

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-02-28	접수번호	20230037661
신청구분	의약품-자료제출의약품-3. 새로운 조성-해당없음		
신청인 (회사명)	한미약품(주)		
제품명	라스피린캡슐100/5밀리그램(아스피린,라베프라졸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1. 아스피린장용펠렛 [DMF 등록번호 : 20230809-211-J-1538] 2. 라베프라졸나트륨 [DMF 등록번호 : 20180502-209-J-146]		
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	1정(259.4mg) 중 아스피린장용펠렛 132.5mg(아스피린으로서 100mg) 라베프라졸나트륨 5mg		
최종 허가 사항	허가일자	2023.10.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장
심사부서	순환신경계약품과 약효동등성과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 서현욱 연구관, 오호정 과장 이주현 심사원, 서현욱 연구관, 김소희 과장 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 박한나 주무관, 권오석 연구관, 박상애 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 허가사항

○ 효능·효과

위·십이지장 궤양 과거력이 있으면서 다음과 같이 아스피린을 투여해야 하는 환자

○ 아스피린

1. 다음 질환에서 혈전 생성 억제

- 심근경색
- 뇌경색
- 불안정형 협심증

2. 관상동맥 우회술(CABG) 또는 경피경관 관상동맥 성형술(PTCA) 후 혈전 생성 억제

3. 고위험군환자(허혈성 심장질환의 가족력, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 비만, 당뇨 등 복합적 위험인자를 가진 환자)에서 심혈관계 위험성 감소

○ 용법·용량

성인 1일 1회 1캡슐(아스피린/라베프라졸나트륨 100/5mg)을 복용한다.

이 약은 씹거나 부수어 복용하지 않도록 하며, 통째로 한번에 삼켜 복용한다.

아스피린을 함유하는 제제는 위장관 출혈의 이상반응으로 인하여 공복에 투여하지 않는 것이 일반적이나, 이 제제는 장용성캡슐이므로 충분한 물과 함께 식전에 복용할 수 있다.

출혈의 위험이 있으므로 수술(치과수술 포함)을 하는 경우에는 담당의사에게 아스피린 제제를 복용하고 있음을 알리고 상담을 실시하여야 한다.

아스피린과 라베프라졸을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

- 간장애 환자

간경변 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.

- 사용상의 주의사항

첨부 참조

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

- 제조원

- 자사제조: 한미약품(주), 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) 아스피린장용펠렛 [DMF 등록번호 : 20230809-211-J-1538]

- 제조원 : TITAN LABORATORIES PVT. LTD.,The Andhra Sugars Ltd.
- 소재지 : Plot No. E-27/1 & E-27/2, M.I.D.C. Mahad, Village - JITE, Raigad 402309 Maharashtra State, India,10-228, Venkatarayapuram, P.B.No.102, Tanuku - 534 215 West Godavari-District., ANDHRA PRADESH, INDIA.

2) 라베프라졸나트륨 [DMF 등록번호 : 20180502-209-J-146]

- 제조원 : (주)엔지켐생명과학
- 소재지 : 충청북도 제천시 바이오밸리로 59

[출발물질 '라베프라졸' 제조원]

- 제조원 : CHEMPRO PHARMA PVT. LTD

- 소재지 : Plot No. J-76, M.I.D.C. Tarapur, Boisar, Thane 401506 Maharashtra state, India.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 해당사항 없음
- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음
- (위해성 관리계획) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 접수번호(20220204419)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.02.28.			GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		2023.05.24.	2023.05.24.		
보완접수 일자		2023.09.15.	2023.09.15.		
최종처리 일자	2023.10.30.				

[붙 임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분
 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→ 새로운 조성(복합제))

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																				비고											
		1	2								3				4				5				6		7	8							
			가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			가	나					
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	
면제사유	DMF 등록 성분으로 원료의약품 자료 면제 가능(DMF 자료 공유 허여서 제출함)																																

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(아스피린/라베프라졸 100/5mg)은 라베프라졸 허가사항 등을 근거로 아스피린 투여에 의한 위·십이지장 궤양 재발 감소 목적으로 개발하고자 하는 새로운 조성의 복합제임.
 - * 라베프라졸 효능효과 : (위·십이지장 궤양 과거력이 있는 환자에 있어서, 1일 100mg 이하의 저용량 아스피린 투여에 의한 위·십이지장 궤양 예방)
- 독성에 관한 자료 : 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성 시험자료를 갈음할 수 있음. 다만, 기허가된 라베프라졸 단일제의 효능효과 및 용법용량에서 개별 성분의 병용요법에 대하여 허가된 바 의약품등의 독성시험기준(식약처 고시) 제4조제2항제1호에 의거하여 반복투여독성시험자료 면제 가능함
- 효력시험자료 : 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 기허가된 라베프라졸 단일제의 허가사항을 근거로 면제함
- 임상시험성적에 관한 자료 : 아스피린 및 라베프라졸 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상 시험성적에 관한 자료로 아스피린/라베프라졸 복합제의 약동학적/약력학적 상호작용에 관한 자료, 복합제의 생체이용률에 관한 자료(2건) 등이 제출되었음. 아울러, 라베프라졸 최초 허가당시 검토된 임상시험의 발표문헌 2건이 제출되었음

아스피린/라베프라졸 병용투여시 약동학적/약력학적 상호작용에 관한 자료

- 아스피린 단독 또는 아스피린 및 라베프라졸 병용 반복투여시 일차 약동학평가변수인 아세틸살리실산의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0729 [0.8704 - 1.3226], 0.9804 [0.8959 - 1.0728]으로 라베프라졸에 의해 아스피린의 생체이용률은 유의한 영향을 받지 않았음
- 라베프라졸 단독 또는 아스피린 및 라베프라졸 병용 반복투여시 일차 약동학평가변수인 라베프라졸의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 0.7026 [0.5657 - 0.8727], 0.8115 [0.7329 - 0.8986]으로 일부 감소하였으나, 제3상 임상문헌에서 라베프라졸 및 아스피린 병용투여시 위·십이지장궤양 재발 위험성에 대해 대조군(테르페논 및 아스피린 병용투여군) 대비 유의한 감소를 보였으므로 임상적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 판단됨
- 아스피린 단독 반복투여시 대비 아스피린과 라베프라졸 병용 반복투여시 IPA(%)와 Inhibition of Thromboxane B2(%)의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0546 [0.9690 - 1.1478], 0.9966 [0.9476 - 1.0480]이었음. 따라서 라베프라졸이 아스피린의 약력학 평가변수인 혈소판 응집 억제능 및 TXB2 생성 억제에 대해 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음

복합제의 생체이용률에 관한 자료

- 건강한 성인에서 아스피린 및 라베프라졸 병용투여와 복합제 단회 공복 투여시 생체이용률은 통계학적으로 동등범위내였음. 아울러, 고지방식이후 투여시에서 두 군간 생체이용률은 통계학적으로 동등범위내였음
- ※ 비교약동학시험자료 : 약효동등성과 검토

치료적확증임상자료(장기투여시 안전성에 관한 자료 포함)

