

# 케이캡정50밀리그램(씨제이헬스케어(주))

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 tegoprazan 50mg
제형 및 성상	연한 분홍색의 비대칭 삼각형의 필름코팅정
효능·효과	1. 미란성 위식도역류 질환의 치료 2. 비미란성 위식도역류 질환의 치료
용법·용량	1. 미란성 위식도역류 질환의 치료 - 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 2. 비미란성 위식도역류 질환의 치료 - 1일 1회, 1회 50mg을 4주간 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
의약품 분류	232 (소화성궤양용제): 전문, 신약
품목허가일	2018년 7월 5일

### (1) 대상 질환의 특성

#### 1. 위식도역류 질환의 정의 및 특징<sup>1)</sup>

- 위식도역류 질환((Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위 내용물이 식도 및 인두, 호흡기 내로 역류하면서 삶의 질을 저하시킬 수 있는 불편한 증상 및 손상, 합병증으로 정의되며, 이러한 역류성 증상 및 미란성 식도염, 장기간의 합병증은 일상생활 및 일의 능력, 수면, 삶의 질에 치명적인 악영향을 끼침. GERD에 대한 몬트리올 정의에서 불편한 증상은 주 1회 이상의 중등도 이상의 증상으로 판단함.
- GERD는 미란의 유무에 따라 미란성 식도염(EE) 또는 비미란성 역류 질환(NERD)으로 분류되며, 미란성 식도염은 무증상으로도 발생할 수 있음.
- 가슴쓰림이나 위산역류는 위식도역류 질환의 전형적인 증상이며, 구토, 위장관출혈, 빈혈, 체중감소, 삼킴곤란 혹은 흉통 등의 경고 증상이 없으면서 전형적인 증상이 있는 경우 위식도역류 질환으로 진단함.<sup>2)</sup>
- 몬트리올 정의에 따라 가슴쓰림과 위산역류는 다음과 같이 정의함.<sup>3)</sup>
  - (가슴쓰림) 흉골 뒤 부위(유방주위 뼈 뒤쪽 및 명치 부위)에 타는 듯한 느낌
  - (위산역류) 입이나 하인두(식도와 접한 부위로 기도 아래 부분)부위로 역류된 위 내용물의 흐름이 느껴지거나, 입안에 쓴 맛이나 시큼한 맛이 느껴짐.
- 교과서<sup>4)</sup>에서는 동아시아에서 GERD의 유병률은 7.8%라고 함.
- 일반 인구집단을 기반으로 한 전화인터뷰 시행 설문조사 문헌에 따르면, 주 1회 이상 위식도역류 질환증상을 보인 사람은 2002년 7.1%, 2007년 7.9%였음.<sup>5)</sup>
- 2004-2005년도 건강검진 결과를 대상으로 조사된 연구 결과의 유병률은

1) World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease (Update October 2015)

2) Armstrong D et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. Can J Gastroenterol 2005;19:15-35

3) Vakil N et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920

4) Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 3rd ed. (2019). Ch. 24 Gastroesophageal Reflux Disease.

5) Cho SC et al. The change in the prevalence of typical gastroesophageal reflux symptoms during the past 5 years in Korea: a population-based study. Korean J Neurogastroenterol Motil 2008;14(2):96-102.

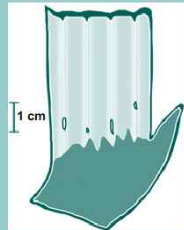
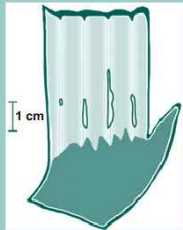
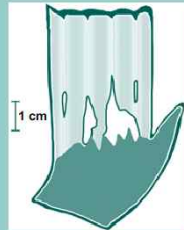
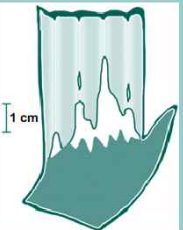
8.2%였으며, 2008년에 내시경을 시행받은 검진 대상자를 대상으로 한 국내 다기관 연구에서는 5%의 유병율을 보였고, 2012년 발표된 자료에 의하면 내시경 검진 대상자를 대상으로 한 연구에서 GERD 유병율은 14.9%로 보고되었음.<sup>6)7)</sup>

