

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025-01-23	접수번호	20250017393
변경신청사항	효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항, 허가조건 변경		
신청인(회사명)	온코닉테라퓨틱스(주)		
제품명	자큐보정20밀리그램(자스타프라잔시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	자스타프라잔시트르산염(1668-25-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 / 자스타프라잔시트르산염 20.0밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2024-04-24	
	효능·효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료	
	용법·용량	<p>이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.</p> <p>1. 미란성 위식도역류질환의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1일 1회, 20 mg을 4주간 경구투여한다. 치료되지 않는 경우 4주 더 투여한다. - 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.06.17	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	김원희 심사원, 전보명 사무관, 김영주 과장
심사부서	약효동등성과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

- 1. 미란성 위식도역류질환의 치료
- 2. 위궤양의 치료

○ 용법·용량

이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.

1. 미란성 위식도역류질환의 치료

- 1일 1회, 20 mg을 4주간 경구투여한다. 치료되지 않는 경우 4주 더 투여한다.
- 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

2. 위궤양의 치료

- 1일 1회, 20 mg을 4주간 경구투여한다. 치료되지 않는 경우 4주 더 투여한다.
- 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 아타자나비르, 넬피나비어, 또는 릴피비린 함유제제를 투여 중인 환자('5. 상호작용' 항 참조)
- 3) 임부 및 수유부 ('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간 장애 환자(사용경험이 없다.)
- 2) 신 장애 환자(사용경험이 없다.)
- 3) 고령자('8. 고령자에 대한 투여' 항 참조)

3. 이상반응

미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상

자 중, 197명이 이 약 20 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(*)은 아래 표1과 같다.

표1. 미란성 위식도역류질환 환자 대상 임상시험(JP-1366-201, 301)에서 보고된 이상반응

이상반응	자스타프라잔시트르잔염 20 mg (N=197)	에스오메프라졸 40 mg (N=200)
위장관 장애		
열공탈장	4 (2.03%)	2 (1.00%)
소화불량	1 (0.51%)	4 (2.00%)
만성 위염*	1 (0.51%)	1 (0.50%)
미란성 위염	0	2 (1.00%)
오심*	1 (0.51%)	2 (1.00%)
복부팽창*	1 (0.51%)	0
복통	0	2 (1.00%)
상복부 통증	0	1 (0.50%)
설사	0	6 (3.00%)
십이지장 용종	1 (0.51%)	0
상복부의 불편감	0	1 (0.50%)
고창*	1 (0.51%)	0
식중독	1 (0.51%)	0
위 용종	0	1 (0.50%)
위염	0	2 (1.00%)
치핵	1 (0.51%)	0
장화생	1 (0.51%)	0
식도 이형성	0	1 (0.50%)
구강 이상 감각	0	1 (0.50%)
구토	0	1 (0.50%)
십이지장염	1 (0.51%)	0
변비	0	2 (1.00%)
고가스트린 혈증*	1 (0.51%)	0
감염 및 기생충 감염		
COVID-19	4 (2.03%)	7 (3.50%)
대상 포진*	2 (1.02%)	0
기관지염	0	1 (0.50%)
맥립증	0	1 (0.50%)
신경계 장애		
두통	1 (0.51%)	3 (1.50%)
기면	0	1 (0.50%)
신경 뿌리 병증	1 (0.51%)	0
긴장성 두통	1 (0.51%)	0
일과성 허혈 발작	0	1 (0.50%)
진전*	1 (0.51%)	0
면두통	0	1 (0.50%)

졸립	0	1 (0.50%)
근골격 및 결합조직 장애		
관절통*	1 (0.51%)	1 (0.50%)
척추 내 추간판 장애	1 (0.51%)	0
근육 연축	1 (0.51%)	0
근막 통증 증후군	0	1 (0.50%)
사지 통증	1 (0.51%)	0
임상 검사		
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0	1 (0.50%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	0	1 (0.50%)
혈액 빌리루빈 증가	0	1 (0.50%)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0	1 (0.50%)
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	0	1 (0.50%)
감마 글루타밀 전이 효소 증가	0	1 (0.50%)
잔뇨량 증가*	1 (0.51%)	0
체중 증가	0	1 (0.50%)
혈액 가스트린 증가*	1 (0.51%)	0
대사 및 영양 장애		
고중성지방 혈증	1 (0.51%)	1 (0.50%)
고칼륨 혈증	0	1 (0.50%)
고지혈증	1 (0.51%)	0
피부 및 피하조직 장애		
발진*	2 (1.02%)	1 (0.50%)
소양증*	1 (0.51%)	2 (1.00%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증*	1 (0.51%)	0
갈증	0	1 (0.50%)
통증	1 (0.51%)	0
눈 장애		
결막 침착물*	1 (0.51%)	0
안 건조증*	1 (0.51%)	0
시야 흐림	0	1 (0.50%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
인대 염좌*	1 (0.51%)	0
타박상	0	1 (0.50%)
피부열상	0	1 (0.50%)
정신 장애		
수면 장애	1 (0.51%)	0
내분비 장애		
갑상선 종괴	1 (0.51%)	0
심장 장애		
심방세동*	1 (0.51%)	0
혈관 장애		
혈전 정맥염	0	1 (0.50%)
신장 및 요로 장애		
혈뇨	0	1 (0.50%)
신 낭종	0	1 (0.50%)
생식계 및 유방 장애		
월경통	0	1 (0.50%)

양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(남종 및 용종 포함) 양성 뇌하수체 종양	0	1 (0.50%)
---	---	-----------

* MedDRA Dictionary version: V26.0

위궤양 환자를 대상으로 3상 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자 중, 166명이 이 약 20 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(*)은 아래 표2과 같다.

