# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2015.06.23. | 접수번호 | 20150108037 |
| 신청구분 | | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 한국다케다제약(주) | | |
| 제 품 명 | | 텍타정40밀리그램(판토프라졸헤미마그네슘수화물) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | | 판토프라졸헤미마그네슘수화물 | | |
| 제조/수입 품목 | | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 이 약 1정(179.67mg) 중<br>판토프라졸헤미마그네슘수화물 43.04밀리그램(판토프라졸로서 40.00mg) | | |
| 신청사항 | 효능효과 | - 헬리코박터필로리에 감염된 위·십이지장궤양의 재발 방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 십이지장궤양<br>- 위궤양<br>- 중등도 ~ 중증의 역류성 식도염<br>- 졸링거엘리슨증후군 및 기타 병리학적 위산 과분비 상태 | | |
| | 용법용량 | 1. 헬리코박터필로리에 감염된 위십이지장궤양의 재발방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 통상, 성인은 다음 항생제와 병용하여 판토프라졸로서 1회 40 mg을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고 1주간 투여한다.<br>(1) 아목시실린 1회 1,000 mg과 클래리트로마이신 1회 500 mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>(2) 메트로니다졸 1회 500 mg과 클래리트로마이신 1회 500 mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>(3) 아목시실린 1회 1,000 mg과 메트로니다졸 1회 500 mg을 1일 2회, 1주간 복용한다.<br>- (2),(3)의 메트로니다졸 사용요법은 1의 요법이 부적당한 경우에만 사용한다.<br>- 궤양의 치유를 확실히 하기 위해 판토프라졸로 추가의 치료가 지시된다면 십이지장궤양과 위궤양에 대해 아래의 용법에 따른 투여량추 | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | 천이 고려되어야 한다.<br>- 병용 요법이 필요하지 않은 경우(예, 헬리코박터필로리 감염에 음성) 아래의 용법에 따른 판토프라졸의 단독요법을 실시한다.<br><br>2. 위궤양 및 역류성식도염<br>- 통상, 성인 판토프라졸로서 1일 1회 40 mg을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 4주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 4주 복용후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 4주 더 복용한다.<br>- 특별히 다른 치료법에 반응이 없었을 경우 용량을 두배로 증량(판토프라졸로서 1일 80 mg)할 수 있다.<br><br>3. 십이지장궤양<br>- 통상 성인 판토프라졸로서 1일 1회 40 mg을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 2주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 2주 복용후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 2주 더 복용한다.<br>- 특별히 다른 치료법에 반응이 없었을 경우 용량을 두배로 증량(판토프라졸로서 1일 80 mg)할 수 있다.<br><br>4. 졸링거엘리슨증후군 및 기타 병리학적 위산 과분비 상태<br>- 초회용량으로 1일 판토프라졸로서 80 mg으로 시작한 다음, 위산분비 측정값에 따라 증량하거나 줄일 수 있다.<br>- 80 mg 이상 용량에 대해서는 1일 2회에 나누어 복용한다.<br>- 일시적으로 160 mg이상으로 증량하는 것은 가능하나 적당량의 산을 조정할 수 있을 정도로만 적용되어야 한다.<br>- 치료기간은 제한적이지 않지만 임상적 필요에 따라 변경되어져야 한다.<br><br>○ 중증의 간장애(liver impairment)환자에게는 용량을 감소시켜 판토프라졸로서 격일마다 1회 40 mg씩 복용한다.<br>○ 고령자 또는 신기능장애가 있는 환자는 판토프라졸로서 1일 40 mg |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 을 초과하지 않도록 한다. 고령자의 경우에는 예외적으로 위의 항생제 병용요법으로 이 약으로서 1회 40 mg을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고, 1주간 복용할 수 있다.<br>○ 중등도 ~ 중증의 간/신기능장애 환자의 경우에 항생제 병용요법을 사용해서는 안 된다. 이 병용요법에 대한 유효성, 안전성에 대한 자료가 충분하지 않다 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2016.11.25. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - 캐나다 허가(TECTA, 2006.03.15 허가) | | |
| 허가부서 | | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 유상아, 최승진, 최영주 |
| 심사부서 | | 소화계약품과 | 심사담당자 | (안유) 김민정, 오우용, 김은정<br>(기시) 박정현, 김영림, 김은정 |
| GMP* 평가부서 | | 의약품품질과 | GMP 담당자 | 이혜민, 서진주, 우선욱, 김명호 |

* 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**

| |
|---|
| - 헬리코박터필로리에 감염된 위・십이지장궤양의 재발 방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 십이지장궤양<br>- 위궤양<br>- 중등도 ~ 중증의 역류성 식도염<br>- 졸링거엘리슨증후군 및 기타 병리학적 위산 과분비 상태 |

○ **용법·용량**

| |
|---|
| (1) 위궤양<br>통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침에 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다. 대부분 2주 이내에 치유될 수 있으나, 처음 2주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 2주 더 복용한다.<br><br>(2) 십이지장궤양<br>통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침에 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다. 대부분 2주 이내에 치유될 수 있으나, 처음 2주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 2주 더 복용한다.<br><br>(3) 헬리코박터 파이로리에 감염된 십이지장궤양<br>통상, 성인은 다음 항생제와 병용하여 이 약 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 1일 2회(아침 및 저녁) 씹거나 부수지 말고 1주간 복용한다.<br>1. 메트로니다졸 1회 500mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용<br>2. 아목시실린 1회 1000mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용<br><br>(4) 위식도 역류 증상 (산역류, 가슴쓰림 등)<br>통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침에 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다. 4주까지 복용할 수 있으며, 4주 동안 의미 있는 증상 개선이 나타나지 않는 경우 추가 조사가 필요하다. |

(5) 역류성 식도염
통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침에 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다. 대부분 4주 이내에 치유될 수 있으나, 처음 4주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 4주 더 복용한다.
위식도 역류 증상 치유 환자 중 역류성 식도염의 재발 방지 목적으로 통상의 유지요법 이상의 요법을 필요로 하는 환자는 1일 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 아침에 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.

- 이 약의 복용을 잊은 경우, 다음번 복용시간에 가깝지 않은 이상 가능한 한 빨리 1정을 복용한다. 한 번에 2정을 복용하지 않도록 한다.
- 이 약은 장용성 정제로서, 씹거나 부수지 말고 물과 함께, 식사와 관계없이 아침에 복용하도록 한다.

