT-002</th></tr><tr><th>Vonoprazan
(20 mg)
(N=244)</th><th>Lansoprazole
(30 mg)
(N=235)</th><th>Vonoprazan
(20 mg)
(N=52)</th><th>Lansoprazole
(30 mg)
(N=55)</th><th>Vonoprazan
(20 mg)
(N=192)</th><th>Lansoprazole
(30 mg)
(N=180)</th><th>Vonoprazan
(20 mg)
(N=207)</th><th>Lansoprazole
(30 mg)
(N=202)</th></tr><tr><td>TEAEs</td><td>93 (38.1)</td><td>86 (36.6)</td><td>9 (17.3)</td><td>8 (14.5)</td><td>84 (43.8)</td><td>78 (43.3)</td><td>46 (22.2)</td><td>45 (22.3)</td></tr><tr><td>Related (a)</td><td>36 (14.8)</td><td>27 (11.5)</td><td>5 (9.6)</td><td>4 (7.3)</td><td>31 (16.1)</td><td>23 (12.8)</td><td>14 (6.8)</td><td>12 (5.9)</td></tr><tr><td>Not related</td><td>57 (23.4)</td><td>59 (25.1)</td><td>4 (7.7)</td><td>4 (7.3)</td><td>53 (27.6)</td><td>55 (30.6)</td><td>32 (15.5)</td><td>33 (16.3)</td></tr><tr><td>Mild</td><td>76 (31.1)</td><td>71 (30.2)</td><td>7 (13.5)</td><td>7 (12.2)</td><td>69 (35.9)</td><td>64 (35.6)</td><td>44 (21.3)</td><td>40 (19.8)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>14 (5.7)</td><td>13 (5.5)</td><td>2 (3.8)</td><td>0</td><td>12 (6.3)</td><td>13 (7.2)</td><td>2 (1.0)</td><td>4 (2.0)</td></tr><tr><td>Severe</td><td>3 (1.2)</td><td>2 (0.9)</td><td>0</td><td>1 (1.8)</td><td>3 (1.6)</td><td>1 (0.6)</td><td>0</td><td>1 (0.5)</td></tr><tr><td>Leading to discontinuation</td><td>5 (2.0)</td><td>4 (1.7)</td><td>0</td><td>0</td><td>5 (2.6)</td><td>4 (2.2)</td><td>2 (1.0)</td><td>3 (1.5)</td></tr><tr><td>Related (b)</td><td>3 (1.2)</td><td>2 (0.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td><td>2 (1.1)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Not related</td><td>2 (0.8)</td><td>2 (0.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (1.0)</td><td>2 (1.1)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Corresponding to liver function abnormalities (b)</td><td>0</td><td>2 (0.9)</td><td>0</td><td>1 (1.8)</td><td>0</td><td>1 (0.6)</td><td>1 (0.5)</td><td>1 (0.5)</td></tr><tr><td>SAEs</td><td>3 (1.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td><td>3 (1.7)</td><td>0</td><td>3 (1.5)</td></tr><tr><td>Related (a)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Not related</td><td>3 (1.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td><td>3 (1.7)</td><td>0</td><td>3 (1.5)</td></tr><tr><td>Leading to discontinuation</td><td>2 (0.8)</td><td>1 (0.4)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (1.0)</td><td>1 (0.6)</td><td>0</td><td>2 (1.0)</td></tr><tr><td>Deaths</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>Source: CSR TAK-438_303 Table 15.3.1.1, Table 15.5.3.1.1 and Table 5.6.3.1.1; TAK-438-CCT-002 Table 15.1.3.1.1.
(a) An AE that followed a reasonable temporal sequence from administration of study drug (including the course after withdrawal of the drug), or for which possible involvement of the drug could be argued, although factors other than the drug, such as underlying diseases, complications, concomitant drugs and concurrent treatments, may also have been responsible.
(b) ALT or AST >3 ×ULN and total bilirubin >2 ×ULN.</td></tr>
</table>

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 보노프라잔은 위의 H+,K+-ATPase를 경쟁적으로 억제하여 위산 분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 기존의 프로톤펌프억제제들(Proton Pump Inhibitors, PPIs)과는 다른 기전을 지닌 위산분비억제제임

  - 기존 PPI에 비해 불필요한 활성화과정 없이 칼륨이온과 경쟁적으로 프로톤펌프를 억제하므로 빠르고 강력하게 위산분비를 억제할 수 있는 위산 관련 질환 치료제임.