- 신청사가 제출한 임상문헌(2건)은 라베프라졸 단일제 허가당시 제출한 임상자료와 동일하며, 위십이지장궤양 과거력이 있고, 저용량 아스피린 투여가 필요한 환자 452명에서 라베프라졸(5, 10mg)은 테르페논 대비 위·십이지장 궤양 재발율에 대한 우월성 입증하였으며, 장기투여시 안전성을 확인하였음.
- 신청 효능효과 및 용법용량 : 제3상 임상시험의 대상환자군(이차 예방)이 아스피린 허가 사항(일차 및 이차 예방)과 상이하나, 라베프라졸이 아스피린의 약동학 및 약력학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않으며, 대상환자군에 따라 라베프라졸의 위십이지장궤양 예방 효과에 대해 유의한 차이가 나타나지 않을 것으로 예상되는 점 및 라베프라졸 단일제에서 아스피린의 대상환자군을 제한하지 않은 점 등을 고려하여, 복합제의 효능효과 설정은 가능할 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 라스피린캡슐 100/5mg(아스피린, 라베프라졸)
 - * 아스피린 장용펠렛과 라베프라졸나트륨 장용정을 캡슐에 충전한 폴리캡 제형으로 설계
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항혈소판제제 및 프로톤펌프억제제
- 약리작용 기전
 - 아스피린: 혈소판의 활성화 경로 중 COX-1(Cyclooxygenase-1)을 비가역적으로 아세틸화하여 트롬복산A2의 생성을 억제함
 - 라베프라졸: 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 억제하여 위산 분비를 억제함
- 신청 효능효과 : 위·십이지장 궤양 발생 위험이 있으면서, 아스피린 투여가 필요한 환자에서의 위·십이지장 궤양 예방
- 신청 용법용량 : 성인 1일 1회 1캡슐(아스피린100mg/라베프라졸5mg)을 복용한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아스피린으로 인한 궤양을 예방하기 위한 안전성 개선 목적 복합제로서 아스피린/프로톤펌프억제제 복합제를 개발하고자 함. 프로톤펌프억제제 중 라베프라졸 5mg은 임상에서 장기적으로 81mg 또는 100mg Aspirin을 복용하는 환자 대상 26주 복용 시 궤양 발생률이 2.8%로, 점막보호제 Teprenone군(21.7%) 대비 유의미한 예방 효과를 입증하였음 ($p < 0.05$). 현재 파리에트정5mg(Rabeprazole 5mg)은 궤양 과거력이 있는 환자에서 Aspirin 복용으로 인한 궤양 예방을 목적으로 개발되어 사용 중에 있음. 이에, 아스피린, 라베프라졸을 포함하는 복합제의 개발은 복용하는 개별 약물의 개수를 줄이고, 용법을 간소화하여 복약순응도를 개선할 수 있을 것으로 기대됨.

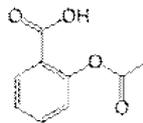
1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

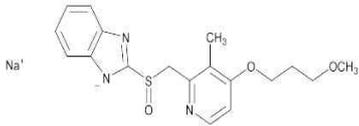
- 2022.02.21. 의약품등의사전검토신청(접수번호 20220035226)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
아스피린 장용펠렛	Aspirin Enteric Coated Pellets 75.47%	$C_9H_8O_4$ (MW 180.16)	

라베프라졸나트륨	Sodium Rabeprazole	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ NaO ₃ S (MW 381.42)	
----------	--------------------	----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

2.1.2 원료의약품 시험항목

<p><아스피린장용펠렛></p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(용출) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>
<p><라베프라졸나트륨></p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 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±2℃/60±5%RH	병포장/ 용기(HDPE), 캡(PP)	12개월 간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		6개월 간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
 - 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 기준 내 적합하며 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간에 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료 없음. 면제사유서 제출

파리에트정5밀리그램의 효능·효과 및 용법·용량에서 아스피린과 병용요법에 대해 허가된 사항으로 의약품등의 독성시험 기준 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험 기준)제2항제1호 ‘단일제의 효능·효과 및 용법·용량에서 개별 성분의 병용요법에 대해 허가되었거나 신고된 경우’에 해당하여 이를 근거로 자료제출 면제를 진행하고자 함

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음. 다만, 기허가된 라베프라졸 단일제의 효능효과 및 용법용량에서 개별 성분의 병용요법에 대하여 허가된 바 의약품등의 독성시험기준(식약처 고시) 제4조제2항제1호에 의거하여 반복투여독성시험자료 면제 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 제출자료 없음. 면제사유서 제출

식품의약품안전처에서 발간한 ‘복합제 임상시험 가이드라인(안내서-0190-03 부록C.Q&A Q3)’를 참고하여, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 복합제를 개발하는 경우 약리시험 자료 제출면제 가능성을 바탕으로 효력시험자료 제출면제로 진행하고자 함.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) : 해당사항 없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 : 해당사항 없음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 기허가된 라베프라졸 단일제의 허가사항을 근거로 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2023.03.14. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림 : 순환신경계약품과-714

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 제1상 임상시험 3건(표 참조)
 - 추가제출 임상자료 : 임상문헌 2건(라베프라졸 단일제 허가당시 제출자료)

단계	디자인	대상 환자	등록/완료 대상자수	투여용량 및 방법	평가항목
[HM-SARA-101]					
건강한 성인에서 RLD2202과 RLD2203을 병용투여시 약동/약력학적 상호작용 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 고정순서(1순서군, 2기, 3치료군), 제 1상 임상시험					
1상	공개, 반복투여, 고정순서 (1순서군, 2기, 3치료군) 시험	건강한 성인	24명/ 20명	- 치료군 A: 보령바이오아스트릭스캡슐 100mg 1캡슐, 1일 1회 5일 투여 - 치료군 B: 파리에트정 5mg 1정, 1일 1회 3일 투여 - 치료군 C: 보령바이오아스트릭스캡슐 100mg 1캡슐 + 파리에트정 5mg 1정, 1일 1회 5일 투여	약동학, 약력학 안전성
[HM-SARA-102]					
건강한 성인에서 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회, 4기 반복교차, 제 1상 임상시험					
1상	무작위배정, 공개, 공복, 단회, 4기 반복교차 임상시험	건강한 성인	49명/ 36명	- 시험약: 라스피린캡슐 100/5mg (아스피린/라베프라졸나트륨) - 대조약 I: 보령바이오아스트릭스캡슐 100mg (아스피린) - 대조약 II: 파리에트정 5mg (라베프라졸 나트륨)	약동학, 안전성
[HM-SARA-103]					
건강한 성인에서 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회, 4기 반복교차, 제 1상 임상시험					
1상	무작위배정, 공	건강한	43명/	- 시험약: 라스피린캡슐 100/5mg (아스피	약동학,

단계	디자인	대상 환자	등록/완료 대상자수	투여용량 및 방법	평가항목
	개, 식후, 단회, 4기 반복교차 임상시험	성인	30명	린/라베프라졸나트륨) - 대조약 I: 보렝바이오아스트릭스캡슐 100mg (아스피린) - 대조약 II: 파리에트정 5mg (라베프라졸 나트륨)	안전성

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 생물약제학시험자료 : 제1상 임상시험 2건 제출

[HM-SARA-102] 건강한 성인에서 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202 와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회, 4기 반복교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 공복 상태에 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202 와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성 평가를 목적으로 하였음.
- 대상환자군 : 만 19세 이상 55세 미만 건강한 성인
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 2군 4기 반복교차시험
- 임상시험용의약품

	시험약	대조약 I	대조약 II
코드명	HCP2202	RLD2202	RLD2203
제품명	-	보렝바이오아스트릭스캡슐 100 밀리그램(아스피린장용과립)	파리에트정 5 밀리그램 (라베프라졸나트륨)
회사명	한미약품(주)	(주)보렝바이오파마	(주)제뉴원사이언스
주성분	아스피린장용펠렛 132.5밀리그램 (아스피린으로서 100mg), 라베프라졸나트륨 5 밀리그램	아스피린 장용과립 120.9밀리그램 (아스피린으로서 100mg)	라베프라졸나트륨 5 밀리그램

- 투여방법 : 공복시 물 150mL와 함께 Treatment A 또는 B 경구투여
- 분석대상 : 혈장 중 Acetylsalicylic acid, Salicylic acid 및 Rabeprazole 의 농도
- 약동학 평가변수 :
 - 1차 평가변수 : Acetylsalicylic acid 및 Rabeprazole 의 AUCt, Cmax
 - 2차 평가변수
Acetylsalicylic acid 및 Rabeprazole 의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F
Salicylic acid 의 AUCt, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2
- 목표/완료 시험대상자 수 : 40/36명
 - 스크리닝 시험대상자 수 : 64 명
 - 등록된(무작위배정된) 시험대상자 수 : 49명
 - 중도탈락된 환자 : 13명
 - 완료한 시험대상자 수 : 36명

• 분석대상군 :

Analysis Set	All subjects (N=40)
Randomized set	49*
Safety Set	40
Pharmacokinetic Set	39

• 약동학 평가결과 :

- 아세틸살리실산의 기하평균 비의 점추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 1.0354(0.9899 - 1.0830)이었으며, C_{max} 에서 1.1051(1.0046 - 1.2156)로 나타났음.
- 라베프라졸의 기하평균 비의 점추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 0.9716(0.9246 - 1.0210)이었으며, C_{max} 에서 0.9456(0.8637 - 1.0352)으로 나타났음.
- 아세틸살리실산과 라베프라졸의 AUCt 및 C_{max} 모두 기하평균비 및 90% 신뢰구간이 의약품 동등성 평가기준에 포함되어 동등으로 판정하였음.