## ○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 1) 항생제 병용요법의 경우 중등도 ~ 중증의 간/신기능 장애자(안전성 유효성에 대한 임상경험이 없음)
 2) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자 또는 병용요법의 약에 과민반응의 병력이 있는 환자
 3) 페니실린계 항생제에 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 아목시실린과 병용요법시)
 4) 마크로라이드계 항생제 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함.)
 5) 테르페나딘, 시사프리드, 피모지드, 아스테미졸을 투여 받고 있는 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함) (상호작용항 참조)
 6) 아타자나비르를 투여중인 환자(상호작용항 참조)
 7) 임신 1기인 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 8) 수유부

2. 이상반응
 <판토프라졸 나트륨>
 1) 기관계별 이상반응

| 발현빈도 / 기관계 | 자주<br>1 % ~ 10 % 미만 | 때때로<br>0.1 % ~ 1 % 미만 | 드물게<br>0.01 % ~ 0.1 % 미만 | 매우 드물게<br>0.01 % 미만<br>또는 단독보고 |
|---|---|---|---|---|
| 위장관계 | 상복부통, 변비, 고창(복부 팽만감),설사 | 구역/구토, 트림, 입안건조 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 전신계 | | 피로, 무력증, 권태 | 부종(투약중단시 사라짐),체온상승(투약중단시 사라짐) | 발열 |
| 간담즙계 | | 간효소치(아미노전달효소, γ-GTP) 상승 | 빌리루빈 상승, 간부전을 동반하거나 동반하지 않는 황달을 유발시키는 심각한 간세포성 손상 | |
| 면역계 | | | 아나필락시스 쇼크를 포함하는아나필락시스반응 | |
| 근골격계, 결합조직계 | | | 관절통, 근육통(투약중단시 사라짐) | 횡문근융해<br>뼈골절 |
| 신경계 | 두통 | 어지럼, 시력장애(시야 흐림) | 미각이상 | |
| 정신계 | 불면 | 수면장애 | 우울증(투약중단시 사라짐), 환각, 착란 방향감장애 | |
| 신장및 요로계 | | | 간질신장염 | |
| 피부 및 피하조직계 | | 가려움증이나 피부발적과 같은 알레르기반응 | 두드러기, 혈관부종, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 다형성홍반, 독성 표피괴사용해(리엘증후군)과 같은 심각한 피부 증상, 광감수성 | |
| 내분비계 | | | 고혈당증 | |
| 혈액 및 임파계 | | | 무과립구증 | 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증 |
| 생식기계 | | | 여성형유방 | |
| 대사 및 영양계 | | | 고지혈증과 지질증가(트리글리세라이드,콜레스테롤), 체중변화 | 저나트륨혈증, 저마그네슘혈, CK(creatinine kinase) 상승 |

2) 이 약과의 인과관계에 상관없이 1 %이상에서 추가로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 불안, 관절통, 무기력증, 요통, 기관지염, 흉통, 기침증가, 소화불량, 호흡곤란, 독감증상(flu syndrome), 위장염, 위장장애, 고지혈증, 긴장과도, 감염, 편두통, 경부통, 통증, 인두염, 직장장애, 비염, AST 상승, 부비동염, 상기도감염, 빈뇨, 요로감염

3) 이 약과의 인과관계는 명확하지 않으나, 이 약 투여 후 1 % 미만에서 추가로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 종기, 알레르기반응, 오한, 피낭, 안면부종, 일반적인 부종, 열감, 탈장, 임상실험 실검사이상, 권태감, 모닐리아증, 종양, 불특이성 약물반응
- 심혈관계 : 심전도이상, 협심증, 부정맥, 심방세동, 관상동맥질환, 흉통, 울혈성심부전, 출혈, 고혈압, 저혈압, 심근경색, 심근허혈, 심계항진, 망막혈관질환, 실신, 빈맥, 정맥염, 혈전증, 혈관확장
- 소화기계 : 식욕감퇴, 아프타성 구내염, 대장염, 십이지장염, 연하장애, 장염, 식도출혈, 식도염, 위십이지장 종양, 위십이지장 출혈, 위십이지장 모닐리아증, 치은염, 구취, 토혈, 식욕증가, 흑색변, 구내궤양, 구내 모닐리아증, 치주농양, 치주염, 직장출혈, 위궤양, 배변이상, 혀의 변색, 궤양성 대장염
- 내분비계 : 당뇨, 갑상선종
- 간 및 담도계 : 담낭통, 고빌리루빈증, 담낭염, 담석증, 황달, 간염, ALP 상승
- 혈액계 : 빈혈, 반상출혈, 호산구증가증, 철결핍성빈혈, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 대사 및 영양계 : 탈수, 통풍, 갈증, 체중증가, 체중감소
- 근골격계 : 관절염, 골질환, 관절질환, 다리경련, 활액낭염, 건초염
- 신경계 : Abnormal dream, 혼돈, 경련, 입마름, 구어장애, 환각, 활동과다, 성욕감퇴, 초조, 신경통, 신경염, 신경장애, 이상감각, 반사작용감소, 수면장애, 졸림, 이상지각, 진전
- 호흡기계 : 천식, 코피, 딸꾹질, 후두염, 호흡장애, 폐렴, 목소리변형
- 피부/부속기계 : 여드름, 탈모증, 접촉성피부염, 습진, 균성피부염, 출혈, 단순포진, 대상포진, 태선모양피부염, 반구진성 발진, 피부질환, 피부궤양, 발한
- 특수감각 : 약시, 백내장, 난청, 복시증, 이통, 마비, 녹내장, 외이도염, 미각이상, 이명
- 비뇨기계 : 알부민뇨, 귀두염, 유방통, 방광염, 월경불순, 배뇨장애, 부고환염, 혈뇨, 발기부전, 신장결석, 신장통, 야뇨증, 전립선장애, 신우신장염, 음낭부종, 요도통, 요도질환, 비뇨이상, 질염

<판토프라졸 마그네슘>

4) 역류성 식도질환 환자를 대상으로 이 약(판토프라졸 마그네슘)과 판토프라졸 나트륨 제제 간의 임상시험을 실시하여 발생한 이상반응(0.1% 이상)은 다음과 같다.

| **이상반응** | | **판토프라졸 마그네슘** (N=322) (Ns)(%) | **판토프라졸 나트륨** (N=314) (Ns)(%) |
|---|---|---|---|
| 감염 | 급성 기관지염 (NOS) | 0 | 2 (0.64) |
| 소화기계 | 설사 (NOS) | 2 (0.62) | 1 (0.32) |
| | 구토 (NOS) | 1 (0.31) | 2 (0.64) |
| | 복통 (NOS) | 2 (0.62) | 0 |
| | 오심 | 1 (0.31) | 1 (0.32) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | 소장 게실염 | 1 (0.31) | 1 (0.32) |
| | 위장관 감염 (NOS) | 1 (0.31) | 1 (0.32) |
| 근골격계 | 등 통증 | 3 (0.93) | 2 (0.64) |
| | 좌골신경통 | 1 (0.31) | 1 (0.32) |
| 신경계 | 현기증 | 2 (0.62) | 0 |
| | 두통 | 1 (0.62) | 1 (0.32) |
| | 상완신경총 병변 | 2 (0.62) | 0 |
| 심혈관계 | 협심증 | 1 (0.31) | 1 (0.32) |
| 진단검사 | 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가 | 4 (1.24) | 4 (1.27) |
| | 혈중 크레아틴 포스포키나제 MB 증가 | 3 (0.93) | 2 (0.64) |
| | 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 증가 | 0 | 2 (0.64) |
| | 백혈구증가 | 1 (0.31) | 1 (0.32) |
| 대사 및 영양계 | 고칼륨혈증 | 3 (0.93) | 2 (0.64) |
| | 혈중칼륨 증가 | 0 | 5 (1.59) |
| 혈관계 | 고혈압 (NOS) | 6 (1.86) | 1 (0.32) |
| | 혈압 증가 | 5 (1.55) | 2 (0.64) |