표2. 위궤양 환자 대상 3상 임상시험(JP-1366-303)에서 보고된 이상반응

이상반응	자스타프라잔 시트르산염 20 mg (N=166) n (%)	란소프라졸 30 mg (N=160) n (%)
위장관 장애		
상복부 통증*	3 (1.81%)	0
소화 불량*	3 (1.81%)	0
위 식도 역류 질환	2 (1.20%)	0
구역*	1 (0.60%)	0
대장 용종	1 (0.60%)	0
미란성 위염	1 (0.60%)	0
복부 불편감	1 (0.60%)	0
장 학생	1 (0.60%)	0
치은 종창*	1 (0.60%)	0
트림*	1 (0.60%)	1 (0.63%)
혈변 배설	1 (0.60%)	0
복통	0	2 (1.25%)
십이지장염	0	1 (0.63%)
열공 탈장	0	1 (0.63%)
감염 및 기생충 감염		
녹색 손발톱 증후군	1 (0.60%)	0
비인두염	1 (0.60%)	2 (1.25%)
인플루엔자	1 (0.60%)	0
폐결핵	1 (0.60%)	0
COVID-19	0	1 (0.63%)
신경계 장애		
어지러움	0	3 (1.88%)
요추 신경근 병증	0	1 (0.63%)
근골격 및 결합조직 장애		
골관절염	1 (0.60%)	0
등허리 통증	1 (0.60%)	0
관절통	0	1 (0.63%)
발바닥 근막염	0	1 (0.63%)
대사 및 영양 장애		
고지혈증	0	1 (0.63%)
피부 및 피하조직 장애		

소양증	0	1 (0.63%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
흉통	0	1 (0.63%)
눈 장애		
알레르기 결막염	1 (0.60%)	1 (0.63%)
각막염	0	1 (0.63%)
결막 침착물	0	1 (0.63%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
비골 골절	1 (0.60%)	0
간 담도 장애		
중식 담낭 병증	0	1 (0.63%)
심장 장애		
고혈압성 심장병	0	1 (0.63%)
혈관 장애		
고혈압	0	1 (0.63%)
신장 및 요로 장애		
과다 긴장 방광	1 (0.60%)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침*	1 (0.60%)	0
성대비후*	1 (0.60%)	0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
위암	0	1 (0.63%)

MedDRA Dictionary version: V27.1

4. 일반적 주의

- 1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.
- 2) 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이와 같이 위산억제제로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리듐 디피실레성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리듐 디피실레성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다. 환자는 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여받아야 한다.
- 3) 프로톤펌프억제제 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증 관련 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 프로톤펌프억제제 고용량(매일 반복투여로 정의)을 투여 한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다. 이 결과를 고려하여 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여해야 한다. 골다공증 및 골다공증성 골절이 진행될 위험이 있는 환자의 경우 최신의 임상지침에 따라 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.
- 4) 3개월 이상 프로톤펌프억제제 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는

저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

- 5) 시아노코발라민(비타민B12) 결핍: 위산 억제약물을 장기간(예, 3년 이상) 매일 투여하는 경우, 저염산증 또는 무위산증에 의해 시아노코발라민 흡수장애가 나타날 수 있다. 문헌에서 위산 억제 약물 투여 시에 시아노코발라민 결핍이 드물게 보고되었다. 시아노코발라민 결핍과 같은 임상증상이 관찰되는 경우 이러한 진단을 고려해야 한다.
- 6) 이 약으로 장기간 치료할 경우 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.
- 7) 다른 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제의 장기투여 시 양성 위용종이 관찰되었다.
- 8) 운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없으며, 이 약의 약리작용으로부터 이러한 능력의 손실을 예측할 수도 없다. 그럼에도, 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 그 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 측면을 염두에 두어야 한다.
- 9) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 프로토펌프억제제 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있으며, 특히 1년 이상 장기간 사용은 위저선 용종의 위험증가와 관련이 있다. 대부분의 위저선 용종은 무증상이다. 프로토펌프억제제 또는 이 약의 요법은 치료하고자 하는 증상에 맞게 최저 용량으로 최단 기간 사용하도록 한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약을 투여하면 위 내 pH가 높아지기 때문에, 위의 pH가 생체이용률의 중요한 결정요인인 경구 제의 경우 약물흡수와 상호작용을 할 수 있다. 따라서 이 약의 사용은 아타자나비르 및 넬피나비어와 같이 위의 pH에 의존하는 약물의 생체이용률이 감소될 수 있다.
- 2) 이 약과 비스테로이드소염진통제 (NSAIDs) (아세클로페낙, 멜록시캄, 나프록센)와의 상호작용시험에서 멜록시캄과의 병용 투여 시 이 약의 AUC_T가 1.3배 증가하였고, 아세클로페낙, 나프록센은 차이가 없었다.
- 3) 이 약은 주로 CYP3A4/CYP3A5에 의해 대사되므로, CYP3A4/CYP3A5 유도제와 억제제 사용시 주의해야 한다.
- 4) 이 약 20 mg와 이 약 20 mg, 클래리스로마이신(CYP3A4 inhibitor), 아목시실린 3제를 병용투여 시, 이 약의 단독투여에 비하여 이 약의 C_{max}, ss가 약 1.8 배, AUC_T가 약 2.4 배 증가하였다.
- 5) 이 약 20 mg, 클래리스로마이신, 아목시실린 3제를 병용투여 시, 클래리스로마이신과 아목시실린 2제 병용투여에 비하여 아목시실린은 C_{max}, ss가 약 20% 감소하였고, 클래리스로마이신의 AUC_T가 약 14% 증가하였다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부 및 수유부를 대상으로 한 이 약의 임상시험자료는 없다. 랫드와 토끼의 배태자 발생시험 결과, 모