아세틸살리실산	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Treatment B / Treatment A)	
		Treatment B (N ¹)=75	Treatment A (N ¹)=78	Point Estimate	90% Confidence Interval
		AUC _t (h*ng/mL)	762.35	736.29	1.0354
C _{max} (ng/mL)	391.40	354.18	1.1051	1.0046 - 1.2156	

라베프라졸	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Treatment B / Treatment A)	
		Treatment B (N ¹)=75	Treatment A (N ¹)=78	Point Estimate	90% Confidence Interval
		AUC _t (h*ng/mL)	183.73	189.09	0.9716
C _{max} (ng/mL)	88.41	93.50	0.9456	0.8637 - 1.0352	

- 안전성 평가결과 : 임상시험용의약품을 투여받은 40명 중 13명에서 22건(대조군 8명(12건), 시험군 7명(10건)의 이상반응이 발생하였음.

[HM-SARA-103] 건강한 성인에서 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202 와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회, 4기 반복교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 식후에 HCP2202 복합제 단독투여와 RLD2202 와 RLD2203 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성 평가를 목적으로 하였음
- 대상환자군 : 만 19세 이상 55세 미만 건강한 성인
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 2군 4기 반복교차시험
- 임상시험용의약품

	시험약	대조약 I	대조약 II
코드명	HCP2202	RLD2202	RLD2203
제품명	-	보령바이오아스트릭스캡슐 100 밀리그램(아스피린장용과립)	파리에트정 5 밀리그램 (라베프라졸나트륨)
회사명	한미약품(주)	(주)보령바이오파마	(주)제뉴원사이언스
주성분	아스피린장용펠렛 132.5밀리그램 (아스피린으로서 100mg), 라베프라졸나트륨 5 밀리그램	아스피린 장용과립 120.9밀리그램 (아스피린으로서 100mg)	라베프라졸나트륨 5 밀리그램

- 투여방법 : 고지방 식사 후 물 150 mL 와 함께 Treatment A 또는 Treatment B 경구투여
- 분석대상 : 혈장 중 Acetylsalicylic acid, Salicylic acid 및 Rabeprazole 의 농도
- 약동학 평가변수 :
 - 1차 평가변수 : Acetylsalicylic acid 및 Rabeprazole 의 AUCt, Cmax
 - 2차 평가변수
Acetylsalicylic acid 및 Rabeprazole 의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F
Salicylic acid 의 AUCt, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2
- 목표/완료 시험대상자 수 : 40/30명
 - 스크리닝 시험대상자 수 : 58 명
 - 등록된(무작위배정된) 시험대상자 수 : 43명
 - 중도탈락된 환자 : 13명
 - 완료한 시험대상자 수 : 30명

• 분석대상군 :

Analysis Set	All subjects (N=40)
Randomized set	40
Safety Set	39
Pharmacokinetic Set	36

- 약동학 평가결과 :
 - 아세틸살리실산의 기하평균 비의 점추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 0.9775(0.9414 - 1.0149)이었으며, Cmax에서 1.0208(0.9306 - 1.1198)로 나타났음.
 - 라베프라졸의 기하평균 비의 점추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 0.9912(0.8956 - 1.0971)

이였으며, C_{max} 에서 0.9365(0.7901 - 1.1099)로 나타났음.

- 약동학 평가 결과 아세틸살리실산 및 라베프라졸의 AUC_t, C_{max} 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준에 포함되었음

아세틸살리실산	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Treatment B / Treatment A)	
	Treatment B (N ¹ =67)	Treatment A (N ¹ =69)	Point Estimate	90% Confidence Interval
	AUC _t (h*ng/mL)	650.64	665.62	0.9775
C _{max} (ng/mL)	282.37	276.61	1.0208	0.9306 - 1.1198

라베프라졸	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Treatment B / Treatment A)	
	Treatment B (N ¹ =67)	Treatment A (N ¹ =69)	Point Estimate	90% Confidence Interval
	AUC _t (h*ng/mL)	237.48	239.59	0.9912
C _{max} (ng/mL)	107.57	114.86	0.9365	0.7901 - 1.1099

- 안전성 평가결과 : 임상시험용의약품을 투여받은 39명 중 10명에서 13건(대조군 6명(6건), 시험군 6명(7건)의 이상반응이 발생하였음.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

[HM-SARA-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 RLD2202과 RLD2203을 병용투여시 약동/약력학적 상호작용 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 제 1상 임상시험

• 시험목적 :

- 1) 건강한 성인에서 RLD2202 단독투여 시와 RLD2202, RLD2203 병용투여 시 RLD2202의 약동학, 약력학적 특성 및 안전성, 내약성을 비교 평가하고자 하였음
- 2) 건강한 성인에서 RLD2203 단독투여 시와 RLD2203, RLD2202 병용투여 시 RLD2203의 약동학적 특성 및 안전성, 내약성을 비교 평가하고자 하였음

• 시험설계 : 공개 평행군

대상자 수	제1기	제2기	
24명	치료군 A	치료군 B	치료군 C

- 치료군 A: RLD2202 1정, 1일 1회 5일 투여
- 치료군 B: RLD2203 1정, 1일 1회 3일 투여
- 치료군 C: RLD2203 1정 + RLD2202 1정, 1일 1회 5일 투여

휴약기는 혈소판 신생에 소요되는 시간(약 10일¹ 이상)을 고려하여 14일로 설정하였다.

• 임상시험용의약품

	대조약 I	대조약 II
코드명	RLD2202	RLD2203
제품명	보령바이오아스트릭스캡슐 100 밀리그램(아스피린장용과립)	파리에트정 5 밀리그램 (라베프라졸나트륨)
회사명	(주)보령바이오파마	(주)제뉴원사이언스
주성분	아스피린 장용과립 120.9밀리그램 (아스피린으로서 100mg)	라베프라졸나트륨 5 밀리그램

- 투여방법 : 투약 전 최소 10시간의 공복 상태를 유지하기 위하여 투여 전날 오후 10시경 부터 식수를 제외하고 금식하였으며, 물 150 mL와 함께 임상시험용의약품을 경구로 투여하였음. 임상시험용의약품은 1기 입원 시 RLD2202(아스피린으로서 100 mg) 1정을 1일 1회 5일간 경구 투여하였으며, 2기 입원 시 RLD2203(라베프라졸나트륨 5 mg) 1정을 1일 1회 3일간 경구 투여 후 RLD2202 1정과 RLD2203 1정을 1일 1회 5일간 병용하여 경구 투여하였음.

[약동학 평가]

- 분석대상 : 혈장 중 Acetylsalicylic acid, Salicylic acid 및 Rabeprazole 의 농도
- 약동학 평가변수 :
 - 1차 평가변수 : 혈중 아세틸살리실산, 라베프라졸의 Cmax,ss, AUCtau,ss
 - 2차 평가변수 :
 - 혈중 아세틸살리실산, 라베프라졸의 Tmax,ss, t1/2,ss, Cmin,ss, Cavg,ss, CLss/F, Vdss/F,

PTF (peak to trough fluctuation)

혈중 Salicylic acid 의 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$, $T_{max,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $C_{min,ss}$, $C_{avg,ss}$, CL_{ss}/F , V_{dss}/F , PTF (peak to trough fluctuation)

[약리학 평가]

- 약리학 평가대상 : ARU (Aspirin Reaction Unit), TXB2 (Thromboxane B2)
- 약리학 평가변수 :
 - 1) IPA (Inhibition of Platelet Aggregation, %)
 - 2) Inhibition of Thromboxane B2 (%)
- 약리학 채혈 :
 - ✓ 1d 0h (pre-dose), 5d 24h (6d 0h)
 - ✓ 22d 0h(pre-dose), 26d 24h (27d 0h)
- 목표/완료 시험대상자 수 : 24/20명
 - 스크리닝 시험대상자 수 : 29 명
 - 등록된 시험대상자 수 : 24명
 - 중도탈락한 시험대상자 수 : 4명
 - 완료한 시험대상자 수 : 20명
- 분석대상군 :
 - Safety Set : 24명
 - Pharmacokinetic Analysis Set : 21명
 - Pharmacodynamic Analysis Set : 21명
- 약동학 평가결과 :
 - Aspirin 100 mg 단독 반복투여시 대비 Aspirin 100 mg과 Rabeprazole 5 mg 병용 반복투여시의 Acetylsalicylic acid의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0729 [0.8704 - 1.3226], 0.9804 [0.8959 - 1.0728], Salicylic acid의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90%신뢰구간]는 각각 1.0358 [0.9468 - 1.1332], 1.0502 [1.0031 - 1.0995]이였음
 - Rabeprazole 5 mg 단독 반복투여시 대비 Aspirin 100 mg과 Rabeprazole 5 mg 병용 반복투여시의 Rabeprazole의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 0.7026 [0.5657 - 0.8727], 0.8115 [0.7329 - 0.8986]으로 일부 감소하였음