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

5) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

<판토프라졸 나트륨>

- 감염

빈도 불명 : 클로스트리듐 디피실레성 설사

- 대사 및 영양계

빈도 불명 : 저마그네슘혈증

3. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.
2) 이 약으로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.
3) 중증의 간장애환자에 대하여 투약하는 경우 투약은 판토프라졸 40 mg을 이틀에 한번 하는 것으로 하고, 투약기간중 간효소치를 정기적으로 관찰하고 만일, 수치가 높아진 경우에는 투약을 중지한다.
4) 역류성 식도염은 내시경으로 확인되어야 한다.
5) 이 약은 신경성 위질환 같은 경미한 위통증 및 장통증에는 사용하지 않는다.
6) 졸링거-엘리슨증후군(ZES) 또는 병적인 위산과다 환자에게 장기간 투여시 저염산증 또

는 무위산증에 의해 비타민 B12(cyanocobalamin) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.

7) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법으로 이 약과 같이 투여하는 항균제의 사용설명서를 참조해야 한다.

8) 일부 해외 역학연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료가 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

9) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

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

11) 적절한 치료 후에도 증상이 지속되는 경우에는 추가적인 조사가 고려되어야 한다.

12) 어지럼이나 시력장애같은 이상반응이 나타날 수 있으며 그러한 경우 반응하는 능력이 떨어질수 있다.

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

14) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다.

4. 상호작용

1) 이 약물은 생체이용률이 pH에 의하여 변하는 약물(예, 케토코나졸, 암피실린에스테르, 철분제제)의 흡수를 감소 또는 증가시킬 수 있다.

2) 이 약물은 CYP-450 효소계를 통해 간에서 대사되므로, 간에서 CYP-450 효소계를 거쳐 대사하는 다른 약물과의 상호작용에 주의하여야 한다. 그러나 다음과 같은 약물과의

유의할 만한 임상적 상호작용은 없었다. : 디아제팜, 와르파린, 테오필린, 페니토인, 디곡신, 안티피린, 니페디핀, 페노프로쿠몬, 디클로페낙, 카르바마제핀, 카페인, 에탄올, 글리벤클라미드, 메토프롤롤, 경구용 피임제, 제산제, 나프록센, 피록시캄

3) 임상적 약동학 자료에서 펜프로코우몬이나 와르파린의 병용투여시의 상호작용은 없었으나, 시판 후 조사 기간 동안 INR(International Normalized Ratio)수치에 변화를 보인 몇몇의 사례가 있었다. 프로트롬빈시간/INR의 증가는 비정상적 출혈, 심지어 사망까지 초래할 수 있다. 그러므로 쿠마린계 항응고제를 복용하고 있는 환자에서 이 약의 사용을 개시 혹은 종료시점 이후, 혹은 비정기적으로 프로트롬빈시간/INR 을 모니터링 할 것을 권장한다.

4) 건강한 지원자에게 오메프라졸(40 mg 1일 1회 투여)과 아타자나비르 300 mg/리토나비르 100 mg을 병용투여 했을 때 아타자나비르의 노출이 감소했으며(AUC, Cmax, Cmin 이 약 75 % 감소), 혹은 란소프라졸(60 mg, 일회용량)과 아타자나비르 400 mg을 병용투여 했을 때 아타자나비르의 생체이용율이 상당량 감소했다. 아타자나비르의 흡수는 pH에 의하여 변한다. 그러므로 판토프라졸을 포함하는 프로톤펌프억제제들은 아타자나비르 및 넬피나비르와 병용투여할 수 없다. 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)와 병용투여시 이 두 약물(아타나자비르, 넬피나비르)의 혈장농도가 감소하며 그 결과로 치료효과의 손실과 약물내성이 나타날 수 있다.

5) 건강한 지원자에게 이 약과 클로피도그렐을 병용투여시 클로피도그렐활성대사체나 클로피도그렐에 의해 유도된 혈소판억제작용에 대한 노출에 대해 임상적으로 중요한 영향은 없다.

6) 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)를 투여중인 환자에서 tetrahydrocannabinol(THC)에 대한 소변선별검사에서 위양성판정이 있었다. 양성결과를 증명하기 위한 확실한 대체 방법이 고려되어야 할 것이다.

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

8) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제병용요법 : 클래리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피모지드와 병용 투여시 심부정맥(QT연장, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes포함 )이 나타나고 이는 클래리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간대사가 방해를 받기 때문인 것으로 외국의 시판후 조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.

5. 임부 및 수유부에의 투여

1) 판토프라졸은 랫트 암컷을 이용한 수태능 및 일반생식독성 시험의 고용량(450

mg/kg/day)에서 분만지연 및 출생자의 사망율 증가와 성장지연이 나타났으며 주산, 수유기 시험의 10 mg/kg/day이상 투여군에서 출생자의 출생후 체중감소가 나타났으므로 임신초기 3개월간은 투여하지 않으며 그 외 기간에도 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 동물 생식연구에서는 5 mg/kg이상의 용량에서 약한 태자독성의 증상이 관찰되었다.

3) 판토프라졸은 동물실험에서 유즙으로 분비되었으며 사람에게서 모유로 이행된다고 보고되었다. 따라서 수유중인 여성에게 투여하지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

18세 이하의 청소년 및 소아에 투여경험이 충분하지 않다.

7. 과량투여시의 처치

인체를 대상으로 한 과량투여시의 증상에 대하여는 알려진 바가 없으나 판토프라졸 240 mg을 2분간 정맥주사 하여도 이상반응은 없었다. 과량투여로 인하여 중독증상이 나타나는 경우에는 대증요법을 실시한다.

8. 적용상의 주의사항

이 약을 복용할 때는 씹거나 부수지 말고 그대로 복용한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 기타

실험동물 랫트를 이용한 발암성실험(2년)에서 이 약에 기인한 위종양, 간세포선종 및 암종(50 mg/kg/day이상), 갑상선여포성 세포종양(200 mg/kg/day)병변이 관찰되었다.

