

# 의약품 품목허가 보고서

|                              |  |   |  |
|------------------------------|--|---|--|
| <b>접수일자</b>                  | 2022-01-27   | <b>접수번호</b>   | 20220015240  |
| <b>신청구분</b>                  | 자료제출의약품<br>3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량                 |   |  |
| <b>신청인 (회사명)</b>             | 에이치케이이노엔(주)  |   |  |
| <b>제품명</b>                   | 케이캡정25밀리그램(테고프라잔)  |   |  |
| <b>주성분명<br/>(원료의약품등록 번호)</b> | 테고프라잔(DMF 등록번호 : 수1452-5-ND)                                       |   |  |
| <b>제조/수입 품목</b>              | <input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입 | <b>전문/일반</b>  | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |
| <b>제형/함량</b>                 | 1정(103밀리그램) 중 테고프라잔 25.0밀리그램                                       |   |  |
| <b>신청<br/>사항</b>             | <b>효능효과</b>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 미란성 위식도역류질환의 치료</li> <li>2. 비미란성 위식도역류질환의 치료</li> <li>3. 위궤양의 치료</li> <li>4. 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리<br/>   제균을 위한 항생제 병용요법</li> <li>5. 위식도역류질환 치료 후 유지요법</li> </ol>   |  |
|                              | <b>용법용량</b>  | <p>이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 미란성 위식도역류질환의 치료<br/>   1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나<br/>   증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.</li> <li>2. 비미란성 위식도역류질환의 치료<br/>   1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.</li> <li>3. 위궤양의 치료<br/>   1일 1회, 1회 50 mg을 8주간 경구투여한다.</li> <li>4. 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리<br/>   제균을 위한 항생제 병용요법<br/>   헬리코박터파일로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약<br/>   50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 1일 2회 7일간 경구<br/>   투여한다.</li> </ol> |  |

|                |   |   |   |
|----------------|---|---|---|
|                |   | 5. 위식도역류질환 치료 후 유지요법<br>1일 1회, 1회 25 mg을 경구투여한다.<br><br>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. |   |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자  | 2022-07-20  |   |
|                | 효능·효과   | 붙임 참조   |   |
|                | 용법·용량   | 붙임 참조   |   |
|                | 사용상의<br>주의사항  | 붙임 참조   |   |
|                | 저장방법 및<br>사용기간  | 붙임 참조   |   |
|                | 허가조건  | 붙임 참조   |   |
| 국외 허가현황        |   | -   |   |
| 허가부서           | 허가총괄담당관   | 허가담당자   | 이지영 주무관, 문성은 사무관,<br>이수정 과장   |
| 심사부서           | 약효동등성과<br><br>사전상담과<br><br>의약품안전평가과<br><br>첨단의약품품질심사과 | 심사담당자   | (안유) 정세희 주무관, 박소라<br>연구관, 김소희 과장<br>(임상 통계) 정지원 심사관, 김<br>문신 연구관, 최영주 과장<br>(RMP) 정희금 심사원, 김명미<br>사무관, 신경승 과장<br>(기시) 홍윤미 주무관, 이경신<br>연구관, 손경훈 과장 |
| GMP*<br>평가부서   | 해당사항 없음   | GMP<br>담당자  | 해당사항 없음   |

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

1. 미란성 위식도역류질환의 치료
2. 비미란성 위식도역류질환의 치료
3. 위궤양의 치료
4. 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법
5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함>

### ○ 용법·용량

- 이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.
1. 미란성 위식도역류질환의 치료  
1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속 되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.
  2. 비미란성 위식도역류질환의 치료  
1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.
  3. 위궤양의 치료  
1일 1회, 1회 50 mg을 8주간 경구투여한다.
  4. 소화성궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법  
헬리코박터파일로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클라리트로마이신 500 mg을 1일 2회 7일간 경구투여한다.
  5. 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함>  
1일 1회, 1회 25 mg을 경구투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 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)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 사용경험이 없다.
- 2) 신장애 환자(사용경험이 없다.)
- 3) 고령자(8. 고령자에 대한 투여' 항 참조)

3. 이상반응

1) 미란성 위식도역류질환, 비미란성 위식도역류질환, 위궤양 환자를 대상으로 총 5건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 360 명이 이 약 50 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(\* 표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1 % 이상)은 아래 표1과 같다.

표1. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

| 기관계              | 이상반응              |
|------------------|-------------------|
| 각종 위장관 장애        | 오심, 설사, 소화 불량     |
| 감염 및 기생충 감염      | 비인두염, 바이러스 상기도 감염 |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 흉부 불편감            |

임상시험에서 이 약 50 mg 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위 별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 상복부 통증\*, 복부 불편감\*, 변비\*, 복통\*, 복부 팽창\*, 구토, 트림, 하복부 통증, 위 궤양\*, 항문 출혈\*, 미란성 십이지장염\*, 고창\*, 위 용종\*, 위 식도 역류 질환\*, 장 화생, 토혈, 치핵, 흑색변\*
- 감염 및 기생충 감염: 모낭염\*, 비인두염\*, 세균성 위장염, 잠복 결핵
- 임상 검사: 알라닌 아미노 전이 효소 증가\*, 감마-글루타밀 전이 효소 증가\*, 혈액 빌리루빈 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가\*, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가\*, 혈뇨 존재\*, 소변 적혈구 양성\*, 혈액 가스트린 증가\*, 혈액 중성 지방 증가\*
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 피로\*
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 인대 염좌, 뇌진탕, 찰상, 발 골절, 관절 손상, 근육 염좌
- 근골격 및 결합 조직 장애: 근육통\*, 관절통, 건염\*
- 각종 신경계 장애: 두통\*, 어지러움

- 피부 및 피하 조직 장애: 혈관 부종, 피부염, 지루성 피부염\*
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 기침\*, 구인두 통증, 인후 자극
- 생식계 및 유방 장애: 질 분비물, 외음질 소양증, 유방 석회화\*, 자궁 선근증, 난소 낭종
- 간담도 장애: 담관 결석, 간 낭종
- 신장 및 요로 장애: 과다 긴장 방광, 야간뇨\*, 신 낭종
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 위 선암종, 유방암, 위장관 선종\*, 자궁 평활근종
- 각종 심장 장애: 심실 기외수축\*
- 혈액 및 림프계 장애: 림프절염\*, 빈혈\*
- 각종 정신 장애: 불면\*
- 외과적 및 내과적 시술: 치아 임플란트
- 귀 및 미로 장애: 이통\*
- 대사 및 영양 장애: 당뇨병
- 각종 혈관 장애: 고혈압
- 각종 내분비 장애: 갑상선 낭종\*

2) 헬리코박터파일로리 양성인 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 환자를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 314명이 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(\* 표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1 % 이상)은 아래 표2와 같다.

