

온캡정20밀리그램(자스타프라잔시트르산염)(제일헬스사이언스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
제품명 및 제약사명	온캡정20밀리그램(자스타프라잔시트르산염)(제일헬스사이언스(주))
주성분 함량	1정 중 zastaprazan citrate 20mg
제형 및 성상	분홍색의 원형 필름코팅정
효능·효과	미란성 위식도역류질환의 치료
용법·용량	이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다. 1. 미란성 위식도역류질환의 치료 - 1일 1회, 20mg을 4주간 경구투여한다. 치료되지 않는 경우 4주 더 투여한다. - 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
의약품 분류	232 소화성궤양용제, 전문의약품
품목허가일	2024년 4월 25일

(1) 대상 질환의 특성

○ 위식도역류질환의 정의 및 특징¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

- (정의) 위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위 내용물이 식도나 구강으로 역류하여 불편한 증상이나 합병증을 유발하는 질환으로 가슴쓰림과 산 역류가 전형적인 증상이며, 비전형 증상으로 흉통, 연하곤란 증상이 있고 그 외에 식도 외 증상으로 기침, 천식, 쉼 목소리, 목 이물감 등이 발생할 수 있음.
 - 내시경 검사에서 식도점막의 손상이 있을 경우 미란성 위식도역류질환, 식도점막의 손상은 관찰되지 않지만 불편한 역류증상이 있는 경우 비미란성 역류 질환으로 구분함.⁵⁾
- (진단) 일반적으로 가슴쓰림이나 산 역류와 같이 위산 분비 억제제에 반응하는 전형적인 증상을 보이는 경우 별도의 진단 검사 없이 GERD로 판단 가능함. 다만, 4~8주간의 치료에 반응하지 않거나, 체중 감소, 빈혈, 위장 출혈 또는 지속적 가슴쓰림과 같은 경고 증상 있는 경우 진단 내시경 검사를 추가적으로 고려할 수 있음.
- (역학) 증상을 기반으로 파악한 GERD 유병률은 전세계 약 13% 정도로 보고됨. 국내의 경우 건강검진 수검자를 대상으로 2010-2019년 약 15% 정도의 유병률이 보고된 바 있음.
- (치료) 위식도역류질환의 치료로는 생활 습관 개선, 약물치료, 수술요법으로 구분되며 약물치료로는 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPI), 히스타민2수용체 길항제(histamine-2 receptor antagonists, H2RA)와 같은 위산 분비 억제제를 사용하는 것이 효과적임.

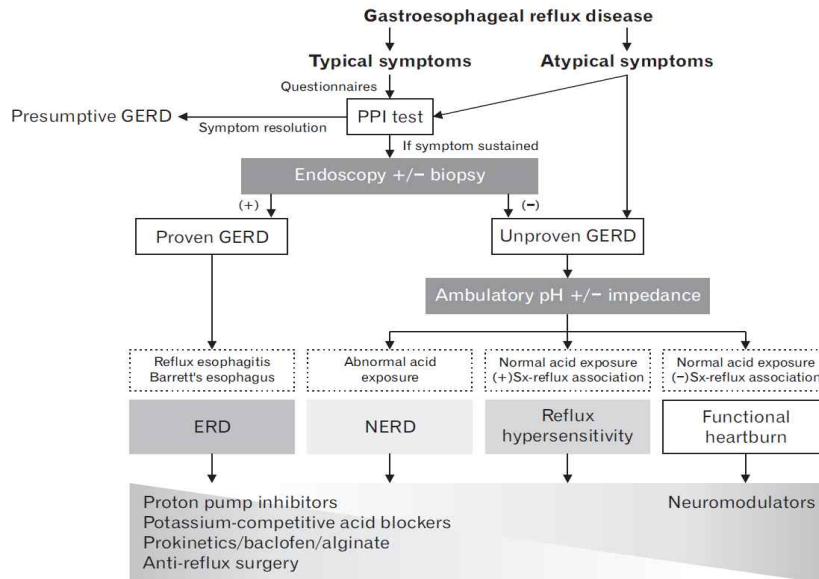
1) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11e. 2021.

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

3) 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. J Neurogastroenterol Motil, Vol.27 No.4 October, 2021

4) Goldman-Cecil Medicine, 27e. 2024.