체의 체중 및 사료 섭취량이 감소하였으나 배태자의 발생에 미치는 영향은 없었다. 랫드에서 고용량에서 미미한 정도의 뼈의 수 증가가 확인되었고, 토끼에서는 고용량에서 태자의 과잉늑골 및 요추수 증가 등이 확인되었다. 안전상 이유로 임신 중 이 약의 사용을 금한다.

2) 수유부

이 약이 수유 중인 여성을 대상으로 모유로 이행되는지 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 수유를 중단해야 한다. 동물시험(랫드)시 이 약이 모유 중으로 이행하는 것이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 이 약의 안전성유효성은 확립되지 않았다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

간 장애 환자에서 이 약의 안전성유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량 투여 시의 처치

이 약의 심각한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 60 mg 까지 단회 투여한 경험이 있다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 일반적인 보조적인 치료를 실시한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용

이 약은 위의 벽세포 (parietal cell)내의 H^+/K^+ - ATPase를 K^+ 이온 의존적 그리고 가역적으로 제어함으로써 위산의 분비를 억제하는 작용기전을 가지고 있다. 이 약은 산에 의한 활성을 거쳐서 작용하는 프로톤펌프억제제와 달리 직접 프로톤펌프를 억제한다.

나. 약동학 정보

1) 흡수

건강한 성인에게 이 약 5~60 mg을 단회 경구 투여 시, 최고 혈중 농도 도달 시간(T_{max})은 식이 영향 평가군을 제외하면 0.5~1.5시간의 범위에서 모두 유사하게 나타났다. 단회 투여 후 이 약의 평균 최고 혈장 농도(C_{max})와 평균 노출 정도(AUC)는 투여 용량 범위 내에서 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보였다<표3>. 5~40 mg 용량 범위에서, 1일 1회 7일간 반복 경구 투여 시 용량-비례적으로 증가하는 경향을 보였다.

표 3. 단회 투여 시 약동학 파라미터

파라미터	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	51.61	101.14	207.29	357.54	532.83
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	173.50	333.35	838.34	1166.79	2276.63

건강한 성인 남녀에게 이 약 20 mg을 공복 상태와 고지방식 식사 후에 경구 투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T_{max} 의 지연 및 C_{max} 의 감소경향이 나타났으나, 체내 노출 AUC는 증가경향이 나타났다. 약력학적 평가변수(위내 pH 4 이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다<표4>.

표 4. 식이 영향 평가 시 약동학 및 약력학 파라미터

파라미터	식후	식전
C_{max} (ng/L)	124.07	172.46
AUC (ng·h/L)	867.54	625.52
pH>4이상 유지시간(%)	70.01	69.19
24시간 위산도 감소분율(%)	92.00	88.36

2) 분포

사람 혈장에서의 *in vitro* 혈장단백결합률은 농도 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 98.95%이었다.

건강한 성인 남녀에게 공복 상태에서 20 mg을 투여 한 후 혈장에서의 단백결합률을 확인하였으며, 미변화체와 대사체 모두에서 98% 이상 결합율을 보였다.

3) 대사와 배설

이 약은 주로 CYP3A4/CYP3A5에 의해 대사되고, 주 대사물은 대사체 M1(Mono-hydroxylated Zastaprazan)임이 확인되었다.

이 약의 ^{14}C 표지체를 랫드에 경구 투여 후, 168시간 시점에서 뇨와 변의 회수율은 각각 15.3%, 81.8%로 배설되었고 총회수율은 98.4%였다.

담도삽관 랫드에 단회 경구투여 시, 48시간 시점에서 담즙, 뇨, 변에서 각각 73.6%, 14.9%, 10.7%로 배설되었고 총회수율은 101.7%였다.

따라서 이 약의 ^{14}C 표지체를 랫드에 경구로 단회 투여 시 담즙을 통한 대변의 배설이 주요 배설경로임을 확인하였다.

이 약을 건강한 성인에 경구투여 시 미변화체와 대사체 M1의 평균 소실 반감기는 각각 9.24시간, 12.11시간으로 나타났다. 미변화체의 뇨 배설률은 약 0.0042%, 소실률은 0.0011 L/hr이었다.