표2. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

| 기관계           | 이상반응                                   |
|---------------|--|
| 각종 위장관 장애     | 설사*, 상복부 통증*, 복부 팽창*, 소화 불량*, 오심*, 복통* |
| 각종 신경계 장애     | 미각 이상*, 두통*                            |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 두드러기*                                  |

임상시험에서 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클래리트로마이신 500 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위 별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 변비\*, 입 건조\*, 복부 불편감\*, 항문 실금\*, 십이지장염, 혈변 배설, 구강 지각 이상\*, 구토
- 각종 신경계 장애: 어지러움\*, 편두통\*, 졸림\*, 미각 장애\*
- 피부 및 피하조직 장애: 소양증\*, 홍반\*, 발진\*, 약물 발진\*, 독성 피부 발진\*
- 감염 및 기생충 감염: 비인두염, 방광염, 대상 포진, 모낭염\*, 맥립종, 부비동염, 편도염\*
- 임상 검사: 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가\*, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가\*

- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 무력증\*, 흉통\*
- 근골격 및 결합 조직 장애: 등허리 통증, 근육통\*, 근골격 경직\*
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 발성 장애, 기침, 구인두 통증
- 각종 심장 장애: 두근거림\*
- 각종 혈관 장애: 홍조\*, 안면의 홍조\*
- 각종 눈 장애: 맥락막염\*, 망막 장애\*
- 각종 정신 장애: 불면\*
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 대장 선종
- 간담도 장애: 간 지방증
- 대사 및 영양 장애: 2형 당뇨병

3) 약물치료 후 내시경으로 치유가 확인된 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 1건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 173명이 이 약 25 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응(\*표시)은 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상)은 아래 표3과 같다.

표 3. 임상시험 시 1% 이상 보고된 이상반응

| 기관계             | 이상반응                        |
|-----------------|-----------------------------|
| 각종 위장관 장애       | 미란성 위염*, 만성 위염*, 위 용종*, 설사* |
| 각종 신경계 장애       | 어지러움*, 두통                   |
| 감염 및 기생충 감염     | 비인두염*                       |
| 임상 검사           | 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가         |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 기침*                         |

임상시험에서 이 약 25 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발현 부위별로 열거하면 다음과 같다.

- 각종 위장관 장애: 변비, 고가스트린혈증\*, 복통\*, 장 화생, 위 궤양, 소화 불량\*, 대장 용종\*
- 각종 신경계 장애: 안면 마비, 감각이상
- 감염 및 기생충 감염: 방광염\*, 기관지염\*, 치주염
- 임상 검사: 알라닌 아미노 전이 효소 증가\*, 혈액 빌리루빈 증가\*, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가
- 근골격 및 결합 조직 장애: 척추 측만증\*, 근골격 불편감, 척추 내 추간판 장애, 골감소증\*, 관절통\*, 등허리 통증
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 타박상, 골반 골절, 피부 찰과상, 치아 골절, 손목 골절
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 후두 궤양화, 습성 기침, 구인두 통증
- 피부 및 피하 조직 장애: 발진, 만성 두드러기, 소양증
- 각종 심장 장애: 이완기 기능 장애
- 귀 및 미로 장애: 난청\*

- 각종 내분비 장애: 갑상선 종괴\*
- 간담도 장애: 간 지방증\*
- 신장 및 요로 장애: 신결석증

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.

2) 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.

3) 이 약으로 장기간 치료할 경우 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다

4) 다른 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 및 이 약의 장기투여 시 양성 위용종이 관찰되었다.

5) 미란성 위식도 역류질환의 유지요법에서 유지요법이 필요없는 환자에게는 투여하지 않는다.

6) 위궤양 등에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는다.

7) 골절 : 몇몇 발표된 관찰연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI) 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증 관련 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 프로톤펌프억제제 고용량(매일 반복투여로 정의)을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다. 이 결과를 고려하여 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여해야 한다. 골다공증과 관련된 골절의 위험이 있는 환자들은 확립된 치료지침에 따라 치료를 받아야 한다.

8) 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.

9) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이와 같이 위산억제제로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리

딤 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리딤 디피실레성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사 증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리딤 디피실레성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다. 환자는 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여받아야 한다.

10) 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.

11) 위저선 용종(Fundic gland polyps): 프로톤펌프억제제 사용은 위저선 용종의 위험 증가와 관련이 있으며, 특히 1년 이상 장기간 사용은 위저선 용종의 위험증가와 관련이 있다. 대부분의 위저선 용종은 무증상이다. 프로톤펌프억제제 또는 이 약의 요법은 치료하고자 하는 증상에 맞게 최저 용량으로 최단 기간 사용하도록 한다.

## 5. 상호작용

### 1) pH-의존성 흡수 약동학을 보이는 약물

위산의 pH가 생체내이용률의 중요한 결정 요인이 되는 약물인 경우에는 이 약에 의한 위산분비억제작용 때문에 약물의 흡수가 저해될 수 있다. 다른 산분비억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여 중에는 케토코나졸, 이트라코나졸, 암피실린에스테르, 아타자나비르, 철염, 엘로티닙, 게피티니브 및 미코페놀레이트모페틸의 흡수가 감소될 수 있다. 반면에 디곡신과 같은 약물의 흡수는 증가될 수 있다.

이 약은 위산분비를 억제하므로 흡수가 위산에 의존적인 아타자나비르, 넬피나비어 또는 릴피비린의 병용 시 혈장 농도가 감소할 수 있으므로, 그 결과로 치료효과를 저하시킬 수 있다. 따라서, 아타자나비르, 넬피나비어 또는 릴피비린과 병용투여해서는 안된다.

2) 이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약과 CYP3A4 저해제인 클래리스로마이신을 병용투여시, 이 약과 클래리스로마이신의 AUC<sub>τ</sub>가 각각 2.5배, 1.25배 증가하였다.

3) 이 약은 아목시실린의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

4) 이 약은 아토르바스타틴의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

5) 이 약과 비스테로이드소염진통제 (NSAIDs) (나프록센, 아세클로페낙 또는 세레콕시브) 병용 투여를 평가한 시험에 의하면 임상적으로 유의미한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부



사람에서 이 약의 임신 중 노출에 대한 안전성 자료는 없다. 배태자 발생시험 결과, 랫드에서 짧은 과잉목갈비뼈가 증가하였다. 그러므로 안전상 이유로 임신 중 이 약의 사용을 금한다.

## 2) 수유부

이 약이 사람 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 한다. 이 약의 동물실험 결과, 랫드에 투여 시 유즙 중으로 분비되는 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. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

## 10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

## 11. 과량 투여 시의 처치

이 약의 심각한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 400 mg까지 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 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프( $H^+/K^+-ATPase$ )에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비차단제 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하

여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.