5) 대한소화기학회()



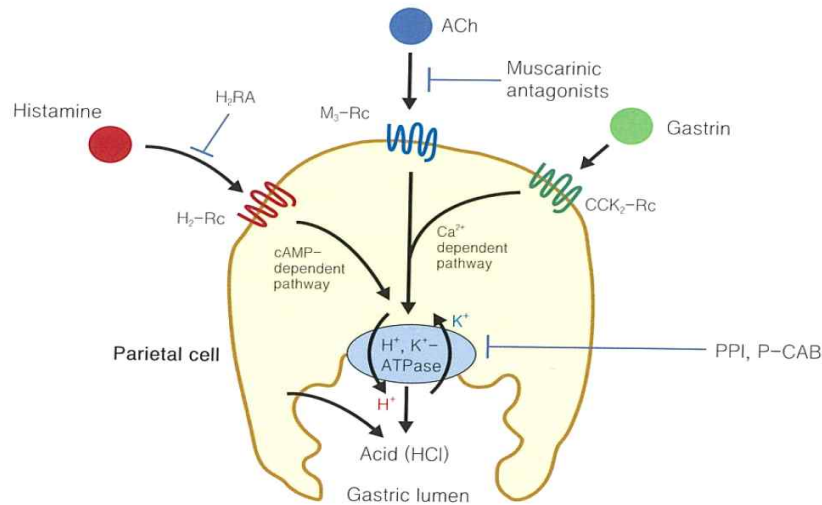
<위식도역류질환의 진단과 치료 알고리즘>

○ 위식도역류질환의 약물치료⁶⁾⁷⁾

- GERD 초치료로 표준용량 PPI의 4~8주간 투여(국내: 근거 수준 높음, 권고 강도 강함, 일본: B, 강함) 또는 PPI와 유사한 효과를 보이는 칼륨 경쟁적 산억제제(P-CAB)를 권고함(국내: 중등도, 강함, 일본: B, 강함).
 - 표준용량 PPI에 적절한 반응이 나타나지 않는 GERD 환자에서 PPI 2배 용량이 효과적일 수 있음(국내: 보통, 약함).
 - 중증 역류성 식도염(severe reflux esophagitis)에서 P-CAB(vonoprazan)의 4주간 투여 권고함(일본: C, 약함)
 - PPI는 위식도역류질환 치료에서 H2RA 보다 우월한 효과를 보였으며, 미란성 식도염에서 PPI는 H2RA 대비 증상조절과 점막회복에 더 뛰어난 효과를 보였음.

6) 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. J Neurogastroenterol Motil, Vol.27 No.4 October, 2021

7) 일본소화기병학회(The Japanese Society of Gastroenterology), 위식도역류질환(GERD) 진료 가이드라인(2021년, 개정3판)



<위 벽세포에서 위산분비 억제 작용 기전>

(2) 약제 특성

- 신청품은 “미란성 위식도역류질환의 치료”에 허가받은 경구제로, 칼륨 경쟁적 산분비 억제제(P-CAB, potassium competitive acid blockers)임.
- 신청품은 위산에 의해 활성화 된 양성자펌프에 결합해서 작용하여 식전에 투여해야 하는 PPI와 달리 직접 프로톤펌프를 억제하여, 식전/식후와 관계없이 효과적인 약제임⁸⁾⁹⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 국내 개발 신약으로 2024년 최초로 허가받아 현재 교과서 및 임상진료지침에 수재되어 있지 않음.
- 신청품과 동일 계열의 P-CAB 약제에 대해 교과서¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 및 임상진료지침에서 위식도역류질환 치료에 사용되는 약제로 언급되어 있음.
- 국내 위식도역류질환 가이드라인¹³⁾에서 1차 치료 약제로 PPI와 P-CAB을 권고하고 있고 일본소화기병학회 위식도역류질환 가이드라인¹⁴⁾에서 경증 역류성 식도염에 PPI와 P-CAB을, 중증 환자에게 P-CAB을 권고함.

8) 신청품 식품의약품안전처 허가사항> 사용상의 주의사항> 13. 전문가를 위한 정보

9) 위식도 역류질환, 제3판, 2022(대한소화기기능성질환운동학회)

10) 위식도 역류질환, 제3판, 2022(대한소화기기능성질환운동학회)

11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022.