4) 약물 상호작용

(1) 이 약의 혈장농도에 영향을 미칠 수 있는 약제

이 약은 CYP3A4의 기질이며 이 약과 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시, 이 약의 노출이 증가할 가능성이 있다. 건강한 성인 남성을 대상으로 이 약 20 mg 및 아모시실린 1 g, 클래리스로마이신 500 mg을 1

일 2회, 5일간 병용투여 한 결과 이 약의 $C_{max,ss}$ 가 약 1.8 배, AUC_{t} 가 약 2.4 배로 증가하였다. 이 약은 약물 수송체(P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3)에 대한 기질이 아니었다.

(2) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약제

- ① 이 약은 *in vitro*에서 CYP3A4 기질인 미다졸람 및 테스토스테론에 대하여 시간의존성 저해작용을 보였으나, IC_{50} 값 (각각 4.14 μ M, 13.1 μ M)이 임상용량 (20 mg 기준) 최고혈장농도의 각각 약 7.6배, 24배 이상이었다.
- ② 건강한 성인을 대상으로 이 약 20 mg, 클래리스로마이신, 아목시실린 3제를 병용투여 시, 클래리스로마이신과 아목시실린 2제 병용투여에 비하여 아목시실린은 $C_{max,ss}$ 가 약 20% 감소하였고, 클래리스로마이신의 AUC_{t} 가 약 14% 증가하였다.
- ③ 이 약은 *in vitro*에서 약물 수송체(MATE1, MATE2K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATPB1, OATP1B3)에 대해 저해작용을 보이지 않았다.
- ④ 건강한 성인을 대상으로 이 약 20 mg, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)(아세클로페낙 100 mg, 멜록시캄 15 mg, 나프록센 500 mg)를 병용투여한 시험 결과, 이 약의 약물동태에 미치는 비스테로이드소염진통제의 영향 및 비스테로이드소염진통제의 약물동태에 미치는 이 약의 영향에 대하여 멜록시캄과 병용투여 시 이 약의 $AUC_{t,ss}$ 가 1.3배 증가하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 257명을 대상으로 이 약 20 mg 또는 에스오메프라졸 40 mg을 1일 1회 최대 8주까지 경구 투여한 무작위배정, 이중눈가림 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 누적 치유율은 아래 표와 같으며 에스오메프라졸군에 대한 이 약의 비열등성이 확인되었다<표 5>.

표 5. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율(PPS: Per Protocol Set)

	이 약 20 mg (N=136)	에스오메프라졸 40 mg (N=121)
4주 시점에서 치유율 n(%)	132(97.06)	112(92.56)
8주 시점까지의 누적 치유율 n(%)	136(100.00)	118(97.52)
8주 시점까지의 치유율차의 95% 양측 신뢰구간	2.50% [-0.28, 5.29]	

* 비열등성 마진 : -10%

2) 위궤양

위궤양 환자 282명을 대상으로 이 약 20 mg 또는 란소프라졸 30 mg을 1일 1회 최대 8주까지 경구 투여한 무작위배정, 이중눈가림 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 시점까지 위궤양 누적 치료율은 아래 표와 같으며 란소프라졸군에 대한 이 약의 비열등성이 확인되었다<표6>.

표6. 위궤양 환자에서 8주 누적 치료율 (PPS: Per Protocol Set)

	이 약 20 mg (N=146)	란소프라졸 30 mg (N=136)
--	----------------------	------------------------

4주 시점에서 치료율 n(%)	137 (93.84)	125 (91.91)
8주 시점까지의 누적 치료율 n(%)	146 (100.00)	132 (97.06)
8주 시점까지의 치료율차의 95% 양측 신뢰구간	2.94% [-2.17, 8.05]	

* 비열등성 마진: -8%

라. 독성시험 정보

1) 유전독성

이 약은 살모넬라균과 대장균을 이용한 미생물 복귀돌연변이시험, Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상시험, 랫드의 골수세포를 이용한 소핵시험에서 모두 음성을 나타냈다.

2) 생식발생독성

랫드(수컷 및 암컷)에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 300 mg/kg/day 용량까지 수태능 및 초기배 발생에 미치는 영향이 없었다.

랫드 배태자 발생시험 결과, 300 mg/kg/day 이상 투여군의 어미에서 사료 섭취량 감소와 체중 증가 억제, 위의 부종이 관찰되었고, 태자의 경우 발생이나 발달에 미치는 영향은 없었다. 배태자의 무해용량은 300 mg/kg/day (임상용량 20 mg AUC 기준 약 163배) 모체의 무해용량은 100 mg/kg/day (임상용량 20 mg AUC 기준 약 131배)로 확인되었다.

토끼 배태자 발생시험 결과, 30 mg/kg/day 이상 투여군에서 사료섭취량 및 체중이 감소했으며 이에 따른 부차적 영양실조로 인한 유산과 사망이 발생하였다. 30 mg/kg/day 투여군에서 착상 후 소실률 증가 및 암수 태자 몸무게의 감소가 관찰되었고, 배자의 흉요추 과잉늑골 (Thoracolumbar full supernumery rib) 및 요추수(lumbar vertebra)가 증가하였다. 모체의 무해용량은 10 mg/kg/day (임상용량 20 mg AUC 기준 0.13배), 배태자의 무해용량은 10 mg/kg/day (임상용량 20 mg AUC 기준 0.13배)로 확인되었다.