약동학 및 약력학

- (위산분비억제작용)건강한 성인 남성에서 보노프라잔 10㎎ 또는 20㎎의 7일간 반복투여로 24시간 중에 위내 pH가 4 이상을 보이는 시간의 비율은 각각 63±9% 또는 83±17%임
- 건강한 성인 남성을 대상으로 20mg을 식전 및 식후 단회투여했을 때 이 약의 약물동태학적 파라미터는 아래 표와 같음. 건강한 성인 남성을 대상으로 10mg또는 20mg을 1일 7일간 반복 투여했을 때 투여 7일간의 보노프라잔의 $AUC_{\tau,ss}$ 및 C_{max}는 투여량의 증가에 수반하여 증가하고 이들의 증가 정도는 투여량비를 근소하게 웃돈다. 또한 보노프라잔의 혈중농도가 투여 3일째부터 7일째까지 일정하기 때문에 투여 3일째에 정상 상태에 도달했다고 고려된다. 나아가 보노프라잔의 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $T_{1/2}$에 대한 축적성 평가 결과에서 반복투여 시의 보노프라잔의 약물동태에 시간 의존성은 없다고 보여진다. 투여 7일째의 보노프라잔의 약물동태학적 파라미터는 아래 표와 같음

단회투여	공복상태	식후
t_{max}(h)	1.5 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)
C_{max}(ng/mL)	24.3±6.6	26.8±9.6
$t_{1/2}$(h)	7.7±1.0	7.7±1.2
AUC_{48}(h·ng/mL)	222.1±69/7	238.3±71.1

반복투여	10mg	20mg
t_{max}(h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C_{max}(ng/mL)	12.0±1.8	23.3±6.6
$t_{1/2}$(h)	7.0±1.6	6.1±1.2
$AUC_{\tau,ss}$(h·ng/mL)	79.5±16.1	151.6±40.3

- [^{14}C]보노프라잔을 0.1 ~ 10㎍/mL의 범위에서 사람 혈장에 첨가했을 때의 단백 결합률은 85.2 ~ 88.0%이다(in vitro).
- 보노프라잔은 주로 CYP3A4로 대사되고 일부는 CYP2B6, CYP2C19 및 CYP2D6으로 대사된다. 또한 황산전이효소 SULT2A1로도 대사된다(in vitro). 건강한 성인 남성을 대상으로 방사성 표지약물(보노프라잔으로서 15㎎)을 경구투여했을 때, 투여된 방사능의 98.5%가 투여 후 168시간까지 소변 및 대변 중에 배설된다. 이 중 67.4%가 소변으로, 31.1%가 대변으로 배설됨

간장애 환자 PK

- 간기능이 정상인 자 및 경증, 중등증 및 중증 간기능장애가 있는 환자를 대상으로 이 약 20㎎을 투여했을 때의 약물동태에 미치는 간기능장애의 영향을 확인하기 위하여 실시한 임상시험에서 이 약의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 경증, 중등증 및 중증 간기능장애가 있는 환자에서는 간기능 정상인 자와 비교해서 각각 1.2 ~ 2.6배 및 1.2 ~ 1.8배 높았음

신장애 환자 PK

- 신기능이 정상인 자, 경증, 중등증 및 중증 신기능장애가 있는 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자를 대상으로 이

약 20㎎을 투여했을 때의 약물동태에 미치는 신기능장애의 영향을 확인하기 위하여 실시한 임상시험에서 이 약의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 경증, 중등증 및 중증 신기능장애가 있는 환자에서는 신기능이 정상인 자와 비교해서 각각 1.3 ~ 2.4배 및 1.2 ~ 1.8배 높았으며, ESRD 환자에서의 AUC_{∞} 및 C_{max}는 신기능이 정상인 자와 비교해서 각각 1.3배 및 1.2배 높았음

- 위궤양, 역류성식도염 치료에 보노프라잔(TAK-438) 20mg, 저용량 아스피린 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지에 보노프라잔 10mg이 PPI 제제인 란소프라졸(AG-1749) 대비 통계적으로 비열등한 것으로 평가됨
- 십이지장궤양 적응증의 경우 치료적확증임상시험결과 임상시험계획서에서 사전에 계획된 주분석군인 FAS군에서 비열등성을 입증하지 못하였음. 다만, PPS 분석군에서는 보신티정의 십이지장궤양 치유율이 란소프라졸 대비 비열등하였음

- 일반적으로 비열등성 임상시험에서는 FAS 분석이 보수적이지 않을 수 있겠으나, 임상시험계획서에 사전에 기술된 분석으로부터 얻어진 결과만을 확증적인 결과로 간주하고 있음. 이에, 십이지장궤양에 대한 이 약 위산분비억제제(보노프라잔)의 유효성 여부에 대하여 중앙약사심의위원회의에 부의하였음

  *ICH E9 (1998), 의약품 임상시험 통계 가이드라인(2016, 식약처)

- 중앙약사심의위원회 회의결과(2019.01.31.) 위산분비억제제의 십이지장궤양에 대한 유효성에 대한 유효성 인정되지 않음

※중앙약사심의위원회 개최 : 소화계약품과-280(2019.01.24.), 소화계약품과-465(2019.02.15.)