아세틸살리실산

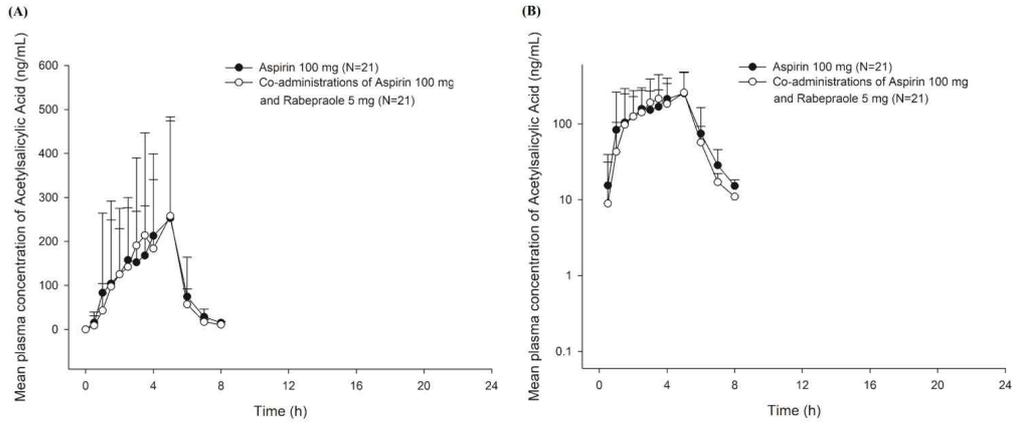


Figure 11-1 Mean \pm SD plasma concentration-time profiles of Acetylsalicylic Acid at steady state after multiple oral administrations of Aspirin 100 mg for 5 days or co-administrations of Aspirin 100 mg and Rabeprazole 5 mg for 5 days (A: linear scale, B: log-linear scale)

Table 11-6 Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Interval of Pharmacokinetic Parameters of Acetylsalicylic Acid (Population: Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter	Geometric Least Square Mean		Geometric Mean Ratio* (90% CI)
	Aspirin 100 mg QD + Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	Aspirin 100 mg QD (N=21)	
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	441.81	411.79	1.0729 (0.8704 - 1.3226)
$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	813.99	830.29	0.9804 (0.8959 - 1.0728)

* Geometric mean ratio of co-administration of Aspirin 100 mg QD and Rabeprazole 5 mg QD to Aspirin 100 mg QD
CI: Confidence interval

살리실산

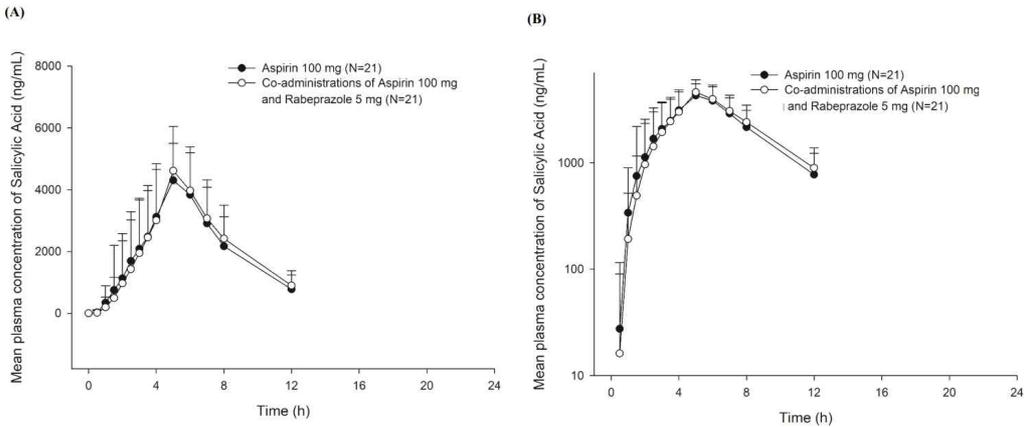


Figure 11-2 Mean \pm SD plasma concentration-time profiles of Salicylic Acid at steady state after multiple oral administrations of Aspirin 100 mg for 5 days or co-administrations of Aspirin 100 mg and Rabeprazole 5 mg for 5 days (A: linear scale, B: log-linear scale)

Table 11-8 Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Interval of Pharmacokinetic Parameters of Salicylic Acid (Population: Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter	Geometric Least Square Mean		Geometric Mean Ratio* (90% CI)
	Aspirin 100 mg QD + Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	Aspirin 100 mg QD (N=21)	
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	5056.56	4881.83	1.0358 (0.9468 - 1.1332)
$AUC_{tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	26501.06	25234.45	1.0502 (1.0031 - 1.0995)

* Geometric mean ratio of co-administration of Aspirin 100 mg QD and Rabeprazole 5 mg QD to Aspirin 100 mg QD

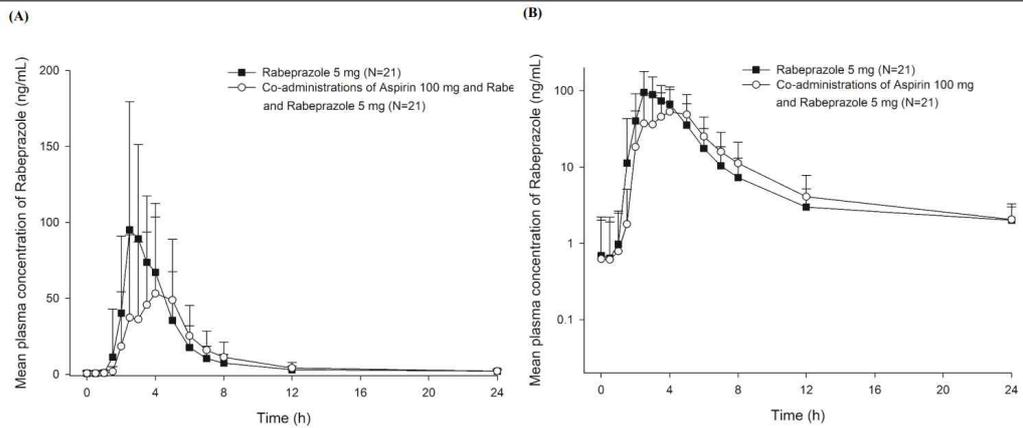


Figure 11-3 Mean \pm SD plasma concentration-time profiles of Rabeprazole at steady state after multiple oral administrations of Rabeprazole 5 mg for 3 days or co-administrations of Aspirin 100 mg and Rabeprazole 5 mg for 5 days (A: linear scale, B: log-linear scale)

라베프라졸

Table 11-10 Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Interval of Pharmacokinetic Parameters of Rabeprazole (Population: Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter	Geometric Least Square Mean		Geometric Mean Ratio* (90% CI)
	Aspirin 100 mg QD + Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	95.63	136.11	0.7026 (0.5657 - 0.8727)
$AUC_{tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	215.17	265.15	0.8115 (0.7329 - 0.8986)

* Geometric Mean Ratio of co-administration of Aspirin 100 mg QD and Rabeprazole 5 mg QD to Rabeprazole 5 mg QD

• 약력학 평가결과 :

- 아스피린 단독 반복투여시 대비 아스피린과 라베프라졸 병용 반복투여시 IPA(%)와 Inhibition of Thromboxane B2(%)의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0546 [0.9690 - 1.1478], 0.9966 [0.9476 - 1.0480]이었음