랫드에서 출생 전후 발생 및 모체기능 평가시험 결과, 이 약 및 대사체 M1이 모체의 유즙 내로 이행되는 것이 확인되었다.

3) 발암성

랫드를 대상으로 2년간 경구 투여한 발암성시험에서 수컷 100 mg/kg/day (임상용량 20 mg/일 AUC 기준 약 27.9배), 암컷 10 mg/kg/day(임상용량 20 mg/일 AUC 기준 각 약 2.9배)에서 위의 신경내 분비종양이 관찰되었으며, 마우스를 대상으로 2년간 경구 투여한 발암성시험에서 수컷 300 mg/kg/day (임상용량 20 mg/일 AUC 기준 약 20.9배), 암컷 100 mg/kg/day(임상용량 20 mg/일 AUC 기준 약 4.7배)에서 위선종이 관찰되었다.

1.3 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2024.04.24. ~ 2030.04.23.(6년)
 - 재심사신청기간: 2030.04.24. ~ 2030.07.23.

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

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료
신청일자	2025.01.23		
보완요청일자	2025.03.31	2025.03.25	2025.03.27
보완접수일자	2025.05.14		
최종처리일자	2025.06.17	2025.06.12	2025.06.12

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호
→ 동 규정 제27조제7항에 따라, 해당 적응증 등에 대한 임상시험성적에 관한 자료 제출
- 제출자료 목록
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

3) 항원성 및 면역독성

5) 대사물

6) 불순물

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 자큐보정20밀리그램)은 칼륨경쟁적 위산분비억제제로 미란성 위식도역류질환의 치료에 대해 허가되었으며, 본 신청 건은 “위궤양의 치료” 효능·효과 및 용법·용량 추가 건이었음.
- 신청 효능·효과에 대한 안전성·유효성 입증을 위한 치료적 확증 임상시험 1건을 제출하였음.
 - 위궤양 환자 326명을 대상으로 자스타프라잔시트르산염 20mg 1일 1회 또는 란소프라졸 30mg 1일 1회를 최대 8주 투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험으로 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 8주 시점까지의 상부위장관 내시경 검사로 확인된 궤양의 누적 치료율이었음. 일차 유효성 평가 변수는 시험약과 대조약에서 각각 100%, 97.06%였고 궤양의 치료율 차이는 2.94%[-2.17, 8.05]로 비열등성 마진 -8%를 초과하여 비열등성을 입증하였음.
- 비임상시험자료와 관련하여, 최초 허가 시 자료로 갈음하였음.

[약어 및 정의]

FAS	Full Analysis Set
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
P-CAB	Potassium-Competitive Acid Blocker
PPI	Proton Pump Inhibitor
PPS	Per Protocol Set
QD	Quaque Die(every day)
SOC	System Organ Class

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 자큐보정20밀리그램(자스타프라잔시트르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성 궤양용제
- 약리작용 기전 : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 H+/K+-ATPase에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 변경 신청 건은 “위궤양의 치료” 효능·효과 추가를 위한 변경 신청 건으로 치료적 확증 임상시험자료 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 해당사항 없음
- 국외 허가현황 : 해당사항 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : ① 미란성 위식도역류질환의 치료
② 위궤양의 치료

- 질환에 대한 배경 : 소화성궤양(peptic ulcer)

소화기계 질환 중 가장 흔하게 발생하는 질환으로 보통 위궤양 (gastric ulcer, GU) 과 십이지장궤양 (duodenal ulcer, DU) 을 지칭한다. 소화성궤양은 위산과 펩신의 공격으로 위장관 점막의 결손이 발생하는 것을 말하며, 점막 손상의 크기가 3~5 mm 이상이면서 점막하층 이상이 침범된 상태이다. 소화성궤양은 공격인자 (위산)와 방어인자 (위점막) 사이의 균형이 깨져 발생하는 것으로 알려져 있으며 비스테로이드성소염진통제, 헬리코박터균 등으로 점막 손상이 취약해지거나 콜링거엘리슨 증후군과 같은 위산 분비에 영향을 주는 질환이 원인이 되어 발생하기도 한다. 주요 증상으로는 상복부 통증, 메스꺼움, 체중감소 등의 임상적 증상을 보이는 것으로 알려져 있다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :

- 소화성궤양(Peptic ulcer)이란 소화관 점막의 일부에 인하여 궤양이 발생하는 질환으로 위궤양, 십이지장궤양을 통칭한다. 소화성궤양은 소화관의 공격인자(위산)와 방어인자(점막)사이의 균형이 깨질 때 발생하는 것으로 여겨지며, 상복부통증, 속쓰림, 소화불량 뿐만 아니라 상부위장관 출혈, 천공, 위배출구 협착 등 심각한 합병증을 야기할 수 있다.
- 위산을 억제하는 약물을 주로 사용. 제산제, H₂ 수용체 차단제(H₂RA), 프로톤펌프억제제 등(PPI 또는 P-CAB)이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 랫드 및 비글견 반복투여독성시험결과 위장관계 독성(구역/구토, 연변등), 간 독성(간 무게 증가) 등이 주로 보고되었음
- 중요한 잠재적 위해성 : 설사, 간기능이상, 혈액 가스트린 증가, 골절, 저마그네슘혈증, 신경내분비종양