## 2. 위식도역류 질환의 분류

### 1) 내시경 소견에 의한 분류<sup>8)9)</sup>

- Genval workshop에 따르면 위식도역류 질환을 내시경 검사상 미란성 병변의 유무에 따라서 비미란성 역류 질환과 미란성 역류 질환으로 구분하였고, 미란성 역류 질환은 다시 그 정도에 따라서 Los Angeles 분류에 의해 A,B,C,D의 네가지 등급으로 나누고 있음.

**Table I.** Word description of the definitive version of the Los Angeles Classification.<sup>5</sup>

Grade A	Grade B	Grade C	Grade D
One (or more) mucosal break no longer than 5 mm that does not extend between the tops of two mucosal folds	One (or more) mucosal break more than 5 mm that does not extend between the tops of two mucosal folds	One (or more) mucosal break that is continuous between the tops of two mucosal folds but which involves less than 75% of the circumference	One (or more) mucosal break which involves at least 75% of the oesophageal circumference
			

An explanatory graphic suitable for wall display is available at <http://www.iwgco.com>.

### 2) 몬트리올 분류<sup>10)</sup>

- 위식도역류 질환의 증상에 따라 식도 증후군(esophageal syndromes)과 식도외 증후군(extraesophageal syndromes)으로 구분할 수 있으며, 식도외 증후군은 다시 연관성이 확실한 부분(만성 기침, 후두염, 천식, 치아

6) Kim N et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 15;27(2):173-8.

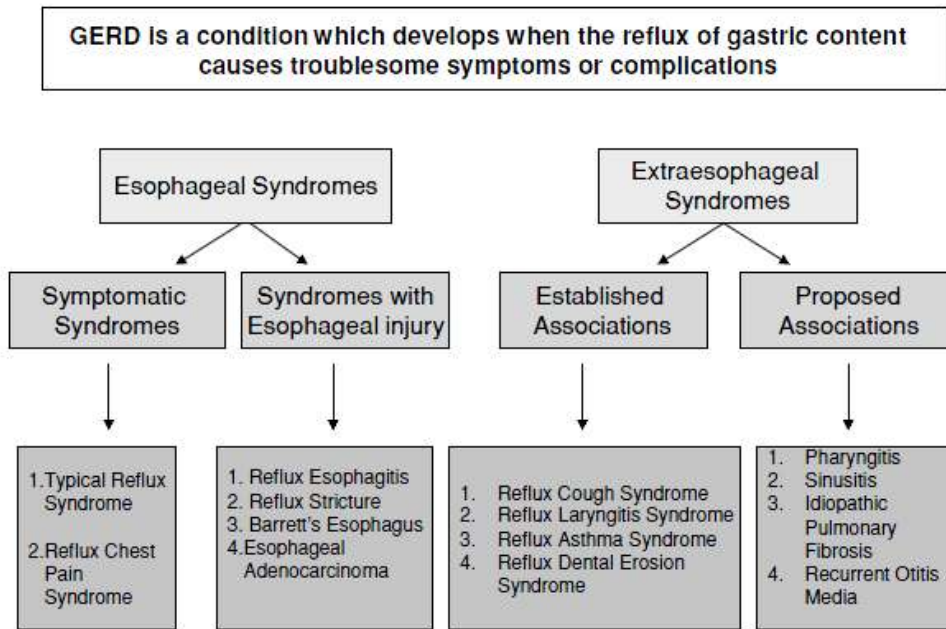
7) Choi JY et al. Determinants of symptoms in gastroesophageal reflux disease: nonerosive reflux disease, symptomatic, and silent erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;25(7):764-71.