Table 11-12 Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Interval of Inhibition of Platelet Aggregation (Population: Pharmacodynamic Analysis Set)			
Parameter	Geometric Least Square Mean		Geometric Mean Ratio* (90% CI)
	Aspirin 100 mg QD + Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	Aspirin 100 mg QD (N=21)	
IPA (%)	33.70	31.95	1.0546 (0.9690 - 1.1478)

IPA: Inhibition of Platelet Aggregation
* Geometric mean ratio of co-administration of Aspirin 100 mg QD and Rabeprazole 5 mg QD to Aspirin 100 mg QD

Table 11-14. Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Interval of Inhibition of Thromboxane B2 (Population: Pharmacodynamic Analysis Set)			
Parameter	Geometric Least Square Mean		Geometric Mean Ratio* (90% CI)
	Aspirin 100 mg QD + Rabeprazole 5 mg QD (N=21)	Aspirin 100 mg QD (N=21)	
Inhibition of Thromboxane B2 (%)	85.45	85.75	0.9966 (0.9476 - 1.0480)

* Geometric mean ratio of co-administration of Aspirin 100 mg QD and Rabeprazole 5 mg QD to Aspirin 100 mg QD

• 안전성 평가결과 :

- 이상반응 : 임상시험용의약품을 투여 받은 24명 중 9명(37.5%)의 시험대상자에서 12건의 이상반응이 발생하였음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

- 임상문헌 2건(라베프라졸 단일제 허가당시 제출자료)

- 1) Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 780-795, Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin
- 2) J. Clin. Biochem. Nutr. 56.3 (2015): 228-239, Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 아스피린 및 라베프라졸 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 아스피린/라베프라졸 복합제의 약동학적/약력학적 상호작용에 관한 자료, 복합제의 생체이용률에 관한 자료(2건) 등이 제출되었음. 아울러, 라베프라졸 최초 허가당시 검토된 임상시험의 발표문헌 2건이 제출되었음
- 복합제의 약동학적/약력학적 상호작용에 관한 자료 :
 - 아스피린 단독 또는 아스피린 및 라베프라졸 병용 반복투여시 일차 약동학 평가변수인 아세트살리실산의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0729 [0.8704 - 1.3226], 0.9804 [0.8959 - 1.0728]으로 라베프라졸에 의해 아스피린의 생체이용률은 유의한 영향을 받지 않았음
 - 라베프라졸 단독 또는 아스피린 및 라베프라졸 병용 반복투여시 일차 약동학 평가변수인 라베프라졸의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{tau,ss}$ 의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 0.7026 [0.5657 - 0.8727], 0.8115 [0.7329 - 0.8986]으로 일부 감소하였으나, 제3상 임상문헌에서 라베프라졸 및 아스피린 병용투여시 위·십이지장 궤양 재발율이 대조군(테르페논 및 아스피린 병용투여군) 대비 유의한 감소를 보였으므로 임상적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 판단됨
 - 아스피린 단독 반복투여시 대비 아스피린과 라베프라졸 병용 반복투여시 IPA(%)와 Inhibition of Thromboxane B₂(%)의 기하평균비 [90% 신뢰구간]는 각각 1.0546 [0.9690 - 1.1478], 0.9966 [0.9476 - 1.0480]이었음. 따라서 라베프라졸이 아스피린의 약력학 평가변수인 혈소판 응집 억제능 및 TXB₂ 생성 억제에 대해 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음
- 복합제의 생체이용률에 관한 자료 : 건강한 성인에서 아스피린 및 라베프라졸 병용투여와 복합제 단회 공복 투여시 생체이용률은 통계학적으로 동등범위내였음. 아울러, 고지방식이 후 투여시에서 두 군간 생체이용률은 통계학적으로 동등범위내였음
 - ※ 비교약동학시험자료 : 약효동등성과 검토
- 치료적확증임상자료(장기투여시 안전성에 관한 자료 포함) :
 - 신청사가 제출한 임상문헌(2건)은 라베프라졸 단일제 허가당시 제출한 임상자료와 동일하며, 위·십이지장 궤양 과거력이 있고, 저용량 아스피린 투여가 필요한 환자 452명에서 라베프라졸 (5, 10mg)은 테르페논 대비 위·십이지장 궤양 재발율에 대한 우월성 입증하였으며, 장기투여

시 안전성을 확인하였음.

라베프라졸이 아스피린의 주 치료효과에 미치는 영향

- 신청사가 추가로 실시한 1상 약동학적 및 약력학적 상호작용 임상시험에서 라베프라졸이 아스피린의 생체이용률에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 아스피린의 약리작용을 확인할 수 있는 2가지 약력학 평가변수(혈소판 응집능, TXB2 감소)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 또한 기수행된 임상자료(장기 임상시험 포함)에서 아스피린 단독 및 아스피린/라베프라졸 병용 간 뇌심혈관계 이상반응 프로파일에 차이가 없음을 확인하였음. 이에, 라베프라졸이 아스피린의 주 치료효과에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아스피린 및 라베프라졸나트륨 단일제

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 아스피린이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 아스피린을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 살리실산제제, 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 소화성궤양 환자
- 3) 아스피린천식(비스테로이드성 소염진통제 등에 의한 천식발작의 유발) 또는 그 병력이 있는 환자
- 4) 혈우병 환자
- 5) 심한 간장애 환자
- 6) 심한 신장애 환자
- 7) 심한 심기능부전 환자
- 8) 출혈 경향이 있는 환자
- 9) 일주일 동안 메토틱렉세이트 15밀리그램(15mg/주) 이상의 용량을 병용 투여하는 환자
- 10) 아타자나비르를 투여중인 환자 (6. 상호작용 항 참고)
- 11) 락피비린을 투여중인 환자 (6. 상호작용 항 참고)
- 12) 임부 및 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 환자 또는 심혈관 순환 기능 이상 환자(신혈관 질환, 울혈성 심부전, 체액 감소, 큰 수술, 패혈증 또는 주요 출혈 사고 등)
- 2) 간장애 또는 그의 병력이 있는 환자
- 3) 심기능이상 환자
- 4) 혈액 이상 또는 그 병력이 있는 환자
- 5) 기관지천식 환자
- 6) 수술 전의 환자
- 7) 진통제, 소염제, 항류마티스제에 대한 과민증 및 다른 알레르기 질환의 병력이 있는 환자
- 8) 고령자 (8. 고령자에 대한 투여 항 참고)
- 9) 항응고제를 병용 투여하는 환자 (6. 상호작용 항 참고)
- 10) 포도당-6-인산염 탈수소효소(G6PD) 결핍 환자. 아스피린이 용혈 및 용혈성 빈혈을 유도할 수 있다. 용혈의 위험을 증가시킬 수 있는 요인은 고용량 투여, 열, 급성감염이다.

4. 이상반응

○ 아스피린

기재된 이상약물반응은 아스피린 제제의 단기, 장기 경구 투여를 포함한 자발적 시판 후 보고에 근거하였다.

- 1) 속 : 속 및 아나필락시양 증상(호흡곤란, 전신조홍, 혈관부종, 두드러기 등)이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 아스피린은 천식발작을 유발할 수 있다.
- 2) 과민증 : 홍반, 간지러움, 코막힘, 심장-호흡기 장애, 때때로 발진, 부종, 두드러기, 비염양 증상, 결

막염 등의 과민증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

3) 피부 : 드물게 리엘증후군(중독성표피괴사증), 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 박탈성 피부염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

4) 혈액 : 드물게 재생불량성빈혈, 빈혈, 백혈구감소, 혈소판감소, 혈소판기능 저하(출혈시간의 지연) 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

포도당-6-인산염 탈수소효소(G6PD) 결핍 환자에서 용혈 및 용혈성 빈혈이 보고되었다.

5) 소화기계 : 식욕부진, 가슴쓰림, 위통, 구역, 구토, 장 횡격막 질환 등의 증상이 나타날 수 있고 장기투여시 위장관에 대한 이상반응 특히 위장출혈, 소화성궤양 및 궤양(천공)이 나타날 수 있다.

6) 정신신경계 : 귀에서 소리가 남, 귀 먹음, 어지러움, 두통, 흥분 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 용량을 줄이거나 투여를 중지한다.

7) 간장 : 드물게 간장애가 나타날 수 있다. 매우 드물게 간 트랜스아미나제 상승에 따른 일시적인 간손상이 보고되었다.