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2024.4.24. 자큐보정20밀리그램 품목허가

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

- 변경없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(자큐보정20밀리그램 허가당시 독성시험 자료로 갈음함)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(자큐보정20밀리그램 허가당시 독성시험 자료로 갈음함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건(유효성 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
안전성·유효성 시험								
위궤양 환자를 대상으로 JP-1366 투여 시 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 제3상 임상시험(JP-1366-303)								
3상	• 위궤양 환자 • 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조, 다기관 • 시험목적: - 위궤양 환자를 대상으로 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율을 통한 JP-1366 20 mg 투여 시의 대조약 대비 비열등성을 입증 • 위궤양 환자(328명) SS(safety set): 326명 FAS: 313 명 PPS: 282 명 • 투여방법 : 시험약 : JP-1366 20mg 캡슐 대조약 : 란스톤캡슐(란소프라졸) 30mg	<유효성> - 1차: 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율 <안전성> 이상반응, 혈액 징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사, 중앙검사실검사	<유효성 평가> • 일차 유효성 평가 변수 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율 - 본 임상시험의 주분석군인 PPS 분석 결과, 시험군 100.00% (146/146명), 대조군 97.06% (132/136명)였다. 두 군간(시험군-대조군) 궤양의 치료율 차이는 2.94% (95% CI: [-2.17, 8.05])로, 95% 양측 신뢰구간의 하한(-2.55%)이었다. • 이차 유효성 평가 변수 ① 4주 시점 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율 ② 4주 시점 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율 ③ 8주 시점까지 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위					

단계	시험 (번호)	시험목 적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	1일 1회 4 또는 8주간 경구투여							<p>장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율 ④ 4주, 8주 시점 위장증상 설문지(Nepean dyspepsia index-korean version, ND-K) 변화량 ⑤ 4주, 8주 시점 삶의 질(Euroqol-5 dimensions-5 levels, EQ-5D-5L) 변화 ⑥ 4주, 8주 시점 궤양의 크기 변화 및 변화율 ⑦ 4주, 8주 시점 궤양의 개수 변화</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 탐색적 평가 변수 : 혈중 가스트린 검사 <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 임상시험 중 보고된 TEAE 발생률은 시험군 13.25% (22명/166명, 27건), 대조군 10.63% (17명/160명, 24건)이며 유사하였으며, ADR 발생률은 역시 시험군 4.22% (7/166명, 9건), 대조군 5.00% (8/160명, 9건)이었다. - 두 군에서 TEAE, ADR 발생률이 유사하였으며 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 시험군에서 보고된 ADR인 ‘Dyspepsia’, ‘Eruption’, ‘Abdominal pain upper’, ‘Nausea’의 위장관 장애는 JP-1366 20 mg의 선행 임상시험에서 보고된 예측 가능한 이상사례였고 이외 ‘Gingival swelling’, ‘Cough’, ‘Vocal cord thickening’는 새롭게 보고된 TEAE이나 다른 유사제제에서 확인된 이상사례 범주 내에 해당하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[JP-1366-303]

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 329명의 시험대상자 중 safety set에 총 326명(시험군 166명, 대조군 160명)이 포함되었다. FAS에는 safety set 시험대상자 중 유효성 미평가 16명이 제외되어 총 313명(시험군 162명, 대조군 151명)이 포함되었다. PPS에는 FAS시험대상자 중 31명이 제외되어 총 282명(시험군 146명, 대조군 136명)이 포함되었다.
- 무작위 배정된 329명의 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초정보를 투여군 별로 분석한 결과, 인구학적 정보 및 기초정보 중 시험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다 (모든 $p>0.05$).

② 1차 유효성 결과

- 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율
 - 유효성 평가 주분석군인 PPS군 분석 결과, 8주 시점까지 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율은 시험군 100.00% (146/146명), 대조군 97.06% (132/136명)이었다. 두 군간(시험군-대조군) 궤양의 치료율 차이는 2.94% (95% CI: [-2.17, 8.05])이었다.

	JP-1366 20mg (N=146)	란소프라졸 30mg (N=136)
4주 시점에서 치유율 n(%)	137 (93.84)	125 (91.91)
누적 치유율 n(%)	146 (100.00)	132 (97.06)
치유율차의 95% 양측 신뢰구간	2.94% [-2.17, 8.05]	

* 비열등성 마진 : -8%

③ 2차 유효성 결과

- 4주 시점 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율
 - 주 분석군인 PPS에서 임상시험용의약품 투여 후 4주 시점 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율은 시험군 93.84% (137/146명), 대조군 91.91% (125/136명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 1.92% (95% CI: [-4.37, 8.57])였다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.
- 4주 시점 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율
 - 주 분석군인 PPS 분석 결과, 4주 시점 헬리코박터균 감염 시험대상자에서 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율은 시험군 94.34% (50/53명), 대조군 91.11% (41/45명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 3.23%였다. 감염되지 않은 시험대상자에서 궤양의 치료율은 시험군 93.55% (87/93명), 대조군 92.31% (84/91명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 1.24%였다. FAS 분석 결과, 4주 시점 헬리코박터균 감염 시험대상자에서 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율은 시험군 89.66% (52/58명), 대조군

87.76% (43/49명)로, 두 군간 치료율 차이는 1.90% 였고 감염되지 않은 시험대상자의 궤양의 치료율은 시험군 87.50% (91/104명), 대조군 90.82% (89/98명)로, 두 군간 치료율 차이는 -3.32%였다.