#### 나. 약동학 정보

##### 1) 흡수

건강한 성인에게 테고프라잔 50~400 mg를 단회 경구투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간( $t_{max}$ )은 0.5~1시간의 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. 7일간 반복 투여 후 용량군별 평균 최고 혈중 농도는 단회 투여와 비교하였을 때 유사하거나 감소하는 경향을 나타내었다.

건강한 성인에게 테고프라잔 200 mg을 공복 상태와 식사 후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후  $T_{max}$ 의 지연 및  $C_{max}$ 의 감소경향이 나타났으나,  $AUC_{last}$ 와 약력학적 평가변수(위 내 pH 4이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.

건강한 성인에게 테고프라잔 50 mg을 공복, 식전 또는 식후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후  $T_{max}$ 의 지연 및  $C_{max}$ 의 감소경향이 나타났으나,  $AUC_{last}$ 와 약력학적 평가변수(위 내 pH 4이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.

##### 2) 분포

이 약의 *in vitro* 혈장단백질비결합분율은 1~10  $\mu$ M 농도구간 중 사람에서 각각 8.7~9.0%이었다.

##### 3) 대사 및 배설

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 주 대사물은 대사체 M1(탈알킬화체)임이 확인되었다.

이 약을 랫드와 개에 정맥투여 후, 뇨에서의 미변화체 배설량은 1% 미만이었다. 이 약의  $^{14}C$ 표지체를 랫드에 경구투여 후, 168시간 시점에서 배설물의 회수율은 암.수에서 각각 93%, 97% 였다. 뇨 및 변에서 각각 22~24%, 65~69% 암.수 차이 없이 배설되었다. 담도삼관 랫드에 단회 경구투여시, 담즙, 뇨 및 변에서 각각 41.4%, 25.7%, 28.4%로 배설되어, 총회수율은 97.7% 이었다. 미변화체는 담즙 및 뇨에서는 1% 미만이고 변에서는 15%, 대사체 M1은 변에서 6%가 검출되었다.

이 약을 건강한 성인 남성에게 경구투여 시 미변화체와 대사체 M1의 반감기는 각각 4.1시간, 22.8시간으로 나타났다. 미변화체의 뇨 배설률은 약 4.1%, 소실률은 1.1 L/hr 이었고, 주대사체 M1의 뇨 배설률은 약 2.3%, 소실률은 0.5 L/hr 이었다.

##### 4) 약물 상호작용

(1) 이 약의 혈장농도에 영향을 미칠 수 있는 약제

① 이 약은 간에서 CYP3A4에 의해 대사된다. *in vitro* 연구에서 CYP3A4저해제인 케토코나졸에 의해 이 약의 대사가 유의하게 저해되었으나, CYP1A2, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6의 저해제는 이 약의 대사를 유의하게 감소시키지 않았다. 이 약과 CYP3A4 저해제와의 병용투여시, 이 약의 노출이 증가될 수 있다.

② 이 약은 P-gp의 기질로, in vitro 연구에서 P-gp 저해제인 베라파밀에 의해 이 약의 efflux ratio가 감소하였다. 이 약과 P-gp 저해제와의 병용투여는 이 약의 위장관 흡수를 증가시켜 노출이 증가될 수 있다.

③ 건강한 성인에게 이 약과 클래리트로마이신(CYP3A4 및 P-gp의 기질이며 저해제)을 병용투여한 결과, 이 약의 C<sub>ss,max</sub>와 AUC<sub>τ</sub>는 각각 1.65배, 2.5배 증가 하였다. 한편, 클래리트로마이신은 AUC<sub>τ</sub>만 경미하게 1.25배 증가하였고, C<sub>ss,max</sub>의 유의한 증가는 없었으며 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

④ 건강한 성인에게 이 약과 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 테고프라잔 단독투여 시에 비하여 테고프라잔의 AUC<sub>0-12</sub>가 0.78배, C<sub>ss,max</sub>가 0.75배로 감소하였으며, 테고프라잔 대사체 M1의 AUC<sub>0-12</sub>가 0.77배, C<sub>ss,max</sub>가 0.84배로 감소하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

(2) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약제

① 이 약은 in vitro에서 CYP2C8 및 CYP3A4에 대하여 경쟁적 저해작용을 보였으나, 그 IC<sub>50</sub>값이 모두 임상용량 최고혈장농도의 약 25배 이상이었다.

② 이 약은 in vitro에서 OATP1B1의 기질 종류에 따라 저해도의 차이를 보이는데, 임상용량 최고혈장농도를 고려할 때 일부 OATP1B1 기질약물에 대하여 경미하게 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있다.

③ 건강한 성인에게 이 약과 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 메트로니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트와 병용투여 시에 비하여, 메트로니다졸의 약동학에는 영향을 주지 않았으며, 테트라사이클린의 AUC<sub>0-6</sub>가 0.62 배, C<sub>ss,max</sub>가 0.64배로 감소하였고, 비스무트의 AUC<sub>0-6</sub>가 1.55배, C<sub>ss,max</sub>가 1.38배로 증가하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 에스오메프라졸 40 mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상 시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 에스오메프라졸 40 mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90% (90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 비열등함을 입증하였다(표3).

표3. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율

|             | 이 약       |           | 에스오메프라졸   |
|-------------|-----------|-----------|-----------|
|             | 50 mg     | 100 mg    | 40 mg     |
| PPS         | N=92      | N=91      | N=88      |
| 치유율 [% (N)] | 98.91(91) | 98.90(90) | 98.86(87) |

|            |               |               |  |
|------------|---------------|---------------|--|
| Difference | 0.05          | 0.04          |  |
| 95% 신뢰구간   | [-3.02, 3.11] | [-3.04, 3.12] |  |
| p-value*   | <.0001        | <.0001        |  |

\*비열등 마진 -10%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

### 2) 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우월함을 입증하였다(표4).

표4. 비미란성 위식도역류질환 환자에서 4주 주증상 완전 소실 환자 비율

|               | 이 약        |            | 위약         |
|---------------|------------|------------|------------|
|               | 50 mg      | 100 mg     |            |
| FAS           | N=106      | N=99       | N=99       |
| 증상 소실 [% (N)] | 42.45 (45) | 48.48 (48) | 24.24 (24) |
| p-value*      | 0.0058     | 0.0004     |            |

\* Chi-square test, 유의수준 0.05(양측검정), FAS; Full Analysis Set

### 3) 위궤양

위궤양 환자 306명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 란소프라졸 30 mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 란소프라졸 30 mg 투여군에서 각각 100.00%(88명/88명), 97.85% (91명/93명), 100.00%(85명/85명)으로 비열등함을 입증하였다(표5).