○ **저장방법 및 사용기간**

| |
|---|
| 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월 |

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

**1.5 개량신약 지정 여부** (해당하는 경우)

○ 해당없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과** (해당하는 경우)

○ 해당없음

**1.7 사전검토** (해당하는 경우)

○ 해당없음

**1.8 검토이력**

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2015.06.23. | 2012.09.28. | 2012.09.28. | | |
| 보완요청 일자 | | 2012.12.04. | 2012.12.04. | 2016.03.24. | |
| 보완접수 일자 | | 2013.05.24. | 2013.05.24. | 2016.10.07. | |
| 최종처리 일자 | 2016.11.25. | | | | |

**<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

[별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

## [심사자 종합의견]

- 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제28조제5항에 의거하여 검토한 결과 시정적합
  - 새로운 염변경(Na → Mg)으로 신청한 의약품(의약품으로서 자주 사용되는 염에 해당)
  - 역류성 식도염 환자를 대상으로 3상 시험을 실시
    → 임상시험성적에 관한 자료로 제7조제1항제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음함
    → 대조약인 판토록정과 동일한 효능효과, 용법용량를 기재함

## [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 텍타정40밀리그램(판토프라졸헤미마그네슘수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 소화성궤양용제 (232)
- 약리작용 기전 : 프로톤펌프억제제

## 1.2. 기원 및 개발경위

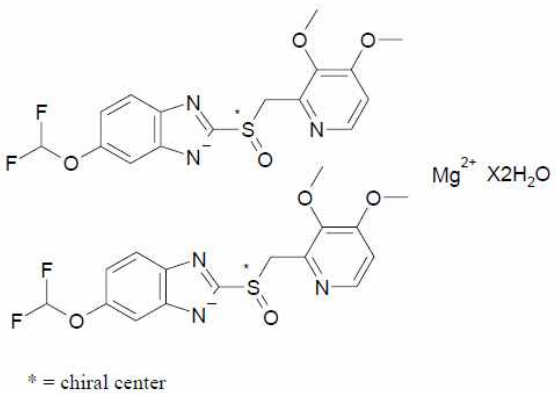
- 판토프라졸 헤미마그네슘 모노히드레이트(Pantoprazole Magnesium Dehydrate, Pantoprazole -Mg) 정제는 프로톤 펌프 억제제(PPI) 중 하나인 판토프라졸나트륨세스키디히드레이트(Pantoprazole-Na)를 새로운 염으로 개발.
- 판토프라졸 헤미마그네슘 모노히드레이트는 위벽세포를 통해 위산 분비를 담당하는 H+, K+-ATPase 효소를 억제함.
- 캐나다허가(2006.03.15) : 품목명- TECTA®

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

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Bis-[5-(difluoromethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazolide] magnesium dihydrate
- 일반명 : 판토프라졸헤미마그네슘수화물
- 분자식 : $C_{32}H_{32}F_4MgN_6O_{10}S_2$ (MW 825.08)
- 구조식 :




### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 판토프라졸헤미마그네슘수화물 : 별규

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 ) |

| |
|---|
| ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

.

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 병포장(HDPE) | 적합 |
| | | 블리스터포장(PP/COC/PP-AL) | |
| | 30℃/65% RH | 병포장(HDPE) | 적합 |
| | | 블리스터포장(PP/COC/PP-AL) | |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | 병포장(HDPE) | 적합 |
| | | 블리스터포장(PP/COC/PP-AL) | |
| 가혹시험 | 1,200,000 lux | 직접노출 | 적합 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월로 인정

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 여부 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | | 마우스 NMRI (암컷 5) | 경구 | 단회 (7일관찰) | 0, 100, 300, 1000 mg/kg | - |
| | | 랫드SD (암컷 5) | 경구 | 단회 (7일관찰) | 0, 100, 300, 1000 mg/kg | - |
| | 약력학시험 | 랫드 (Ghosh-Schild) | 십이이장내 IV | 단회 | 0.038, 0.115, 0.230, 0.383, 1.150 mg/kg (마그네슘/ 나트륨) | - |
| | 동태시험 | 비글 (수컷 8/9) | 경구 | 단회 | 2, 4 mg/kg (마그네슘/ 나트륨) | - |
| 반복투여 독성시험 | 독성/독성동태 | 랫드(Wistar) (암,수 10마리) | 경구위관 | 4주 | 0, 50, 200 mg/kg (마그네슘/ 나트륨) | Y |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 의약품등의품목허가・신고・심사규정 제28조제5항에 의해 실시가 무의미함
  - 단회독성(설치류, 비설치류)시험결과 Na염과 Mg염 사이에 유의한 차이가 없었음
  - 생물학적동등성시험에서 AUC는 동등하였음.
  - 임상시험(3상) 결과 두 염간의 유의적인 차이가 관찰되지 않았음

# 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 약리작용시험 개요

## 5.2. 효력시험

(1) 항분비 작용 및 작용시간

| 시험 항목 | 시험계 | 동물종, 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
|---|---|---|---|---|---|
| | pentagastrin으로 위산 분비 자극 후 | Rat SD (암컷6) 경구 | 1회 7일(1일 1회) | 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0 umol/kg(0.038, 0.115, 0.230, 0.383, 1.150 mg/kg) , 마그네슘염/ 나트륨염 | - 0.1~3.0 umol/kg의 범위에서 위산 분비는 용량의존적으로 저해함<br>- 나트륨염과 마그네슘염간의 차이는 없었음<br>- ED50은 표1 |

[표1]

| 약물 | 용량++) i.d. μmol/kg | N | 펜타가스트린으로 자극된 위산 분비의 억제+) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 최대 | | 3.5 시간 이상 평균 | |
| | | | % | ED50++) | % | ED50++) |

| | | | | µmol/kg ≙mg/kg | | µmol/kg ≙mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BYK79286 | 0.1 | 6 | 14 * | 0.41 | 8 * | 0.67 |
| | 0.3 | 6 | 39 * | (0.34 - 0.49) | 24 * | (0.57 - 0.78) |
| | 0.6 | 6 | 60 * | ≙ | 45 * | ≙ |
| | 1.0 | 6 | 79 * | 0.157 | 66 * | 0.257 |
| | 3.0 | 6 | 100 * | (0.130-0.188) | 87 * | (0.219-0.299) |
| 판토프라졸 나트륨 세스키히드레이트 | 0.1 | 6 | 14 * | 0.40 | 9 ns | 0.66 |
| | 0.3 | 6 | 38 * | (0.36 - 0.45) | 24 * | (0.57 - 0.77) |
| | 0.6 | 6 | 63 * | ≙ | 45 * | ≙ |
| | 1.0 | 6 | 80 * | 0.153 | 67 * | 0.253 |
| | 3.0 | 6 | 99 * | (0.138 - 0.173) | 87 * | (0.219 - 0.295) |