- 8주 시점까지 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율
 - 주 분석군인 PPS 분석 결과, 8주 시점까지 헬리코박터균 감염 시험대상자의 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율은 시험군 100.00% (53/53명), 대조군 97.78% (44/45명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 2.22%였다. 감염되지 않은 시험대상자에서 궤양의 치료율은 시험군 100.00% (93/93명), 대조군 96.70% (88/91명)로, 두 군간(시험군-대조군) 치료율 차이는 3.30%였다.
 - FAS 분석 결과, 8주 시점까지 헬리코박터균 감염 시험대상자의 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율은 시험군 94.83% (55/58명), 대조군 94.00% (47/50명)로, 두 군간 치료율 차이는 0.83%였고, 감염되지 않은 시험대상자의 궤양의 누적 치료율은 시험군 94.23% (98/104명), 대조군 95.00% (95/100명)로, 군간 치료율 차이는 -0.77%였다.
- 4주, 8주 시점 위장증상 설문지(Nepean dyspepsia index-korean version, NDI-K) 변화량
 - 주분석군인 PPS 결과, 베이스라인 대비 4주 시점의 NDI-K 총점 평균(Mean±SD) 변화량은 시험군 -18.4 ± 24.42 점, 대조군 -19.2 ± 23.15 점으로 두 군간(시험군-대조군) 변화량 차이는 -1.28 점이었다. 베이스라인 대비 8주 시점의 NDI-K 총점 평균(Mean±SD) 변화량은 시험군 -13.6 ± 10.50 점, 대조군 -21.2 ± 15.76 점으로, 두 군간(시험군-대조군) 변화량 차이는 -1.30 점이었다.
 - NDI-K 15가지 하위 항목 분석 결과를 요약하면 베이스라인 대비 8주 시점의 변화량 중 상복부 쓰림(‘Burning sensation in upper abdomen’) 항목에서 대조군과 비교하여 시험군에서 큰 감소량이 확인되었으며, 트림(‘Burping / Belching’)의 경우, 시험군 대비 대조군에서 큰 감소량이 확인되었다. 가슴의 통증(‘Pain or ache in chest’), 조기 만복감(‘Inability to finish a regular meal’), 숨쉬기가 좋지 않음(‘Difficult breathing’)의 경우, 시험군에서는 시험약 투여 전·후 증상이 없어 변화량이 0점이었고 시험군과 비교하여 대조군에서 각 하위 항목별 변화량의 표준편차(SD)가 상대적으로 큰 경향이 있었다.
- 4주, 8주 시점 삶의 질(Euroqol-5 dimensions-5 levels, EQ-5D-5L) 변화
 - EQ-5D-5L의 5가지 건강상태의 하위영역(‘Dimension’) 분석 결과, 두 군 모두 임상시험용 의약품 투여기간이 길어질수록 1점(‘Level 1’)에 해당되는 시험대상자 비율이 증가하는 경향을 보였다.
 - 베이스라인 대비 4주 시점 EQ-5D-5L 척도(‘Index score’)의 평균(Mean±SD) 변화량은 시험군 0.06 ± 0.10 점, 대조군 0.06 ± 0.09 점으로, 두 군간(시험군-대조군) 변화량의 차이는 0.00점이었다. 베이스라인 대비 8주 시점 EQ-5D-5L 척도(‘Index score’)의 평균(Mean±SD) 변화량은 시험군 0.09 ± 0.07 점, 대조군 0.07 ± 0.09 점으로 두 군간(시험군-대조군) 변화량의 차이는 0.05점이었다.
- 4주, 8주 시점 궤양의 크기 변화 및 변화율
 - 베이스라인 대비 4주 시점의 궤양의 평균(Mean±SD) 크기 변화량은 시험군 -7.5 ± 4.41 mm, 대조군 -6.7 ± 4.26 mm로, 두 군간(시험군-대조군) 궤양의 크기 변화 차이는 -0.37 mm였다. 베이스라인 대비 8주 시점의 궤양의 평균(Mean±SD) 크기 변화는 시험군 -10.6 ± 5.59 mm, 대조군 -9.0 ± 6.54 mm로

두 군간(시험군-대조군) 궤양의 평균(Mean±SD) 크기 변화 차이는 -2.21 mm였고 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

- 4주, 8주 시점 궤양의 개수 변화

- 베이스라인 대비 4주, 8주 시점에서 궤양의 개수가 하나 이상 줄어든 경우, 개선으로 정의하였다. 주 분석군인 PPS 분석 결과, 베이스라인 대비 4주 시점에서 개선율('improvement')은 시험군 94.52% (138/146명), 대조군 94.85% (129/136명)였으며, 베이스라인 대비 8주 시점에서 개선율('improvement')은 시험군 100% (9/9명), 대조군 72.73% (8/11명)로 확인되었다. 베이스라인 대비 4주, 8주 시점 궤양 개수의 개선율에 대해 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