표5. 위궤양 환자에서 8주 누적 치유율

|                     | 이 약         |               | 란소프라졸       |
|---------------------|-------------|---------------|-------------|
|                     | 50 mg       | 100 mg        |             |
| PPS                 | N=88        | N=93          | N=85        |
| 치유율 [% (N)]         | 100.00 (88) | 97.85 (91)    | 100.00 (85) |
| Difference 95% 신뢰구간 | 0.00        | -2.15         |             |
|                     |             | [-7.66, 2.43] |             |
| p-value*            |             | <.0001        |             |

\*비열등 마진 -8.54%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

### 4) 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한항생제 병용요법

헬리코박터파일로리 양성인 환자를 대상으로 이 약 50 mg 또는 란소프라졸 30 mg을 항생제 아목시실린 1 g, 클라리트로마이신 500 mg과 병용하여 1일 2회 7일간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험 2건을 수행하였다. 헬리코박터파일로리 제균율은 이 약 50 mg 항생제 병용요법 투여군 및 란소프라졸 30 mg 항생제 병용요법 투여군에서 각각 비열등함을 입증하였다(표6).

표6. 헬리코박터파일로리 제균율

|                     | 시험 1**         |                | 시험 2***        |                |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                     | 이 약            | 란소프라졸          | 이 약            | 란소프라졸          |
|                     | 50 mg 항생제 병용요법 | 30 mg 항생제 병용요법 | 50 mg 항생제 병용요법 | 30 mg 항생제 병용요법 |
| PPS                 | N=150          | N=150          | N=119          | N=112          |
| 재균율[% (N)]          | 69.33(104)     | 67.33(101)     | 71.43(85)      | 69.64(78)      |
| Difference 95% 신뢰구간 | 2.00           |                | 1.79           |                |
|                     | [-8.53, 12.53] |                | [-9.98, 13.55] |                |
| p-value*            | 0.0127         |                | 0.0248         |                |

\*비열등 마진 -10%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

\*\* 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 환자 대상

\*\*\* 소화성 궤양, 저등급 위 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue, 점막연관림프조직) 림프종, EMR/ESD 치료 후 완전 절제된 조기위암 환자 및 만성 위축성 위염 환자 대상

5) 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법

내시경을 통해 미란성 위식도 역류질환 치유가 확인된 환자를 대상으로 이 약 25 mg, 또는 란소프라졸 15 mg을 1일 1회 6개월간 경구 투여한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험을 수행하였다. 1차 유효성 평가변수는 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율로, 유지기간(24주)동안 상부위장관 내시경 검사상 미란의 재발(LA grade A-D)이 관찰되지 않은 비율로 정의하였다. 시험결과, 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율은 이 약 25 mg 투여군 및 란소프라졸 15 mg 투여군에서 각각 90.58%(125명/138명), 89.52%(111명/124명)으로, 두 군의 관해유지율 차이는 1.06% (95%신뢰구간 -6.20, 8.33)으로 비열등성 기준 (95%신뢰구간 하한>-10%)을 만족하였다(표7).

표7. 24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율

|                                | 이 약           | 란소프라졸       |
|--------------------------------|---------------|-------------|
|                                | 25 mg         | 15 mg       |
| PPS                            | N=138         | N=124       |
| 24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율(% (N)) | 90.58 (125)   | 89.52 (111) |
| Difference 95% 신뢰구간            | 1.06          |             |
|                                | (-6.20, 8.33) |             |
| p-value*                       | 0.0014        |             |

\*비열등 마진 -10%, 유의수준 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

라. 독성시험 정보

1) 유전독성

이 약은 살모넬라균과 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 나타났다. CHL세포주를 이용한 체외 염색체 이상시험 결과 양성으로 나타났으나, 랫드 골수세포를 이용한 in vivo 소핵시험에서 소핵을 유발하지 않아 음성으로 나타났다.

2) 발암성

이 약은 랫드를 대상으로 2년간 수행한 발암성시험 결과, 수컷 15mg/kg/day(임상용량 AUC 기준 약 4.8배), 암컷 6mg/kg/day(임상용량 AUC 기준 약 6.8배)에서 위장내 신경내분비세포 종양이 관찰되었다.

### 3) 생식발생독성

랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 고용량 500mg/kg/day까지 수태능 및 초기배 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 배태자 발생시험 결과, 랫드 100 및 500mg/kg/day 투여군 태자에서 짧은 과잉목갈비뼈가 증가하였다. 랫드 모체에 대한 무독성량(NOEL)은 500mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 369배, 태자에 대한 무영향량(NOEL)은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 15.6배로 확인되었다.

토끼의 최대 용량(10 mg/kg/day) 투여군에서 유산 및 체중 감소 증상을 보였으나, 태자 발생에 대한 영향은 없었다. 토끼 모체에 대한 무독성량(NOEL)은 5mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 2배, 배태자에 대한 무독성량(NOEL)은 10mg/kg/day, 임상용량 AUC의 4.8배로 확인되었다.

랫드에서 출생 전후 발생 및 모체기능 평가시험 결과, 테고프라잔 및 대사체 M1이 모체의 유즙 내로 이행되는 것이 확인되었고, 최대 용량(60mg/kg/day)에서 출생자의 생존율이 감소하여 무독성량(NOEL)은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 8배로 확인되었다.

### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 테고프라잔
- 등록번호 : 수1452-5-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : Wisdom Pharmaceutical Co., Ltd. / No. 18, Qinghua Road, Sanchang, Haimen, Jiangsu, China

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 6년 잔여

\* 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

- (위해성 관리계획) '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항에 따른  
위해성관리계획 대상 의약품

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

| 구 분        | 품목허가        | 기준및시험방법<br>관련 자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 임상통계<br>관련 자료 | 위해성관리계획<br>관련 자료 |
|------------|-------------|------------------|------------------|---------------|------------------|
| 신청일자       | 2022.01.27. | 2022.01.28.      | 2022.01.28.      | 2022.02.04.   | 2022.01.28.      |
| 보완요청<br>일자 | 2022.04.12. | -                | 2022.04.07.      | -             | 2022.04.11.      |
| 보완접수<br>일자 | 2022.06.24. | -                | 2022.06.27.      | -             | 2022.06.27.      |
| 최종처리<br>일자 | 2022.07.20. | 2022.03.28.      | 2022.07.19.      | 2022.03.29.   | 2022.07.20.      |