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

| 동물종, 계통, 암수, 군당수 | 적용경로 | 투여량(mg/kg) or 적용농도(mole) | 시험결과 | GLP 여부 | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|
| mouse NMRI (암컷 5) | 경구 | 107.6, 322.8, 1076 mg/kg | - 1000mg/kg까지 투여했을 때 행동이나 체중변화 발생하지 않음<br>- 경구투여 치사량은 1000mg/kg이상으로 판단 | - | - |
| Rat SD (암컷5) | 경구 | 107.6, 322.8, 1076 mg/kg | - 1000mg/kg까지 투여했을 때 행동이나 체중변화 발생하지 않음<br>- 경구투여 치사량은 1000mg/kg이상으로 판단 | - | - |

## 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수

| 동물종, 계통, 암수, 군당수 | 적용경로 | 투여량(mg/kg) or 적용농도(mole) | 시험결과 | GLP 여부 | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|
| Beagle dog (수컷 9) | 경구 | 20, 40mg(Mg)<br>40 mg(Na) | - 항목: AUC, Cmax, Tmax, t1/2<br>- 20/40mg pantoprazole-Mg VS 40mg pantoprazole-Na AUC 비는 77%/86%<br>- Cmax는 68%/62%<br>- Tmax의 차이는 뚜렷하지 않음<br>- T1/2는 마그네슘염이 대략 15%~23% 길었음 | - | - 독성동태시험과 동일함<br>- 제형 uncoated tablets |

[시험결과]

| kinetic characteristic | | 40 mg Na-salt tablet cores batch 121040 | 40 mg Mg-salt tablet cores batch AE22 | ratio of geometric means / $F_{rel}$ [2] (Test 1/ Ref.) | 20 mg Mg-salt tablet cores batch AE24 | ratio of geometric means / $F_{rel}$ [2] (Test 2/ Ref.) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Reference | Test 1 | | Test 2 | |
| **AUC** (mg/lxh) | N=9 | 5.28 | 4.55 | **86.2%** | ----- | ----- |
| | N=8 | 5.07 | ----- | ----- | 1.95 | **76.9%** |
| **$C_{max}$** (mg/l) | N=9 | 5.33 | 3.30 | **61.8%** | ----- | ----- |
| | N=8 | 5.03 | ----- | ----- | 1.70 | **67.6%** |
| **$t_{max}$** [1] (h) | | 0.50 | 0.50 | ---- | 0.50 | ---- |
| **$t_{1/2}$** (h) | N=9 | 0.52 | 0.64 | **123.1%** | ----- | ----- |
| | N=8 | 0.52 | ----- | ----- | 0.60 | **115.4%** |

[1] $t_{max}$: median (min/max)
[2] $F_{rel}$: relative bioavailability, ratios of geometric means*100 after dose normalization for AUC and $C_{max}$

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 적합

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 임상자료 3건, 3상 임상자료 2건

### 6.3. 생물약제학시험

### 6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험<br>(번호/<br>저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자<br>(선정기준)</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">§ Clinical Pharmacology</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1상</td><td></td><td>PK<br>이중맹검<br>이중위약<br>무작위배정</td><td>건강한 피험자<br>40명</td><td>Pantoprazole Mg/<br>Pantoprazole Na<br>40mg</td><td>단회투여</td><td>공복 후 투약<br>휴약기간7일</td><td>AUC<br>Cmax</td><td>AUC 동등<br>Cmax 비동등</td></tr>
<tr><td colspan="8">
Pharmacokinetic Parameters
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="3">Test (Pantoprazole Mg (A))</th><th rowspan="2">CV (%)</th><th colspan="3">Reference (Pantoloc (B))</th><th rowspan="2">CV (%)</th></tr>
<tr><th>Mean</th><th>±</th><th>SD</th><th>Mean</th><th>±</th><th>SD</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-t}$ (mg·h/L)</td><td>3.79</td><td>±</td><td>4.13</td><td>108.90</td><td>3.75</td><td>±</td><td>3.25</td><td>86.61</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-inf}$ (mg·h/L)</td><td>3.90</td><td>±</td><td>4.35</td><td>111.64</td><td>3.88</td><td>±</td><td>3.58</td><td>92.21</td></tr>
<tr><td>$AUC_{t/inf}$ (%)</td><td>97.63</td><td>±</td><td>1.67</td><td>1.71</td><td>97.65</td><td>±</td><td>1.57</td><td>1.61</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-x}$ (mg·h/L)</td><td>3.65</td><td>±</td><td>3.26</td><td>89.28</td><td>3.67</td><td>±</td><td>2.68</td><td>72.91</td></tr>
<tr><td>$C_{max}$ (mg/L)</td><td>1.26745</td><td>±</td><td>0.67467</td><td>53.23</td><td>1.94265</td><td>±</td><td>0.70427</td><td>36.25</td></tr>
<tr><td>$AUC_{x/inf}$ (%)</td><td>98.06</td><td>±</td><td>4.71</td><td>4.80</td><td>98.29</td><td>±</td><td>4.40</td><td>4.48</td></tr>
<tr><td>$T_{max}$ (h)</td><td>2.64</td><td>±</td><td>1.07</td><td>40.73</td><td>3.07</td><td>±</td><td>1.38</td><td>44.99</td></tr>
<tr><td>$K_{el}$ ($h^{-1}$)</td><td>0.6386</td><td>±</td><td>0.1807</td><td>28.30</td><td>0.7037</td><td>±</td><td>0.2145</td><td>30.48</td></tr>
<tr><td>$T_{½ el}$ (h)</td><td>1.26</td><td>±</td><td>0.80</td><td>63.17</td><td>1.21</td><td>±</td><td>1.17</td><td>96.13</td></tr>
</table>
Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc (B) - Uncorrected
<table>
<tr><th></th><th>$AUC_{0-t}$</th><th>$AUC_{0-inf}$</th><th>$C_{max}$</th></tr>
<tr><td>Ratio[1]</td><td>93.25%</td><td>93.30%</td><td>61.48%</td></tr>
<tr><td>90 % Geometric C.I.[2]</td><td>86.17 % to 100.92 %</td><td>86.45 % to 100.69 %</td><td>53.89 % to 70.14 %</td></tr>
<tr><td>Intra-Subject CV</td><td>20.59 %</td><td>19.85 %</td><td>34.97 %</td></tr>
</table>
Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc (B) - Potency Corrected
<table>
<tr><th></th><th>$AUC_{0-t}$</th><th>$AUC_{0-inf}$</th><th>$C_{max}$</th></tr>
<tr><td>Ratio[1]</td><td>99.07%</td><td>99.11%</td><td>65.32%</td></tr>
<tr><td>90 % Geometric C.I.[2]</td><td>91.54 % to 107.21 %</td><td>91.84 % to 106.96 %</td><td>57.25 % to 74.51 %</td></tr>
</table>
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: $e^{(\text{Pantoprazole Mg (A) - Pantoloc Na (B)})} \times 100$<br>
[2] 90% Geometric Confidence Interval using ln-transformed data
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>01309</td><td>PK<br>이중맹검<br>이중위약<br>무작위</td><td>건강한 피험자<br>52명</td><td>Pantoprazole Mg/<br>Pantoprazole Na<br>40mg</td><td>단회투여</td><td>식이 후 투약<br>휴약기간7일</td><td>AUC<br>Cmax</td><td>AUC 동등<br>Cmax 비동등,</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | BY1023/CP-071 | **Pharmacokinetic Parameters**<br>Test (Pantoprazole Mg (A))* / Reference (Pantoloc (B))**<br>Parameters: Mean ± SD CV (%) / Mean ± SD CV (%)<br>$AUC_{0-t}$ (mg·h/L): 2.86 ± 1.40 48.90 / 3.20 ± 1.40 43.82<br>$AUC_{0-inf}$ (mg·h/L): 2.93 ± 1.40 47.80 / 3.25 ± 1.42 43.70<br>$AUC_{t/inf}$ (%): 97.17 ± 4.92 5.06 / 98.39 ± 0.99 1.01<br>$AUC_{0-x}$ (mg·h/L): 2.72 ± 1.39 51.03 / 3.13 ± 1.35 43.26<br>$C_{max}$ (mg/L): 1.38151 ± 0.67680 48.99 / 1.95938 ± 0.67449 34.42<br>$AUC_{x/inf}$ (%): 92.49 ± 17.60 19.03 / 96.94 ± 7.70 7.94<br>$T_{max}$ (h): 6.29 ± 2.34 37.20 / 6.20 ± 1.75 28.16<br>$K_{el}$ ($h^{-1}$): 0.7352 ± 0.2403 32.69 / 0.8310 ± 0.2106 25.35<br>$T_{½ el}$ (h): 1.16 ± 0.83 71.72 / 0.90 ± 0.26 29.24<br>* For Pantoprazole Mg, N = 42 subjects<br>** For Pantoloc, N = 47 subjects<br>**Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc (B) - Uncorrected**<br>$AUC_{0-t}$ / $AUC_{0-inf}$ / $C_{max}$<br>Ratio[1]: 91.32% / 92.62% / 68.78%<br>90 % Geometric C.I.[2]: 84.27 % to 98.95 % / 85.28 % to 100.59 % / 60.55 % to 78.12 %<br>Intra-Subject CV (N = 42): 22.09 % / 22.73 % / 35.70 %<br>**Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc (B) - Potency Corrected**<br>$AUC_{0-t}$ / $AUC_{0-inf}$ / $C_{max}$<br>Ratio[1]: 97.01% / 98.39% / 73.06%<br>90 % Geometric C.I.[2]: 89.52 % to 105.12 % / 90.60 % to 106.86 % / 64.32 % to 82.99 %<br>[1] Calculated using least-squares means according to the formula: $e^{(\text{Pantoprazole Mg (A) - Pantoloc (B)})} \times 100$, N = 42<br>[2] 90% Geometric Confidence Interval using ln-transformed data, N = 42<br>* For Pantoprazole Mg, N = 42 subjects<br>** For Pantoloc, N = 47 subjects |