8) 신장 : 신장애와 급성신부전이 보고되었다.

9) 기타 : 과호흡, 대사성 산증 등이 나타날 경우에는 혈중농도가 현저하게 상승될 수 있으므로 용량을 줄이거나 투여를 중지한다.

○ 라베프라졸

1) 과민반응 : 때때로 발진, 두드러기, 가려움 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.

2) 혈액계 : 때때로 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 호산구증가, 호중구증가, 림프구감소, 빈혈, 반상출혈, 림프절병증, 저색소빈혈, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판감소, 용혈성 빈혈 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 또 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

3) 간장 : 때때로 ALT, AST, ALP, γ -GTP, LDH, 총빌리루빈의 상승 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 전격성간염, 간기능장애, 황달이 나타날 수 있다. 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

4) 심혈관계 : 고혈압, 심근경색, 심전도 이상, 편두통, 실신, 협심증, 각차단, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 드물게 서맥, 폐색전증, 심실상성 빈맥, 혈전정맥염, 혈관확장, QTc 연장, 심실 빈맥이 나타날 수 있다.

5) 소화기계 : 설사, 때때로 변비, 복통, 복부팽만감, 소화불량, 트림, 구역, 직장출혈, 혈변, 거식증, 담석증, 구강궤양, 삼킴곤란, 잇몸염, 쓸개염, 식욕항진, 비정상적 대변, 대장염, 식도염, 설염, 췌장염, 직장염 드물게 구갈, 구토, 하복부통, 위체, 위염, 구내염, 미각이상, 출혈성 설사, 담관염, 십이지장염, 위장 출혈, 간성뇌증, 간염, 간암, 간지방축적, 침샘확장, 갈증이 나타날 수 있다.

6) 정신신경계 : 두통, 불면, 불안, 현기증, 경련, 비정상적인 꿈, 성욕저하, 신경병, 감각이상, 떨림, 때때로 무력증, 신경과민, 졸음, 또 드물게 현훈, 우울 등이 나타날 수 있다. 드물게 초조, 기억상실증, 혼돈, 추체외로증후군, 순환혈류량 과다가 나타날 수 있다. 또, 간경변환자 1레에서 상하지 탈력, 지각둔마(知覺鈍麻), 약력저하, 언어혼란, 휘청거림, 외국에서 간성혼수의 기왕력을 가진 간경변환자 1레에서 착란, 방향감각 장애, 기면(嗜眠)의 보고가 있다.

7) 호흡기계 : 기침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 후두염, 딸꾹질, 과다호흡, 때때로 기관지염, 부비동염이 나타날 수 있다. 드물게 무호흡, 호흡저하가 나타날 수 있다. 간질폐렴이 나타날 수 있으므로 발열, 기침, 호흡곤란, 폐음 이상 등이 확인된 경우에는 라베프라졸의 투여를 중지하고 신속하

게 흉부 X선 검사 등을 실시하고 적절한 처치를 한다.

8) 근골격계 : 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 통증, 관절증, 윤활낭염, 과다근육긴장증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있다.

9) 피부 및 부속기계 : 발진, 가려움, 발한, 두드러기, 탈모증, 드물게 피부건조, 대상포진, 건선, 피부 색 변화, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 다형홍반이 나타날 수 있다.

10) 특수감각 : 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 이명, 중이염, 드물게 각막혼탁, 흐려 보임, 겹보임, 난청, 눈의 통증, 망막변성, 사시가 나타날 수 있다.

11) 비뇨기계 : 단백뇨, 방광염, 빈뇨, 월경곤란, 배뇨곤란, 신결석, 자궁출혈, 다뇨증, 드물게 유방확장, 혈뇨, 발기부전, 질분비물, 월경과다, 고환염, 요실금, 간질성 신세뇨관염(신부전으로 진행될 가능성이 있다.)이 나타날 수 있다.

12) 기타 : 때때로 부종 및 총콜레스테롤, 중성지방, BUN, 혈중 갑상샘 자극 호르몬의 상승, 흉통, 오한, 발열, 요로감염, 홍반, 또 드물게 권태감, 체중증가, 시각이상, 식욕부진, 경부경직, 광과민성 반응, 숙취효과, 체중감소, 통풍이 나타날 수 있다. 다른 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor)계열약물(오메프라졸, 란소프라졸)에서 드물게 아나필락시스반응, 쇼크를 일으켰다는 보고가 있으므로 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

13) 시판 후 외국에서 보고된 이상반응

간 효소 수치의 상승이 보고되었으며, 드물게 간염, 황달이 보고되었다. 간경변 환자에서 간성뇌증이 드물게 보고되었다. 급사, 혼수, 고암모니아혈증, 횡문근융해, 방향감각장애, 섬망, 아나필락시스, 혈관 부종이 보고되었다. 또한, 드물게 저마그네슘혈증, 혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 무과립구증, 용혈성빈혈, 범혈구감소증, 수포성 혹은 두드러기성 피부 발진 및 전신적인 알레르기 반응(저혈압, 호흡곤란, 안면부종 등), 근육통, 관절통이 보고되었다. 매우 드물게 간질 신장염, 여성형유방증, 간질폐렴, 갑상샘자극호르몬 상승, 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘증후군) 및 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)이 보고되었다. 와르파린과 병용시 INR과 프로트롬빈 시간 증가가 보고되었다. 뼈골절이 보고되었다.

실험실적 검사에서 라베프라졸 치료와 관련이 있는 다른 뚜렷한 비정상적인 검사결과는 보고되지 않았다. 클로스트리듐 디피실레성 설사가 나타날 수 있다(빈도불명).

다음은 프로톤펌프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.

- 면역계: 전신홍반루푸스

- 피부 및 피하조직계: 피부홍반루푸스

14) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 53,109명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 0.47 % (250례/53,109례)로 보고되었다.

(1) 소화기계 : 구역, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만, 트림, 구갈, 구취, 설염, 구강건조, 구토, 미각이상, 위염, 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승

(2) 전신 및 대사이상 : 가슴답답함, 알레르기 반응, 발열, 부종, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 체중감소

(3) 신경계 : 두통, 어지럼, 착란, 무력증, 손발저림, 불안, 불면, 졸음

(4) 피부 및 부속기관 : 두드러기, 발진, 가려움증, 얼굴부종, 홍조

(5) 근골격계 : 관절통, 근육통

(6) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란

(7) 기타 : 두근거림, 안압상승, 시각이상, 요로감염

5. 일반적주의

○ 아스피린

1) 살리실산 제제와 레이 증후군과의 인과관계는 명확하지 않으나 관련성이 있다는 역학조사보고가 있으므로 14세 이하의 수두 또는 인플루엔자 환자에는 부득이한 경우에 한하여 신중히 투여하고, 투여후 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

(레이증후군 : 소아에 있어 매우 드물게 수두, 인플루엔자 등의 바이러스성 질환에 뒤이어 심한 구토, 의식장애, 경련(급성뇌부종), 간의외의 장기에 지방 침착, 미토콘드리아변형, GOT, GPT, LDH, CPK의 급격한 상승, 고암모니아혈증, 저프로트롬빈혈증, 저혈당 등의 증상이 단기간에 발현하는 증세로 사망율이 높음)

2) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법(증상별로 치료하는 방법)임에 유의한다.

3) 만성질환(만성관절류마티스, 변형성관절증 등)에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.

(1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 용량을 줄이거나, 투여중지 등의 적절한 조치를 한다.

(2) 약물요법 이외의 치료법도 고려한다.

4) 급성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.

(1) 급성염증, 동통(통증) 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.

(2) 원칙적으로 동일한 약물의 장기투여는 피한다.

(3) 원인요법이 있으면 그것을 실시한다.

5) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응의 발현에 유의한다. 과도한 체온강하, 허탈, 사지냉각 등이 나타날 수 있으므로 특히 고열을 수반하는 소아 및 고령자 또는 소모성 질환 환자에 있어서는 투여후 환자의 상태에 충분히 주의한다.

6) 감염증이 은폐될 수 있으므로 감염에 의한 염증에 대해서 사용하는 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 관찰을 충분히 하면서 신중히 투여한다.

7) 고령자 및 어린이에 있어서 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 이상반응의 발현에 특히 유의한다.

8) 수술 전 1주 이내에 아스피린을 투여한 예에서 손실 혈액량의 유의성있는 증가가 보고되었다.