-안건 : 위산분비억제제의 유효성(십이지장궤양)에 대한 자문)

-회의결과 : 위산분비억제제(보노프라잔)의 십이지장궤양에 대한 유효성 인정되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	신청품목	일본
효능 효과	● 위궤양, 십이지장궤양, 역류성 식도염, 저용량 아스피린 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 ● 헬리코박터필로리(Helicobacter pylori)의 제균 보조	○ 위궤양, 십이지장궤양, 역류성 식도염, 저용량 아스피린 투여 시의 위궤양 또는 십이지장궤양의 재발 억제, 비스테로이드성 항염증제 투여 시의 위궤양 또는 십이지장궤양의 재발 억제 ○ 하기의 헬리코박터 파일로리의 제균 보조 위궤양, 십이지장궤양, 위MALT림프종, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 조기 위암에 대한 내시경 치료 후 위, 헬리코박터 파일로리 감염 위염 <효능•효과에 관련한 사용상의 주의> 저용량 아스피린 투여 시의 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 억제의 경우 혈전•색전의 형성 억제를 위해 저용량 아스피린을 계속 투여하는 환자를 투여 대상으로 하며 투여 시작 시에는 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력을 확

		인할 것. 비스테로이드성 항염증제 투여 시의 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 억제의 경우 관절 류머티즘, 변형성 관절증 등의 동통관리 등을 위해 비스테로이드성 항염증제를 장기투여하고 있는 환자를 투여 대상으로 하며 투여 시작 시에는 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력을 확인할 것. 헬리코박터 파일로리의 제균 보조일 경우 (1) 진행기 위MALT림프종에 대한 헬리코박터 파일로리 제균치료의 유효성은 확립되지 않았다. (2) 특발성 혈소판 감소성 자반증에 대해서는 가이드라인 등을 참조하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 적절하다고 판단되는 증례에만 제균치료를 실시할 것. (3) 조기 위암에 대한 내시경 치료 후 위 이외에는 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 의한 위암의 발증 억제에 대한 유효성은 확립되지 않았다. (4) 헬리코박터 파일로리 감염 위염에 이용할 때에는 헬리코박터 파일로리가 양성이라는 것 및 내시경 검사로 헬리코박터 파일로리 감염 위염이라는 것을 확인할 것.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	신청품목	기허가품목(란소프라졸)
효능 효과	● 위궤양, 십이지장궤양, 역류성 식도염, 저용량 아스피린 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 ● 헬리코박터필로리(Helicobacter pylori)의 제균 보조	1. 활동성 십이지장궤양의 단기치료 2. 활동성 양성 위궤양의 단기치료 3. 십이지장궤양 재발방지를 위한 헬리코박터필로리의 박멸 4. 십이지장궤양의 치료후 유지요법 5. 비스테로이드소염진통제 유발성 위궤양의 치료 6. 비스테로이드소염진통제 유발성 위궤양의 발생위험 감소 7. 위식도 역류질환 관련 증상의 단기치료 8. 미란성 역류식도염의 단기치료 9. 미란성 역류식도염의 치료후 유지요법 10. 졸링거 엘리슨 증후군을 포함한 병리학적 과분비 상태

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2019.03.29.
제품명	보신티정10밀리그램 (보노프라잔푸마르산염), 보신티정20밀리그램 (보노프라잔푸마르산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	TPK_Vonoprazan _RMP v1.0
주성분 및 함량	보신티정20밀리그램 : 이 약 1정(229.115mg) 중 보노프라잔푸마르산염 26.72mg (보노프라잔으로서20mg) 보신티정10밀리그램 : 이 약 1정(114.5975mg) 중 보노프라잔푸마르산염 13.36mg (보노프라잔으로서10mg)		
효능·효과	● 위궤양, 십이지장궤양, 역류성 식도염, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
▪ 간독성	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
▪ 위장 pH의 증가로 인한 약물 상호작용 ▪ 골절 ▪ Clostridium difficile 장 감염 ▪ 가스트린 혈청레벨 증가로 인한 위 신경내분비 종양	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	첨부문서

3. 중요한 부족정보		
▪ 없음	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	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)