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 (선정기준) | 투여용량 | 투여기간 | 기본요법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2상 | BY1023/CP-072 | PD<br>다기관<br>이중맹검<br>이중위약<br>대조군<br>무작위 | GERD환자79 | Pantoprazole Mg/ Pantoprazole Na 40mg | 1일 1회 7일간 | | 투약 후 24시간동안의 pH 프로파일 | |

- 78명(통계적 분석 피험자 수) 중 20명은 헬리코박터 파이로리 양성, 58명은 음성
-- 1차 평가 변수 : 위내 pH>4와 시간의 백분율

***H. Pylori* Positive Patients (N = 20)**

**Pharmacodynamic Endpoints**

| Parameters | Baseline Mean ± SD | CV (%) | Test (Pantoprazole Mg (A)) Mean ± SD | CV (%) | Reference (Pantoloc® (B)) Mean ± SD | CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| % Time pH > 4 | 13.2 ± 6.0 | 45.69 | 68.7 ± 22.3 | 32.51 | 70.6 ± 18.1 | 25.62 |
| Mean 24-hour pH | 1.8 ± 0.4 | 21.54 | 4.6 ± 0.9 | 20.40 | 4.7 ± 0.7 | 15.50 |
| Median 24-hour pH | 1.0 ± 0.2 | 20.07 | 4.8 ± 1.1 | 23.24 | 5.0 ± 0.8 | 15.55 |
| % Time pH < 4 (During the Night) | 95.2 ± 10.2 | 10.70 | 47.8 ± 27.2 | 56.88 | 50.8 ± 25.9 | 51.08 |

**Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc® (B)**

| | % Time pH > 4 |
|---|---|
| Difference [1] | -0.60 |
| 95% C.I. [2] | -7.20 to 6.01 |
| Acceptance Region [3] | (-10.69, 10.69) |
| Intra-Subject CV (%) | 12.29 % |
| Inter-Subject CV (%) | 19.16 % |

[1] Calculated using least-squares means (untransformed data)
[2] 95% Classic confidence interval for difference (untransformed data)
[3] Acceptance region defined as +/- 15% of the Reference least-squares mean

***H. Pylori* Negative Patients (N = 58)**

**Pharmacodynamic Endpoints**

| Parameters | Baseline Mean ± SD | CV (%) | Test (Pantoprazole Mg (A)) Mean ± SD | CV (%) | Reference (Pantoloc® (B)) Mean ± SD | CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| % Time pH > 4 | 7.9 ± 6.1 | 77.72 | 32.3 ± 13.5 | 41.86 | 32.8 ± 13.1 | 39.98 |
| Mean 24-hour pH | 1.5 ± 0.4 | 24.59 | 2.9 ± 0.6 | 20.65 | 2.9 ± 0.6 | 20.67 |
| Median 24-hour pH | 1.0 ± 0.3 | 27.28 | 2.7 ± 1.0 | 36.72 | 2.7 ± 1.0 | 37.19 |
| % Time pH < 4 (During the Night) | 96.9 ± 7.0 | 7.24 | 78.5 ± 15.3 | 19.44 | 77.1 ± 14.2 | 18.42 |

**Pantoprazole Mg (A) vs Pantoloc® (B)**

| | % Time pH > 4 |
|---|---|
| Difference [1] | -2.40 |
| 95% C.I. [2] | -4.99 to 0.18 |
| Acceptance Region [3] | (-5.12, 5.12) |
| Intra-Subject CV (%) | 18.15 % |
| Inter-Subject CV (%) | 29.74 % |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | BY1023/M3-323 | 다기관<br>다국가<br>무작위<br>이중맹검<br>평행군대조 | GERD환자<br>ITT 636명<br>PP 532명<br>(독일) | Pantoprazole Mg/<br>Pantoprazole Na<br>40mg | 1일 1회<br>4주 또는<br>8주 | 역류성 식도염 치유에 따라 4주 또는 8주 | 마그네슘염과 나트륨염으로 치료 8주 후 내시경으로 검증된 역류성 식도염 치유 | |