9) 아스피린을 과량투여할 경우에는 살리실산 중독을 일으키며, 중증일 경우에는 환각, 경련, 혼수, 호흡마비, 순환기장애 등을 일으켜 사망할 수 있다.

10) 아스피린을 심혈관계 또는 다른 용도로 사용할 경우는 의사, 약사와 상의해야 한다. 효능·효과와 다른 용도로 자가치료할 경우 심한 이상반응이 나타날 수 있다.

11) 아스피린은 복용 후 일정 기간 혈소판 응고 억제 작용을 나타내므로 수술 중 또는 수술 후 출혈 경향이 지속될 수 있다(치과 수술 등의 간단한 수술 포함).

12) 살리실산 제제는 혈소판 억제 작용으로 인해 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 수술 중 출혈, 혈종, 코피, 비뇨생식기 출혈, 잇몸출혈 등의 증상이 관찰된 바 있다. 드물게 또는 매우 드물게 위장관계 출혈, 뇌출혈(특히 조절되지 않는 고혈압 또는 다른 항지혈제와 병용시)이 나타나며 생명을 위협할 수 있다.

13) 저용량에서 아스피린은 요산 배설을 감소시켜 통풍의 소인을 가진 환자에서 통풍의 발병을 유발할 수 있다.

14) 이부프로펜, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)는 아스피린의 혈소판 응집억

제 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서 아스피린을 복용하는 환자가 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)를 복용하고자 하는 경우에는 의사와 상의해야 한다.

15) 이 약과 함께 아스피린을 추가로 복용하고자 하는 경우 의사와 상의해야 한다.

○ 라베프라졸

1) 라베프라졸로 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) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 라베프라졸을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다. 라베프라졸로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.

3) 신장에 환자에게 용량조절이 필요치 않다. 라베프라졸의 투여 중에는 혈액상과 간기능에 주의하고 정기적으로 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 또한 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4) 위궤양, 십이지장궤양, 문합부궤양에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는 것이 바람직하다.

5) 관찰연구에서 프로톤펌프억제제 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증과 연관된 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

6) 3개월 이상 프로톤펌프억제제 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이노제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

7) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 라베프라졸로 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.

8) 약리학적 특성과 발생한 이상반응을 근거로 하면, 라베프라졸은 운전능이나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음으로 민첩성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.

9) 메토티렉세이트 : 프로톤펌프억제제와 메토티렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토티렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토티렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토티렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토티렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(6. 상호작용 항 참조).

10) 라베프라졸의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민 B12 (시아노코발라민) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.

11) 피부 및 전신홍반루푸스: 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한

사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습이 없는 상태로 관찰되었다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증세를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인부터 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수일에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다.

의학적으로 지시된 것보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 라베프라졸을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~12주 내로 프로톤펌프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될 수 있다.

12) 저용량 아스피린 요법과 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 재발 억제의 경우, 혈전 또는 색전 생성 억제를 위해 저용량 아스피린을 계속 투여하는 환자에서 이 약(아스피린/라베프라졸나트륨)으로 전환하여 투여하며 투여 시작 전에 환자에게 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력이 있는지 확인해야 한다.

13) 급성 간질성 신세뇨관염: 급성 간질성 신세뇨관염은 프로톤펌프억제제를 투여한 환자에서 관찰되었으며 프로톤펌프억제제 치료 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 환자는 과민반응부터 신장기능저하의 비특이적 증상(예. 권태, 오심, 식욕부진)까지 다양한 징후와 증상이 나타날 수 있다. 보고된 일련의 사례에서, 일부 환자는 조직검사로 진단되었으며 신장 외 증상(예. 열, 발진, 관절통)이 없었다.

급성 간질성 신세뇨관염은 신부전으로 진행될 수 있다.

급성 간질성 신세뇨관염이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단하고 조치를 취해야 한다.

6. 상호작용

건강한 성인 대상자에서 아스피린 100mg, 라베프라졸나트륨 5mg을 병용 반복 투여하여 실시한 약물 상호작용 시험결과, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 Cmax, AUC에 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 약력학 평가변수인 혈소판 응집 억제 및 혈청 트롬복산B2 생성 억제에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 아스피린 존재 하에서 라베프라졸의 Cmax 및 AUC는 각각 약 30%, 19% 감소하였으나, 임상적으로 유의하지 않았다.

다른 약물들과 아스피린/라베프라졸 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아스피린과 라베프라졸 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 아스피린

1) 항응고제, 혈전용해제/다른 혈소판응집억제제, 지혈제 및 당뇨병치료제(인슐린제제, 톨부타미드 등) : 아스피린의 효과가 증가되어 출혈에 대한 위험성이 증가될 수 있으므로 용량을 감소시키는 등 신중히 투여한다.

2) 요산배설촉진제(벤즈브로마론, 프로베네시드) : 아스피린과 병용투여시 요산배설 작용이 억제된다. 치아짓게 이뇨제의 작용을 감소시킬 수 있다.

3) 메토틱렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 및 살리실산과의 병용투여로 신세뇨관에서 메토틱렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토틱렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로

고용량의 메토티렉세이트(15mg/주 이상)는 아스피린과 병용투여하지 않으며 병용투여하는 경우에는 저용량의 메토티렉세이트와 신중히 투여하여야 한다.

4) 리튬제제 : 아스피린과 병용투여시 리튬의 혈중농도가 상승하여 리튬중독이 나타났다는 보고가 있으므로 병용시에 관찰을 충분히 하고 신중히 투여한다.

5) 이부프로펜, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) : 아스피린과 병용투여시 아스피린에 의한 비가역적 혈소판 응집억제 작용이 감소될 수 있다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 알려지지 않았다. 심혈관계 질환에 대한 위험이 증가된 환자에게 아스피린과 이부프로펜, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 병용투여시 아스피린의 심혈관 보호 효과가 제한될 수 있다.

6) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 및 살리실산 제제: 아스피린과 병용 투여 시 위장관 궤양 및 출혈의 위험성이 증가되거나 신기능이 감소될 수 있으므로 병용 투여하지 않는다.

7) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) : 아스피린과 병용 투여시 상부 위장관 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.

8) 디곡신 : 아스피린과 병용투여시 신장 배설이 감소되어 디곡신의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

9) 전신 작용 부신피질호르몬 제제(애디슨병 대체요법용 히드로코티손 제외) : 아스피린과 병용 투여시 살리실산 제제의 혈중 농도를 감소시킨다. 병용 투여시 위장 출혈 및 궤양 발생이 증가할 수 있다.

10) 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE inhibitor) : 아스피린의 고용량과 병용 투여시 혈관확장성 프로스타글란딘의 억제로 인해 사구체 여과율이 감소하고, 혈압 강하 효과가 감소된다.

11) 발프로산 : 아스피린과 병용투여시 단백결합 치환으로 인해 발프로산의 독성이 증가한다.

12) 알코올 : 아스피린과 병용 투여시 위장관 점막 손상이 증가하고, 살리실산과 알코올의 상승효과로 인해 출혈시간이 연장된다.

○ 라베프라졸

1) 다른 프로톤펌프억제제 계열 약물과 마찬가지로, 라베프라졸은 간대사계인 CYP-450계를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 라베프라졸은 아목시실린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 와르파린, 페니토인, 테오필린, 디아제팜 등과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다).

라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제와 와르파린을 병용투여한 환자들에게서 INR과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상적출혈과 심지어 사망까지 초래할 수 있다.

2) 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4)계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인체 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않았다. 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이때 IC50은 62 μM이었으며, 이 농도는 건강한 자원자가 20 mg씩 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은농도의 오메프라졸과 유사하다.

3) 아타자나비르 - 건강한 자원자에 아타자나비르 300 mg/리토나비르 100 mg과 오메프라졸(40 mg 1일 1회) 또는 아타자나비르 400 mg과 란소프라졸(60 mg 1일 1회)의 병용투여시 아타자나비르 노출도가 실질적으로 감소하였다. 아타자나비르 흡수는 pH 의존적이다. 라베프라졸과의 병용투여는 연구되지 않았으나 기타 프로톤펌프억제제에서와 유사한 결과가 예상된다. 따라서 라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제를 아타자나비르와 동시에 투여하여서는 안 된다.