[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 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) [별표1] 자료제출의약품-3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량

| 구분   | 제출자료   | 자료 번호 <sup>주1)</sup> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 비고 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |
|------|--|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|---|
|      |  | 2                    |   |   |   |   |   |   |   | 3 |   |   |   | 4 |   |   |   | 5 |   |   | 6 |    | 7 | 8 |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |
|      |  | 가                    |   |   |   | 나 |   |   |   | 가 |   | 나 |   | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 |    | 다 | 가 | 나 |   |   |   |   |   |   |   |      |   |
| 1    | 2  | 3                    | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 1 | 2 | 1 | 2 | 가 | 나 | 다 | 가  | 나 | 7 | 8 |   |   |   |   |   |   |   |      |   |
| 제출자료 | ○  | *                    | * | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | △ | △ | × | × | ○ | × | * | × | ×  | × | × | △ | ○ | * | * | ○ | × | ○ | ○ | 주3,4 |   |
| 제출여부 | ○  | ×                    | × | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | ○ | × | × | ×  | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○    | ○ |
| 면제사유 | 2. 가, 3. 가 : DMF 등록 성분으로 원료의약품 자료 같음<br>4. 5. : 동 규정 제28조제4항에 따라 제출자료 면제(시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우) |                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |

### ○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
    - 제조방법에 관한 자료
    - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 시험성적에 관한 자료
    - 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
    - 용기 및 포장에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 가혹시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료



## [심사자 종합의견]

- 신청 품목(케이캡25밀리그램)은 기허가 제품 케이캡50밀리그램과 주성분 및 첨가제가 비울적으로 유사한 정제로써 케이캡정50밀리그램의 효능효과를 반영하고, 미란성 위식도역류질환의 유지요법에 사용하기 위해 개발하였음. 「의약품품목허가 신고 심사규정」 [별표1] 전문의약품 II.자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량에 해당하는 자료제출의약품임.
- 기허가의약품 케이캡정50밀리그램과 동일한 효능효과를 입증하기 위한 근거자료로 비교용출시험자료를 제출하였으며, 제출된 비교용출시험자료를 검토한 결과, 대조약과 시험약의 용출은 동등함을 입증하였음. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처 고시) [별표 1] 주4에 따라 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비울적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」 (식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 독성, 약리, 임상시험 자료 갈음하였음.
- 미란성 위식도역류질환의 유지요법에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 1편을 제출하였음. 미란성 위식도역류질환을 진단받았다가 내시경을 통해 치유가 확인된 환자를 대상으로 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 다기관, 비열등성 3상 임상시험에서 시험약(테고프라잔 25mg) 및 대조약(란소프라졸 15mg)을 24주 동안 투여하여 결과, 시험약은 1차 유효성 평가변수인 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율에 대하여 대조약(란소프라졸 15mg) 대비 비열등성 기준을 만족하였음. 가장 흔한 약물이상반응은 미란성 위염, 만성 위염, 위용종, 설사, 어지러움, 비인두염 등이었으며 기허가 품목인 케이캡정50밀리그램의 기존 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음
- 비임상시험에 관한 자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 (식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 제출자료를 면제하였음.

## [약어 및 정의]

|                     |  |
|---------------------|--|
| AUC <sub>tau</sub>  | Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval |
| C <sub>max</sub>    | Maximum Observed Concentration After The 1 <sup>st</sup> Dose                              |
| C <sub>max,ss</sub> | Maximum Observed Concentration at steady state   |
| GERD                | GastroEsophageal Reflux Disease  |
| PPI                 | Proton-Pump Inhibitors   |
| P-CAB               | Potassium-competitive acid blocker   |
| T <sub>max</sub>    | Time of C <sub>max</sub> Over The Time Span Specified                                      |
| T <sub>max,ss</sub> | Time of C <sub>max</sub> Over The Time at Steady State                                     |

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 케이캡정25밀리그램(테고프라잔)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 칼륨경쟁적 위산분비 차단제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 H+/K+-ATPase에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제함.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품인 ‘에이치케이이노엔(주), 케이캡정50밀리그램(테고프라잔)’ (2018.07.05. 허가)의 주성분인 테고프라잔 저함량으로 변경하고 유효성분의 함량만의 증감 및 새로운 용법·용량으로 개발한 단일제임.
- 신청품목의 신청 효능효과는 “미란성 위식도 역류질환의 유지요법”으로, 건강한 성인을 대상으로 하는 1상 임상 약리시험자료(약물상호작용), 유효성 입증을 위한 위염 환자를 대상 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 비미란성 위식도역류질환의 치료
  - ③ 위궤양의 치료
  - ④ 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터파일로리 제균을 위한 항생제 병용요법
  - ⑤ 미란성 위식도역류질환 치료 후 유지요법<25mg에 한함>
- 질환에 대한 배경 : 위식도역류질환(이하, GERD)은 위산이나 음식물 등의 식도 역류로 발생하는 가슴쓰림, 위산 역류에 의한 제반증상 또는 이로 인해 합병증을 유발하는 질환이다. GERD로 유발되는 전형적인 증상은 가슴쓰림과 위산 역류이며 그 밖에 동반되는 식도 외 증상으로는 상복부통증, 수면장애, 소화불량, 연하곤란, 연하통, 구역, 구토 등이 있다. 한국에서 GERD의 유병률은 14.7~17.4%, ERD의 유병률은 8.6~11.8% 정도로 보고되고 있어 서구에 비해 유병률이 낮은 것으로 파악된다. 그러나, 최근 기대수명 증가와 서구형 식이 및 비만인구 증가 등으로 인해 GERD 유병률은 점차적으로 증가하는 추세이다.

GERD는 상부위장관 내시경에서 하부식도에 역류와 관련된 미란(erosion)이나 궤양이 관찰되는 경우 역류성식도염(reflux esophagitis)으로 정의한다. 그러나, 역류증상과 내시경 소견이 항상 일치하는 것은 아니기 때문에, 전형적인 역류증상과 함께 내시경상 식도에 미란이 있는 경우 미란성 위식도역류질환, 식도염 소견이 없거나 미세변화 병변과 함께 역류증상이 있는 경우 비미란성 위식도역류질환으로 분류한다.

- 소화성궤양(GU)은 여러 인자가 관여하여 발생하는 다인자성 질병(multifactorial disease)으로 유전적 요인과 환경적 요인이 궤양 발생에 영향을 미친다고 알려져 있다. 소화성궤양 환자 중 20~50% 정도가 가족력이 있고, 쌍생아나 항원을 대상으로 한 연구 결과는 가족성 십이지장 궤양이 유전적 소인이 있음을 말해주고 있다. 환경적 요인으로는 비스테로이드계 소염제(이하, NSAIDs), 흡연, 음주 등이 거론되고 있다. 소화성궤양의 병태생리는 공격인자(위산, 펩신, NSAIDs, 흡연, 산소유리기, 알콜 등)와 방어인자(점액, 중탄산이온 분비, 위점막 혈류, 빠른 상피세포의 재생, prostaglandin 및 상피성장인자 등) 사이의 불균형 때문으로 생각하였으나 H. pylori가 발견된 후 모호했던 병인의

많은 부분을 설명할 수 있게 되었다. GU는 내시경을 이용한 Sakita-Miwa classification에 따라 분류할 수 있다.