④ 안전성 결과

- 임상시험용의약품 투여후 이상사례 발생률은 11.96%(39/326명, 51건)이었으며 투여군 별로 시험군은 13.25%(22/166명, 27건), 대조군은 10.63%(17/160명, 24건) 이었고 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 약물이상반응 발생률은 4.60%(15/326명, 18건) 이었으며, 투여군 별로는 시험군 4.22%(7/166명, 9건), 대조군 5.00%(8/160명, 9건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 본 임상시험에서 시험약으로 인한 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았다.
- 임상시험시 시험군에서 1명이상 보고된 이상사례는 'Abdominal pain upper(상복부 통증)', 'Dyspepsia(소화불량)' 가 각 1.81% (3/166명, 3건), 'Gastroesophageal reflux disease(위식도역류질환)' 가 1.20% (2/166명, 2건)이었고, 약물이상반응은 Dyspepsia(소화불량)' 가 1.81% (3/166명, 3건), 'Eruption(트림)', 'Abdominal pain upper(상복부 통증)', 'Gingival swelling(치은종창)', 'Nausea(구역)', 'Cough(기침)', 'Vocal cord thickening(성대비후)' ADR이 각 0.60% (1/166명, 1건)이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 치료적증임상시험(JP-1366-303)에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율이었고 주 분석군은 PPS군으로 분석을 수행하였다.
- 임상시험용의약품 투여 후 8주 시점까지 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율은 시험군 100%(146/146명), 대조군 97.06%(132/136명) 이었다. 두 군간(시험군-대조군) 궤양의 치료율 차이는 2.94% (95% CI: [-2.17, 8.05])로 비열등성 마진 -8%를 초과하여 비열등성을 입증하였다.
- 이차유효성 평가 변수로서 임상시험용의약품 투여 후 ① 4주 시점 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율 ② 4주 시점 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 치료율 ③ 8주 시점까지 헬리코박터균 감염 상태에 따른 상부위장관 내시경검사로 확인된 궤양의 누적 치료율 ④ 4주, 8주 시점 위장증상 설문지(Nepean dyspepsia index-korean version, NDI-K) 변화량 ⑤ 4주, 8주 시점 삶의 질(Euroqol-5 dimensions-5 levels, EQ-5D-5L) 변화 ⑥ 4주, 8주 시점 궤양의 크기 변화 및 변화율 ⑦ 4주, 8주 시점 궤양의 개수 변화는 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었다. 보고된 대부분의 이상반응은 시험약과 활성 대조약의 주성분인 P-CAB계열의 유사제제에서 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었다.
- 이상반응(TEAEs) 발생률은 11.96%(39/326명, 51건)이었으며 투여군 별로 시험군은 13.25%(22/166명, 27건), 대조군은 10.63%(17/160명, 24건) 이었고 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 약물이상반응(ADRs) 발생률은 4.60%(15/326명, 18건) 이었으며, 투여군 별로는 시험군 4.22%(7/166명, 9건), 대조군 5.00%(8/160명, 9건) 이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 본 임상시험에서 발생한 이상반응의 결과 대부분이 경증으로 자연적으로 회복되었으며, 시험군에서 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응, 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물 이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의 의견

- 신청 효능효과(위궤양의 치료) 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 위궤양

환자 대상으로 활성대조 대비 비열등성을 비교한 치료적 확증 임상시험 1편을 제출하였다.

- 위궤양 환자 326명을 대상으로 자스타프라잔시트르산염 20mg 1일 1회 또는 란소프라졸 30mg 1일 1회를 최대 8주 투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험으로 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 8주 시점까지의 상부위장관 내시경 검사로 확인된 궤양의 누적 치료율이었다. 일차 유효성 평가 변수는 시험약과 대조약에서 각각 100%, 97.06%였고 궤양의 치료율 차이는 2.94%[-2.17, 8.05]로 비열 등성 마진 -8%를 초과하여 비열등성을 입증하였다.
- 안전성 측면에서 자스타프라잔시트르산염 20mg 투여시 대조약과 비교하여 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 유의한 차이가 없었다. 또한, 기존에 알려진 P-CAB계열의 유사제제에서 보고된 이상 반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

품목 개요

회사명	온코닉테라퓨틱스(주)	허가일	2024.4.24.
제품명	자큐보정20밀리그램(자스타프라잔시트르산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver3.0, 2025.5.27.
주성분 및 함량	1정(216밀리그램) 중 자스타프라잔시트르산염 20.0밀리그램		
효능 · 효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 위궤양의 치료		

안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당사항 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
설사, 간 기능 이상, 혈액 가스트린 증가, 골절, 저마그네슘 혈증, 위선종 및 신경내분비종양	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> 소아 및 청소년에서의 사용 고령자에서의 사용 임부 및 수유부에서의 사용경험 간기능 장애환자에서의 사용 신기능 장애환자에서의 사용 	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사) 	- 해당 없음

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