- 4) 라베프라졸은 위산분비를 뛰어나게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수에 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 라베프라졸과 병용투여시 정상인에서 케토코나졸의 혈중농도는 약 30 % 감소, 디곡신의 최저혈중농도는 22 %가 증가하였다. 또한 라베프라졸과 이트라코나졸, 게피티닙을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 라베프라졸을 병용투여하여 용량조절이 필요할 경우, 환자별로 모니터링하여 결정하도록 한다.
- 5) 임상시험에서 제산제와 라베프라졸 병용시 제산제와의 상호작용을 확인하기 위해 실시된 시험에서 액제형 제산제와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄겔, 수산화마그네슘 함유 제산제와 라베프라졸을 동시에 병용 투여한 경우와 제산제 투여 1시 간 후에 복용한 경우 평균 혈중농도곡선 하면적이 각각 8 %, 6 % 저하되었다는 보고가 있다.
- 6) 저지방 식이를 섭취한 일본의 임상시험에서 음식과도 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 고지방 식이와 함께 라베프라졸을 투여시 라베프라졸의 흡수가 4시간 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC)와 최고 혈중농도는 변화 없다.
- 7) 항생제와의 병용 치료 : 16명의 건강한 자원자에게 라베프라졸 20 mg과 아목시실린 1,000 mg, 클라리트로마이신 500 mg을 단독 혹은 병용 투여하고 교차 시험을 시행하였다. 클라리트로마이신과 아목시실린의 AUC와 최고 혈중농도는 단독요법과 유사하였다. 라베프라졸의 AUC와 최고혈중농도는 각각 11 %, 34 % 증가하였으며 14-히드록시클라리트로마이신(클라리트로마이신의 활성 대사체)의 AUC와 최고혈중농도는 단독 투여시의 값에 비해 각각 42 %, 46 % 증가되었다. 이 라베프라졸과 14-히드록시클라리트로마이신 노출의 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다.
- 8) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토티렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토티렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프 억제제를 병용하는 경우 메토티렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토티렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토티렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토티렉세이트와 프로톤펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.(5. 일반적 주의 항 참조)
- 9) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제병용요법 : 클라리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피모지드와 병용 투여시 심부정맥(QT연장, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes포함)이 나타나고 이는 클라리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간대사가 방해를 받기 때문인 것으로 외국의 시판후 조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.
- 10) 라베프라졸과 락피비린의 병용 시 락피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 락피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부 및 수유부에게 투여해서는 안 된다.

○ 아스피린

1) 프로스타글란딘 합성 저해는 임신 또는 태아의 발달에 불리한 영향을 줄 수 있다. 역학 연구결과, 임신초기에 프로스타글란딘 합성 저해제 사용으로 인하여 유산 및 기관 결손에 대한 위험성이 증가될 수 있다는 우려가 제기되었다. 이러한 위험성은 투여 용량 및 투여기간에 따라 증가할 것으로 예상된다. 유산 위험성과 살리실산제제 복용간의 연관성을 입증할 유효한 자료는 없다. 살리실산의 기관 결손에 대한 역학 연구결과 일관되지는 않으나, 정중배벽갈림증(gastroschisis)에 대한 위험성 증가가 배제될 수 없다. 임신초기(1-4개월째)에 아스피린을 투여한 14,800쌍의 모자에서 기관결손의 증가는 나타나지 않았다.

동물시험에서 생식독성이 나타났다.

임신 3기 동안 모든 프로스타글란딘 합성 저해제들은 태아의 심폐기관 독성(동맥관의 조기 폐쇄 및 폐고혈압), 신기능 저하(이는 양수과소증(oligohydroamniosis)을 유발할 수 있다. 또한 임신말기에는 산모와 아이에서 출혈시간을 연장시키고, 저용량에서도 항응고작용이 나타날 수 있으며, 자궁 수축이 억제되어 분만시간이 연장 또는 지연될 수 있다.

2) 임신 말기의 랫트에 투여한 시험에서 태자의 동맥관 수축이 보고되어 있다.

3) 아스피린은 유즙으로의 이행이 일어나므로 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 라베프라졸

1) 사람의 임신에서 라베프라졸의 안전성에 대한 데이터는 없다. 라베프라졸은 임신중에 금기이다(동물실험에서 임신 랫트의 기관형성기에 경구투여시(400 mg/kg/day) 태자의 골화지연, 분만시 착상수, 생존자수와 분만율의 감소, 출생자의 체중증가량 저하와 open-field test에서 시행횟수와 구획이행수의 감소가 관찰되었으며, 분만전·후에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 출생자의 지속적인 체중저하가 관찰되었다. 임신 토끼의 기관형성기에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다).

2) 라베프라졸이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 라베프라졸을 수유중에 사용해서는 안 된다(동물실험에서 유즙중으로 분비되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전·후에 정맥투여(30 mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다).

8. 고령자에 대한 투여

라베프라졸은 주로 간장에서 대사되지만 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많고 고령자에서는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 소화기증상등의 이상반응(이상반응항 참조)이 나타난 경우에는 휴약하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

10. 과량투여시의 처치

○ 라베프라졸

현재까지는 고의로 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경험이 제한적이다. 확인된 최고 투여량은 60 mg 1일 2회 혹은 160 mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 영향은 경미하며 다른 의학 적 처치 없이 가역적이다.

특별한 해독제에 대해 알려진 바 없다. 라베프라졸나트륨은 단백결합률이 아주 높아, 쉽게 투석되지 않는다. 과량투여한 경우 증상에 따른 치료를 실시하고, 전체적인 보조 요법을 실시하도록 한다.

11. 적용상의 주의

○ 아스피린(장용피제제에 한함)

1) 장용피막을 파손하지 않도록 유의한다.

2) 탄산수소나트륨, 탄산마그네슘 등의 알칼리제제와 배합하지 않는다.

3) 가능한 한 습윤하기 쉬운 제제와는 배합하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주

의한다.

3) 포장을 개봉한 후에는 습기를 피하여 보관한다. (습기에 의해 함량이 저하될 수 있다.)

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- 아스피린: 혈소판의 활성화 경로 중 COX-1(Cyclooxygenase-1)을 비가역적으로 아세틸화하여 트롬복산A₂의 생성을 억제한다.

- 라베프라졸: 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H⁺/K⁺-ATPase를 차단하여 위산분비를 억제한다.

2) 임상시험 정보

이 약(아스피린/라베프라졸나트륨 100/5mg)과 아스피린 100mg, 라베프라졸나트륨 5mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 2건을 실시하였다(2x4 반복 교차시험). 건강한 성인에게 공복(39명) 및 식후(36명)시 단회 경구 투여하여 혈중 아세틸살리실산, 라베프라졸을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 각각의 동등성 기준이내로 생물학적으로 동등함을 모두 입증하였다.

3) 독성시험 정보

○ 라베프라졸

1) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸)에 대해 외국에서 시력장애가 나타났다는 보고가 있다.

2) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸, 란소프라졸)에 대해 랫트 장기간 경구투여한 독성시험에서 위에 카르티노이드가 발생했다는 보고가 있고 라베프라졸에서는 Enterochromaffin-like세포(ECL세포)의 과형성이 보고되었다.

3) 동물실험(랫트 경구투여 25 mg/kg이상)에서 갑상선중량 및 혈중티록신이 증가했다는 보고가 있으므로 사용시 갑상선기능에 주의할 것.

4) 세균을 이용한 in vitro 복귀 돌연변이시험에서 약한 유전자변이 유발물질로 판명되었다.

5) 동물실험에서 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.

6) 동물실험 자료에서 라베프라졸나트륨의 LD₅₀는 단회경구 투여시 마우스에서 > 1,000 mg/kg, 랫트에서 > 1,300 mg/kg 이었다. 라베프라졸나트륨의 치사량은 단회 경구투여시 개에서 > 2,000 mg/kg [사람 권장용량(예, 20 mg/day)의 약 2,500 ~ 5,000배], 단회 정맥투여시 마우스에서 > 200 mg/kg, 랫트에서 > 150 mg/kg 이었다. 마우스에서 100 mg/kg, 랫트에서 300 mg/kg, 개에서 25 mg/kg씩의 초회 경구용량 투여후 피크 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(C_{max} = 427 ng/mL)의 8 ~ 37배 이었다.

끝.