• 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :

- 위식도역류질환의 초기치료는 1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적이다.
- 양성자펌프억제제 초기치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프 억제제 유지요법이 권장된다.
  - \* 위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012, Korean J Gastroenterol, Vol. 60 No. 4, October 2012
- PPI계열: 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등
- P-CAB계열: 테고프라잔, 보노프라잔, 레바프라잔, 펙수프라잔 등

**1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점**

- 간기능 이상 : PPIs 또는 P-CAB 복용으로 인한 간 기능 이상에 대한 정확한 기전은 명확하게 알려지지 않았으나, 에소메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등 PPIs의 시판 전 임상시험 및 시판 후 조사에서 간 기능 이상과 관련된 약물이상반응은 1~2%정도로 보고되었으며 대부분의 이상반응은 가역적이었으며, 해당 약물의 투여를 중단했을 때 수 주일 내에 정상범위로 회복되었음.
- 설사 : 현재까지 이 약으로 진행한 임상시험 중 설사로 인해 보고된 중대한 이상반응은 없으나, 설사는 위산분비 억제제인 PPIs의 흔한 약물이상반응으로 이미 잘 알려져 있음. 위산 분비 억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 존재하는 세균의 수가 증가할 수 있으며 세균성 장병원체의 민감도를 증가시켜 장염을 일으킬 수 있음.

**1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항**

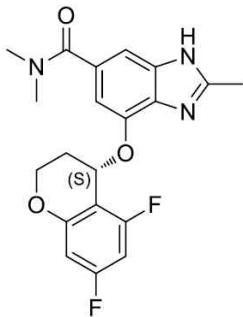
- 임상시험계획 승인 이력
  - 2016.9.26. 임상3상 시험계획(미란성 위식도 역류질환 치유가 확인된 환자 대상 유지요법) 승인

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

**2.1. 원료의약품(Drug substance)**

○ 테고프라잔

- 명칭: 테고프라잔(Tegoprazan)
- 일반명: 7-[(4S)-5,7-Difluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl]oxy - N,N,2-trimethyl - 1H-benzimidazole-5-carboxamide
- 분자식: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> M.W. 387.38
- 구조식:



**2.1.2 원료의약품 시험항목**

○ 테고프라잔

|   |
|---|
| ■ 정상    ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률    ■ 용점 <input type="checkbox"/> 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험    ■ 중금속    ■ 기타(원소불순물, 광학이성질체) )<br>■ 건조감량/강열감량/수분    ■ 강열잔분/회분/산불용성회분<br><input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 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)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

|   |
|---|
| ■ 정상    ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 기타(잔류용매) ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분<br><input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.   |
| 제제시험<br>■ 봉해/용출시험    ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험<br><input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br><input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험<br><input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건        | 용기형태/재질                | 결과             |
|--------|-------------|------------------------|----------------|
| 장기보존시험 | 25°C/60% RH | 병포장<br>(HDPE 병/ PP 마개) | 기준 내 적합 (18개월) |
| 가속시험   | 40°C/75% RH | (HDPE 병/ LDPE 마개)      | 기준 내 적합 (6개월)  |

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 30개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 30개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 독성시험 면제 사유서 제출

#### 4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

##### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

##### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

##### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

###### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

###### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

###### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

###### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

##### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

##### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당제출자료를 면제할 수 있다. 케이캡정50밀리그램 허가당시 테고프라잔의 독성에 관한 자료가 제출되었고, 검토된 용량 범위 내에 포함되므로 추가적인 독성시험을 실시하는 것은 무의미하다고 판단됨.

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 약리시험 면제 사유서 제출

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

### 5.2. 효력시험

- 해당없음

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제28조제4항에 근거하여 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당제출자료를 면제할 수 있다.

케이캡정50밀리그램 허가당시 위식도역류질환에 대한 약리시험 자료가 제출되었으며, 임상3상 승인 당시 신청 품목의 용량설정 타당성을 입증하는 근거자료가 제출되었으므로 추가적인 효력시험을 실시하는 것은 무의미하다고 판단됨.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건(약동학적/약력학적 평가, 약물상호작용), 3상 1건(유효성 평가)

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

### 6.4. 임상약리시험

| 단계  | 시험<br>(번호) | 시험목<br>적  | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량<br>및 방법 | 투여<br>기간 | 평가항목   | 결과   |  |
|---|------------|---|-----|----------|--------------|----------|--|--|--|
| <b>임상약리시험</b>   |            |   |     |          |              |          |  |  |  |
| 건강한 성인 남성 대상자에게 테고프라잔과 주요 NSAIDs를 반복 병용 투여시 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차 임상시험(IN_APA_117) |            |   |     |          |              |          |  |  |  |
| 1상  |            | ·무작위배정, 공개, 교차설계, 6x3<br>·건강한 성인 남성<br>·시험대상자 수: 총 60명<br>·투여방법: 경구투여<br><br>- 시험약1: 테고프라잔 50mg 1정 1일 1회<br>- 시험약2: 나프록센 500mg<br>- 시험약3: 아세클로페낙 100mg<br>- 시험약4: 세레콕시브 200mg<br>시험약 2,3,4는 1일 2회 투여<br>- 공복, 7일 반복투여<br>- 휴약기 7일이상 |     |          |              |          | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>단회 및 반복 투여시 혈장 중 테고프라잔 및 NSAIDs 계열성분의 Cmax,ss, AUCt, Cmin,ss, Cav,ss, Tmax,ss, t1/2, CLss/F, Vdss/F, | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>• 일차유효성 평가변수<br>- Cohort 1: 테고프라잔 및 나프록센의 AUCt, Cmax,ss<br>- Cohort 2: 테고프라잔 및 아세클로페낙의 AUCt, Cmax,ss<br>- Cohort 3: 테고프라잔 및 세레콕시브의 AUCt, Cmax,ss<br>• 2차 평가변수: C <sub>ss,min</sub> , C <sub>ss,av</sub> , T <sub>ss,max</sub> , t <sub>1/2</sub> , CL <sub>ss/F</sub> , V <sub>dss/F</sub> , Fluctuation [(C <sub>ss,max</sub> -C <sub>ss,min</sub> )/C <sub>ss,av</sub> ], Swing [(C <sub>ss,max</sub> -C <sub>ss,min</sub> )/C <sub>ss,min</sub> ] |  |
|   |            |   |     |          |              |          | <b>&lt;안전성&gt;</b><br>이상반응 등 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사, 심전도검사  | <b>&lt;안전성&gt;</b><br>- 코호트 1은 13명/24명에서 이상반응이 발생, 11명은 약물이상반응으로 평가되고 군간 유의적 차이 없었음. 코호트 2는 11명/18명에서 이상반응이 발생, 9명은 약물이상반응으로 평가되고 군간 유의적 차이 없었음. 코호트3는 7명/18명에서 이상반응 발생, 6명은 약물이상반응으로 평가되고 군간 유의적 차이 없었음. 모두 경증이었고 후유증 없이 회복되었음.<br>- 테고프라잔 투여시 발생한 이상반응은 Diarrhoea와 Dizziness, 임상실험실검사 수치 이상이었고, 기존   |  |