12) Goldman-Cecil Medicine, 27e. 2024.

13) 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. J Neurogastroenterol Motil, Vol.27 No.4 October, 2021

14) Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. J Gastroenterol.

(4) 임상 시험 결과

□ 신청품의 3상 임상시험 1편을 분석함.

○ [3상 JP-1366-301]¹⁵⁾ 내시경으로 확진된 미란성 위식도 역류질환 성인 환자(n=300)를 대상으로 국내, 다기관, 이중맹검, 무작위배정, esomeprazole 40mg 대조, 신청품(zastaprazan 20mg)의 3상 임상시험을 수행한 결과,

- 1차 평가 지표인 8주 시점의 미란성 위식도역류질환 치유율은 신청품군 97.92%(141/144), esomeprazole군 94.93%(131/138)로 esomeprazole 대비 치유율 차이는 2.98%(95% CI, -0.98 to 9.99; p=0.178)으로 95% 신뢰구간 하한선이 비열등성 인정 한계 -10%보다 크므로 비열등성을 입증함. (FAS 기준¹⁶⁾)
 - (PPS 기준) 신청품군 100%(136/136), esomeprazole군 97.52%(118/121), Δ 2.48%(95% CI, -0.28 to 5.29; p=0.063).
- 2차 평가 지표는 4주 시점의 미란성 위식도역류질환 치유율은 신청품군 95.14%(137/144), esomeprazole군 87.68%(121/138)로 esomeprazole 대비 치유율 차이는 7.46%(95% CI, 0.92 to 13.97; p=0.026)로 신청품군이 esomeprazole 대비 치유율이 높았음. (FAS 기준)
 - (PPS 기준) 신청품군 97.06%(132/136), esomeprazole군 92.56%(112/121), Δ 4.50%(95% CI, -0.98 to 9.99; p=0.101).
 - 주관적인 평가 지표로써 RDQ score 점수¹⁷⁾ 변화, GERD-HRQL 점수¹⁸⁾ 변화에서 두 군 모두 기저치 대비 개선보였으며, 두 군 간의 유의한 차이는 없었음.
- 안전성 평가 결과, 치료 관련 이상반응의 발생률은 신청품군(4.73%)과 esomeprazole군(9.40%)이 비슷하였으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음.

15) Oh JH, et al. Randomized, Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Zastaprazan compared to Esomeprazole in Erosive Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2024 Jul 3. doi: 10.14309/ajg.0000000000002929. Online ahead of print.

16) FAS: Full analysis set, PPS: Per protocol set

17) 역류 질환 설문지(RDQ; Reflux disease questionnaire): 12문항으로 구성된 자가 설문지로 가슴 쓰림, 위산 역류 및 소화불량 증상의 중증도 및 빈도를 평가함.

18) 위식도역류질환 건강 관련 삶의 질(GERD-HRQL; Gastroesophageal reflux disease-health related quality of life): 11 문항으로 가슴 쓰림, 연하곤란, 약물 효과 및 환자의 건강 상태에 대해 평가하였으며 각 문항은 0~5점으로 점수가 높을수록 삶의 질이 악화된 상태를 의미함

(5) 학회 의견

- 관련 학회¹⁹⁾에서는 P-CAB 제제인 신청품은 프로톤펌프억제제와 달리, 빠른 약효 발현 및 위산 분비 억제의 지속성을 보이며, 식사와 관계없이 투약 가능한 점 등의 장점이 있으므로 기존 프로톤펌프억제제의 미충족 의료 수요(unmet needs)를 해결할 수 있는 효과적인 약제라는 의견을 제시함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은“미란성 위식도역류질환의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 칼륨경쟁적 위산분비차단제(tegoprazan, fexuprazan) 및 프로톤펌프억제제 등 약제들이 다수 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

19) 대한소화기학회(), 대한소화기기능성질환운동학회(), 대한소화기내시경학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2024년 6월 24일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[232] zastaprazan 경구제 (품명: 자큐보정20밀리그 램 등)	각 약제별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 미란성 위식도역류질환의 치료

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약이며, 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.
- 제외국 평가결과: 검색되지 않음.