- 1차 유효변수 : 8주 투여 후 Pantoprazole-Mg 40mg o.d.가 Pantoprazole-Na 40mg o.d.에 비해 열등하지 않음(치유율 ITT 모집단 Pantoprazole-Mg 40mg 87.3% : Pantoprazole-Na 40mg 85.0%)- margin :10%

**Table 9: Healing rates (%) after 8 weeks**

| Population (cf. section 9.7.3.1) ($N_{ITT}$; $N_{PP}$) | Pantoprazole-Mg (322; 271) | Pantoprazole-Na (314; 261) | Difference | 95% Confidence Interval of difference |
|---|---|---|---|---|
| ITT-population (%) (95% confidence interval) | 87.3 [83.1; 90.7] | 85.0 [80.6; 88.8] | 2.2 | [-1.3; + ∞) |
| PP-population (%) (95% confidence interval) | 91.9 [88.0; 94.8] | 91.2 [87.1, 94.3] | 0.7 | [-2.4; + ∞) |

Source data: Section 14.2, Table 2.3; Appendix 16.2.6, Listing 6.1
$N_{ITT}$= Number of patients (ITT), $N_{PP}$ = Number of Patients (PP)

- 안전성 : 110명(17%) 이 연구기간 동안 AE를 경험하였으며(Mg 61명(19%), Na 49명(16%)), 대부분은 시험약물과 "관계없음", "가능성적음"으로 판단하였고, 두 치료군 간의 AE발생에서 유의한 차이가 없었음.
- 흔하게 보고된 이상반응은 혈압상승 : 12명, 고혈압 : 7명, 혈청칼륨 : 10명, 고칼륨혈증 : 5명, 크레아틴포스포키나제 : 8명
- 결론 : 8주 후 치유율을 볼 때 Pantoprazole-Mg 40mg은 Pantoprazole-Na 40mg보다 열등하지 않으며,두 약물 모두 내약성이 우수하고 안전함

<table>
<tr><td rowspan="2">3상</td><td rowspan="2">BY1023-426</td><td>안전성평가<br>다기관<br>무작위<br>이중맹검<br>평행군대조</td><td>GERD환자<br>ITT 139명<br>PP 211명<br>(멕시코)</td><td>Pantoprazole Mg/<br>Pantoprazole Na<br>40mg</td><td>1일 1회<br>4주 또는<br>8주</td><td>역류성 식도염<br>치유에 따라 4<br>주 또는 8주</td><td>판토프라졸(Mg, Na)으로 8주간 치료 후 최소 1건 이상의 이상반응을 겸험한 환자의 비율을 대조</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">- Safety evaluation in patients suggering from gastroesophageal reflux disease(GERD I to III according to Savary/Miller Classification modified by Wiewert) after treatment with<br>- 2차 유효변수 :<br>1) Pantoprazole-Mg 또는 Pantoprazole-Na 으로 8주 치료 후 내시경으로 검증한 역류성 식도염의 치유 (margin 15%)<br>Table 9: Healing rates (%) after 8 weeks
<table>
<tr><th>Population<br>(cf. section 9.7.3.1)<br>($N_{ITT}$; $N_{PP}$)</th><th>Pantoprazole-Mg<br>(120; 104)</th><th>Pantoprazole-Na<br>(119; 107)</th><th>Difference</th><th>95% Confidence Interval of difference</th></tr>
<tr><td>ITT-population (%)<br>(95% confidence interval)</td><td>94.2<br>[90.0; 98.4]</td><td>96.6<br>[93.4; 99.9]</td><td>-2.5</td><td>[-6.9; + ∝[</td></tr>
<tr><td>PP-population (%)<br>(95% confidence interval)</td><td>94.2<br>[89.7; 98.7]</td><td>98.1<br>[95.6, 100]</td><td>-3.9</td><td>[-8.2; + ∝[</td></tr>
</table>
Source data: Section 15.2, Table 2.3; Appendix 16.2.6, Listing 6.1<br>$N_{ITT}$= Number of patients (ITT), $N_{PP}$ = Number of Patients (PP)<br><br>- 환자 중 13명(5%)이 연구 기간동안 AE를 경험했다(Mg 7명(5.8%), Na 6명(5%)). 8주 치료 후 최소 1건의 이상반응을 겸험한 환자의 비율과 관련해 Na o.d.와 비교한 Mg o.d.의 비열등성을 확인할 수 있었음<br>- 가장 흔히 보고된 이상반응은 두통 : 3명, 설사 : 2명, 과민반응 : 1명 있었음.<br>- 유효성 : Pantoprazole-Mg 40mg o.d.가 Pantoprazole-Na 40mg o.d.에 비해 열등하지 않음(8주 치유율 ITT 모집단 Pantoprazole-Mg 40mg 94.2% : Pantoprazole-Na 40mg 96.6%)<br>- 최소 1건의 이상반응을 경험한 환자의 비율과 관련해 Na 40mg 과 비교했을 때 Ma 40mg 의 비열등성을 확인할 수 있었음. 두 약물 모두 내약성이 우수하고 안전하였음</td></tr>
</table>

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당사항 없음

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 판토프라졸-Na 제제와 판토프라졸-Mg 제제간의 동등성을 확인하기 위한 1상시험 실시 : AUC 는 동등이나, Cmax는 비동등(Na 제제에 비해 Mg제제가 65% 값만 나옴)

- 판토프라졸-Na 제제와 판토프라졸-Mg 제제간의 약력학시험(투약 후 위내 pH가 4이상 유지되는 시간%)을 실시
- 3상임상자료를 통하여 Pantoprazole-Na 40mg 과 비교했을 때 Pantoprazole-Ma 40mg의 비열등성을 확인하여 역류성식도염 환자에 대한 효과를 확인함

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Pantoprazole-Na 40mg와 Pantoprazole-Ma 40mg의 임상시험을 통하여 해당의약품에 대한 안전성을 확인함

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제28조제5항에 의거하여 검토한 결과 시정적합
  - 새로운 염변경(Na → Mg)으로 신청한 의약품(의약품으로서 자주 사용되는 염에 해당)
  - 역류성 식도염 환자를 대상으로 3상 시험을 실시
- 두 제제의 비교약동학시험에서 약물전신노출(AUC)의 동등성, GERD 환자 대상 비교약력학시험 및 비교 3상시험을 통하여 두 제제의 안전성유효성의 차이가 없음을 확인하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 캐나다 허가(2006.03.15)
- 캐나다 의약품집 수재