| 단계 | 시험<br>(번호) | 시험목<br>적 | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량<br>및 방법 | 투여<br>기간 | 평가항목 | 결과                            |
|----|------------|----------|-----|----------|--------------|----------|------|-------------------------------|
|    |            |          |     |          |              |          |      | 에 알려진 이상반응 외의 이상반응은 발생하지 않았음. |

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

- 해당없음

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

| 단계  | 시험<br>(번호)            | 시험목<br>적  | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량<br>및 방법 | 투여<br>기간 | 평가항목   | 결과   |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
|---|-----------------------|---|-----|----------|--------------|----------|--|--|--|---------------|---------------|-----|-------|-------|-------------------------------|------------|------------|--------------------|-----------------------|--|----------|--------|--|
| <b>안전성·유효성 시험</b>   |                       |   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| 미란성 위식도역류질환 치유가 내시경을 통해 확인된 환자의 유지요법에서 테고프라잔의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조, 제3상 임상시험[IN_APA_305] |                       |   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| 3상  |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 다기관, 무작위배정, 활성대조, 이중 눈가림, 비열등성</li> <li>• 시험목적:<br/>-일차 목적: 테고프라잔 25mg의 미란성 위식도역류질환 치료 유지효과가 란소프라졸 15mg 대비 비열등함을 입증하고 테고프라잔의 안전성을 확인</li> <li>• 약물치료 후 내시경 검사상 미란성 위식도역류질환의 치유가 확인된 자(351명)</li> <li>• 임상시험용 의약품:<br/>-시험약 : 케이캡정 25mg(테고프라잔)</li> </ul> |     |          |              |          | <p>&lt;유효성&gt;<br/>- 1차:<br/>24주 후 내시경 상 관해 유지율</p> <p>&lt;안전성&gt;<br/>이상반응, 활력 징후, 신체검진, 실험실적 검사, 심전도 검사, 중앙검사실검사</p> | <p>&lt;유효성 평가&gt;<br/>• 일차 평가 변수<br/>24주 후 내시경 상 관해 유지율</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>테고프라잔<br/>25mg</th> <th>란소프라졸<br/>15mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPS</td> <td>N=138</td> <td>N=124</td> </tr> <tr> <td>24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율(%(N))</td> <td>90.58(125)</td> <td>89.52(111)</td> </tr> <tr> <td>Difference 95%신뢰구간</td> <td>1.06<br/>(-6.20, 8.33)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value*</td> <td>0.0014</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*비열등성 한계: 하한 - 10% 이상</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> |  | 테고프라잔<br>25mg | 란소프라졸<br>15mg | PPS | N=138 | N=124 | 24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율(%(N)) | 90.58(125) | 89.52(111) | Difference 95%신뢰구간 | 1.06<br>(-6.20, 8.33) |  | p-value* | 0.0014 |  |
|   | 테고프라잔<br>25mg         | 란소프라졸<br>15mg   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| PPS   | N=138                 | N=124   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| 24주 후 내시경 검사에 따른 관해 유지율(%(N))   | 90.58(125)            | 89.52(111)  |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| Difference 95%신뢰구간  | 1.06<br>(-6.20, 8.33) |   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |
| p-value*  | 0.0014                |   |     |          |              |          |  |  |  |               |               |     |       |       |                               |            |            |                    |                       |  |          |        |  |



| 단계 | 시험<br>(번호) | 시험목<br>적  | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량<br>및 방법 | 투여<br>기간 | 평가항목 | 결과  |
|----|------------|---|-----|----------|--------------|----------|------|---|
|    |            | -대조약: 란스톤캡슐15mg(란소프라졸)<br>-위약: 케이캡정25mg, 란스톤캡슐 위약<br><br>• 투여방법 :<br>6개월동안 1일 1회 1정/1캡슐 식전 경구투<br>여 |     |          |              |          |      | - 이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과<br>란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 28.32%(49명<br>/173명, 68건), 37.93%(66명/174명, 105건)이었음.<br>- 약물이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여<br>군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각<br>12.72%(22명/173명, 30건), 21.26%(37명/174명,<br>56건)음.<br>- 중대한 이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투<br>여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각<br>1.16%(2명/173명, 2건), 5.75%(10명/174명, 10건)음.<br>- 임상시험시 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응<br>중 약물이상반응은 미란성 위염, 만성 위염, 위<br>용종, 설사, 어지러움, 비인두염, 기침이 있음. |

## 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

### [IN\_APA\_305]

#### ① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 351명의 시험대상자 중 임상시험용 의약품 미투여의 사유로 4명이 제외되어 safety set에 총 347명(시험군 173명, 대조군 174명)이 포함되었다.
- 무작위 배정된 347명의 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 유효성 결과

##### • 24주 후 내시경 상 관해 유지율

- 유효성 평가 주분석군인 PPS 분석 결과, 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 90.58%(125명/138명), 89.52%(111명/124명)이었음. 두 투여군의 관해 유지율 차이는 1.06(95% 신뢰구간(CI) -6.20, 8.33)으로 사전 정의된 비열등 기준을 만족하였다(95% 신뢰구간 하한  $>-10\%$ ).

|           | 테고프라잔 25밀리그램                          | 란소프라졸 15밀리그램      |
|-----------|---------------------------------------|-------------------|
| PPS (주분석) | 90.58% (125/138명)                     | 89.52% (111/124명) |
|           | 군간 차이(95% 양측 신뢰구간) 1.06%[-6.20, 8.33] |                   |

\*비열등성 한계: 하한 - 10% 이상

- 투여군과 하위군 간(LA grade별, H. pylori 감염 유무별, 구제약 복용 유무별, CYP2C19 genotype 유형별) 교호작용(interaction)이 24주 후 내시경상 관해 유지율에 미치는 영향을 분석한 결과, 투여군과 LA grade(A, B/C/D)만 교호작용이 있는 것으로 분석되었음. LA grade가 B/C/D인 그룹에서 테고프라잔 투여군이 란소프라졸 투여군 보다 내시경 상 관해 유지율이 더 높았으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(P value=0.0018).

#### ③ 안전성 결과

- 이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 28.32%(49명/173명, 68건), 37.93%(66명/174명, 105건)이었으며 투여군 간 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었음(P value=0.0573).
- 약물이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 12.72%(22명/173명, 30건), 21.26%(37명/174명, 56건)으로 란소프라졸 투여군 대비 테고프라잔 투여군의 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의하게 낮았음(P value=0.0341).
- 중대한 이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 1.16%(2명/173명, 2건), 5.75%(10명/174명, 10건)으로 란소프라졸 투여군 대비 테고프라잔 투여군의 중대한 이상반응 발현율은 통계적으로 유의하게 낮았음 (P value=0.0193)
- 임상시험시 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응중 약물이상반응은 미란성 위염, 만성 위염, 위 용종, 설사, 어지러움, 비인두염, 기침이 관찰되었음.

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

- 해당없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 핵심임상시험(IN\_APA\_305)에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 24주 후 상부위장관 내시경 검사에 따른 관해 유지율이었으며 PPS군으로 분석을 수행하였음.
- 테고프라잔 25mg 투여군 및 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 90.58%(125명/138명), 89.52%(111명/124명)로 두 군 모두 높은 관해 유지율을 보였으며, 두 군간 관해 유지율 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간은 (-6.20, 8.33)으로 신뢰구간 하한이 비열등성 한계 -10%를 벗어나지 않아 대조군 대비 비열등성 기준을 만족하였음(95% 신뢰구간 하한 >-10%).
- 투여군과 하위군 간(LA grade별, H. pylori 감염 유무별, 구제약 복용 유무별, CYP2C19 genotype 유형별) 교호작용(interaction)이 24주 후 내시경상 관해 유지율에 미치는 영향을 분석한 결과, 투여군과 LA grade(A, B/C/D)만 교호작용이 있는 것으로 분석되었음. LA grade가 B/C/D인 그룹에서 테고프라잔 투여군이 란소프라졸 투여군 보다 내시경 상 관해 유지율이 더 높았으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(P value=0.0018).

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률에 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검

사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었음. 보고된 대부분의 이상반응은 시험약과 활성대조약의 주성분인 테고프라잔과 란소프라졸의 기허가된 의약품에서 각각 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었음.

- 이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 28.32%(49명/173명, 68건), 37.93%(66명/174명, 105건)으로 란소프라졸 투여군 대비 테고프라잔 투여군 간 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었음(P value=0.0573).
- 약물이상반응 발현율은 테고프라잔 25mg 투여군과 란소프라졸 15mg 투여군에서 각각 12.72%(22명/173명, 30건), 21.26%(37명/174명, 56건)으로 란소프라졸 15mg 투여군 대비 테고프라잔 25mg 투여군의 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의하게 낮았음(P value=0.0341).
- 중대한 이상반응 발현율은 테고프라잔 25 mg 투여군과 란소프라졸 15 mg 투여군에서 각각 1.16%(2명/173명, 2건), 5.75%(10명/174명, 10건)으로 테고프라잔에서 투여군 간 중대한 이상반응 발현율은 통계적으로 유의하게 낮았음(P value=0.0193).

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당없음

##### 6.6.1 가교시험

- 해당없음

##### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

##### 6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

##### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 핵심 임상시험으로 목표적응증(미란성 위식도역류질환의 유지요법) 기허가품 목인 란소프라졸 15밀리그램과 비열등성을 비교한 3상 임상시험을 제출함.
- 3상 임상시험에서 미란성 위식도역류질환을 진단받았다가 내시경을 통해 치유된 환자 347명을 대상으로 테고프라잔 25mg 또는 란소프라졸 15mg을 최대 24주 투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험으로 1차 유효성 평가변수는 24주 내시경 관해 유지율이었으며 시험 결과 시험약 및 대조약에서 각각 90.58%(125명/138명), 89.52%(111명/124명)로 두 군 모두 높은 관해 유지율을 나타내었으며 두 군 차이 1.06(95% 신뢰구간 - 6.20, 8.33)으로 이 약

25mg은 란소프라졸 대비 비열등성 기준을 만족하였음(비열등성 기준 95% 신뢰구간 하한 > -10%)

- 안전성 측면에서 케이캡정25mg 투여시 란소프라졸15밀리그램 투여군과 비교하여 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 유의한 차이가 없었음. 또한, 기존에 알려진 테고프라잔의 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았고 테고프라잔 25mg은 24주간 Gastrin 상승 또는 영양 결핍의 우려없이 장기간 투여 가능한 것으로 평가되었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교
  - 케이캡정25밀리그램(신청품목) vs 케이캡정50밀리그램

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

|          |  |                        |                                   |
|----------|--|------------------------|-----------------------------------|
| 회사명      | 에이치케이이노엔(주)  | 허가일                    | 케이캡정25밀리그램<br>(2022-07-20)        |
| 제품명      | 케이캡구정25밀리그램(테고프라잔)   | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | 위해성 관리 계획<br>(ver8.5, 2022.7.19.) |
| 주성분 및 함량 | 1정(103밀리그램) 중 테고프라잔 25밀리그램   |                        |                                   |
| 효능·효과    | 1. 미란성 위식도역류질환의 치료<br>2. 비미란성 위식도역류질환의 치료<br>3. 위궤양의 치료<br>4. 소화성 궤양 및/또는 만성 위축성 위염 환자에서의 헬리코박터과일로리 제균을 위한 항생제 병용요법<br>5. 미란성 위식도 역류질환의 유지요법<25mg에 한함> |                        |                                   |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목  | 의약품 감시계획   | 위해성 완화 조치방법*       |
|---|--|--------------------|
| <b>1. 중요한 규명된 위해성</b>   |  |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 해당없음</li> </ul>  |  |                    |
| <b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>   |  |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 간 기능 이상</li> <li>• 설사</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>▶ 시판후조사(사용성적조사)</li> </ul> | 첨부문서,<br>환자용 사용설명서 |
| <b>3. 중요한 부족정보</b>  |  |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 소아 및 청소년에 대한 영향</li> <li>• 고령자에 대한 영향</li> <li>• 임신부 및 수유부에 대한 영향</li> <li>• 간 기능장애 환자에 대한 영향</li> <li>• 신 기능장애 환자에 대한 영향</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>▶ 시판후조사(사용성적조사)</li> </ul> | 첨부문서,<br>환자용 사용설명서 |

\* 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)