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

| 구분 | 신청품목(보완 후) | 기허가품목 |
|---|---|---|
| 제품명 | 덱타정40밀리그램 | 판토록정40밀리그램 |
| 회사명 | 한국다케다제약(주) | 한국다케다제약(주) |
| 주성분분량 | 1정 (179.726mg) 중 판토프라졸 헤미마그네슘 수화물(별규) 43.04mg<br>(판토프라졸로서 40.00mg) | 1정(204mg) 중 판토프라졸나트륨세스키히드레이트 45.10밀리그램(판토프라졸로서 40mg) |
| 성상 | 황색의 장용성 제피를 한 양면이 볼록한 원형 정제 | 한면에 P40이 인쇄된 황색의 장용성 제피를 한 타원형 정제 |
| 효능효과 | - 헬리코박터 파이로리에 감염된 위・십이지장궤양의 재발 방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 위궤양,<br>- 십이지장궤양, | - 헬리코박터 파이로리에 감염된 위・십이지장궤양의 재발 방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 위궤양,<br>- 십이지장궤양, |

| | | |
|---|---|---|
| | - 중(中)-중(重)증의 역류성 식도염<br><br>- 졸링거엘리슨증후군과 기타 병리학적 위산 과분비 상태 | - 중(中)-중(重)증의 역류성 식도염<br><br>- 졸링거엘리슨증후군과 기타 병리학적 위산 과분비 상태 |
| **용법용량** | (1) 헬리코박터 파이로리에 감염된 위.십이지장궤양의 재발방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 통상, 성인은 다음 항생제와 병용하여 이 약 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고 1주간 복용한다.<br>1. 아목시실린 1회 1000mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>2. 메트로니다졸 1회 500mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>3. 아목시실린 1회 1000mg과 메트로니다졸 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용한다.<br>- 2, 3 의 메트로니다졸 사용요법은 1의 요법이 부적당한 경우에만 사용한다.<br>- 치료효과가 충분치 않은 경우에는 판토프라졸 단독복용을 계속할 수 있다.<br>- 노인환자의 경우에도 위의 항생제 병용요법으로 이 약 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고, 1주간 복용할 수 있다.<br><br>(2) 위궤양 및 역류성식도염<br>- 통상, 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 4주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 4주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 4주 더 복용한다.<br>- 다른 제제를 복용하여 효과를 보지 못한 환자에 있어서는 1일 1회 2정(판토프라졸로 80 mg)으로 증량 복용한다.<br>- 노인이나 신장장애가 있는 환자는 판토프라졸로 1일 40 mg을 초과하지 않도록 한다.<br>- 중증의 간부전(liver failure)환자에게는 용량을 감소시켜 격일마다 1회 1정(판토프라졸로 40mg)씩 복용한다.<br><br>(3) 십이지장궤양<br>- 통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 2주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 2주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 2주 더 복용한다.<br>- 다른 제제를 복용하여 효과를 보지 못한 환자에 있어서는 1일 1회 2정(판토프라졸로 80 mg)을 증량 복용한다.<br>- 노인이나 신장장애가 있는 환자는 판토프라졸로 1일 40 mg을 초과하지 않도록 한다.<br>- 중증의 간부전(liver failure) 환자에게는 용량을 감소시켜 격일마다 1회 1정(판토프라졸로 40mg)씩 복용한다.<br><br>(4) 졸링거엘리슨 증후군 및 기타 병리학적 위산 과분비 상태<br>- 초회용량으로 1일 80mg(판토록정 40mg 2정)으로 시작한 다음, 위산분비 측정값에 따라 증량하거나 줄일 수 있다.<br>- 80mg 이상 용량에 대해서는 1일 2회에 나누어 복 | (1) 헬리코박터 파이로리에 감염된 위.십이지장궤양의 재발방지를 위한 항생제 병용요법<br>- 통상, 성인은 다음 항생제와 병용하여 이 약 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고 1주간 복용한다.<br>1. 아목시실린 1회 1000mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>2. 메트로니다졸 1회 500mg과 클래리스로마이신 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용하거나<br>3. 아목시실린 1회 1000mg과 메트로니다졸 1회 500mg을 1일 2회, 1주간 복용한다.<br>- 2, 3 의 메트로니다졸 사용요법은 1의 요법이 부적당한 경우에만 사용한다.<br>- 치료효과가 충분치 않은 경우에는 판토프라졸 단독복용을 계속할 수 있다.<br>- 노인환자의 경우에도 위의 항생제 병용요법으로 이 약 1회 1정(판토프라졸로 40mg)을 1일 2회(아침 및 저녁식전) 씹거나 부수지 말고, 1주간 복용할 수 있다.<br><br>(2) 위궤양 및 역류성식도염<br>- 통상, 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 4주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 4주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 4주 더 복용한다.<br>- 다른 제제를 복용하여 효과를 보지 못한 환자에 있어서는 1일 1회 2정(판토프라졸로 80 mg)으로 증량 복용한다.<br>- 노인이나 신장장애가 있는 환자는 판토프라졸로 1일 40 mg을 초과하지 않도록 한다.<br>- 중증의 간부전(liver failure)환자에게는 용량을 감소시켜 격일마다 1회 1정(판토프라졸로 40mg)씩 복용한다.<br><br>(3) 십이지장궤양<br>- 통상 성인 1일 1회 1정(판토프라졸로 40 mg)을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용한다.<br>- 대부분 2주 이내에 치유될 수 있으나 간혹 환자에 따라 치유기간이 달라질 수 있다. 처음 2주 복용 후 완치되지 않은 경우에는 계속해서 2주 더 복용한다.<br>- 다른 제제를 복용하여 효과를 보지 못한 환자에 있어서는 1일 1회 2정(판토프라졸로 80 mg)을 증량 복용한다.<br>- 노인이나 신장장애가 있는 환자는 판토프라졸로 1일 40 mg을 초과하지 않도록 한다.<br>- 중증의 간부전(liver failure) 환자에게는 용량을 감소시켜 격일마다 1회 1정(판토프라졸로 40mg)씩 복용한다.<br><br>(4) 졸링거엘리슨 증후군 및 기타 병리학적 위산 과분비 상태<br>- 초회용량으로 1일 80mg(판토록정 40mg 2정)으로 시작한 다음, 위산분비 측정값에 따라 증량하거나 줄일 수 있다.<br>- 80mg 이상 용량에 대해서는 1일 2회에 나누어 복 |

| | | |
|---|---|---|
| | 용한다.<br>- 일시적으로 160mg이상으로 증량하는 것은 가능하나 적당량의 산을 조정할 수 있을 정도로만 적용되어야 한다.<br>- 치료기간은 제한적이지 않지만 임상적 필요에 따라 변경되어져야 한다. | 용한다.<br>- 일시적으로 160mg이상으로 증량하는 것은 가능하나 적당량의 산을 조정할 수 있을 정도로만 적용되어야 한다.<br>- 치료기간은 제한적이지 않지만 임상적 필요에 따라 변경되어져야 한다. |