8) Dent J et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1-S16

9) Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(4):585-599

10) Vakil N et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920

미란 등)과 연관성이 의심되는 경우(인두염, 만성 기관지염, 폐섬유증, 만성 부비동염, 심부정맥, 수면 무호흡, 재발성 흡인성 폐렴 등)로 분류하고 있음. 위식도역류 질환을 의심할 수 있는 식도 증상이 있으나 내시경을 하지 않은 경우 혹은 내시경상 식도 손상이 없는 경우에는 식도 증상 증후군(esophageal symptomatic syndromes)으로 간주되며, 내시경상 식도 손상이 있는 경우에는 식도손상이 있는 식도 증후군(esophageal syndromes with esophageal injury)으로 분류됨.



### 3. 위식도역류 질환의 진단<sup>11)</sup>

- 위식도역류 질환은 특징적으로 심와부에서 시작하여 목으로 방사되는 흉골하 가슴 쓰림 증상을 동반함. 비전형적인 증상으로 천식, 기침, 기관지염, 신 목소리와 협심증 비슷한 흉통이 존재함. 위역류가 있는 어떤 환자들에서는 위식도 pH 검사에서 이상이 있으나 가슴 쓰림이 없고 복통이나 다른 증상을 호소하기도 함.
- (진단적 검사) 주의해야 할 여러 가지 원인(연하통, 설명되지 않는 체중감소, 반복되는 구토, 잠재적이거나 현성 위장관 출혈, 황달, 촉진되는 종괴나 림프절, 소화기 악성 질환의 가족력)이 배제된 후에 전형적인 위식도역류 질환을 갖는 환자들은 더 이상의 검사 없이 경험적으로 치료하면 됨.
  - (내시경 검사) 비특이적 증상을 보이거나 위산 분비 억제제에 반응하지 않는 증상이나 주의해야 할 증상이 있는 50세 이상의 환자에서 점막 손상을 배제하기 위해 필요하며, 5년 이상의 속쓰림 증상이 있는 환자에서 바렛 식도 선별을 위해서도 필요함.

11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 41 Nausea, Vomiting, and Indigestion

- (보행성 식도 pH 검사) 설명되지 않는 흉통이나 적절한 투약에도 호전되지 않는 증상과 같은 비전형적인 경우 시행해 볼 수 있음.
- (식도 내압 검사) 수술적 치료가 예상될 때 시행해 볼 수 있음.
- (식도 유발성 내압 검사) 비전형적인 증상을 가진 환자들의 진단을 명확히 할 수 있음.
- (Bernstein 검사) 식염수와 산을 식도로 통과시키는 검사로 설명되지 않는 흉부 불편감이 위산 역류로 인한 것인지를 감별할 수 있음.

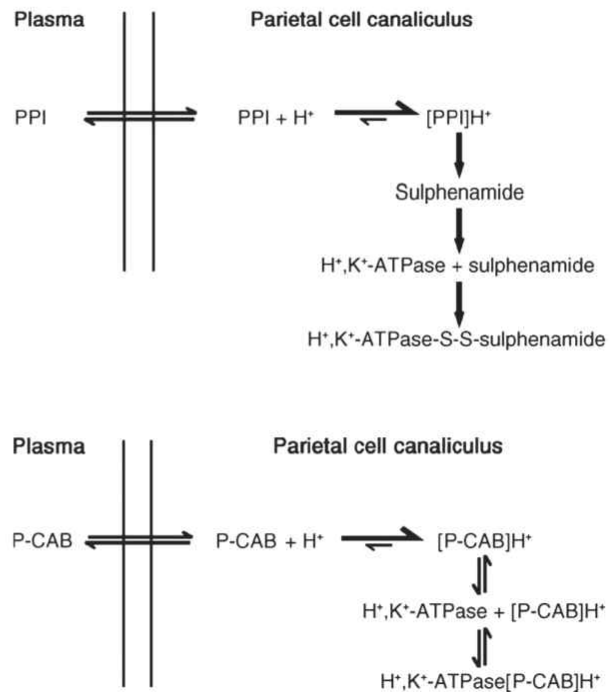
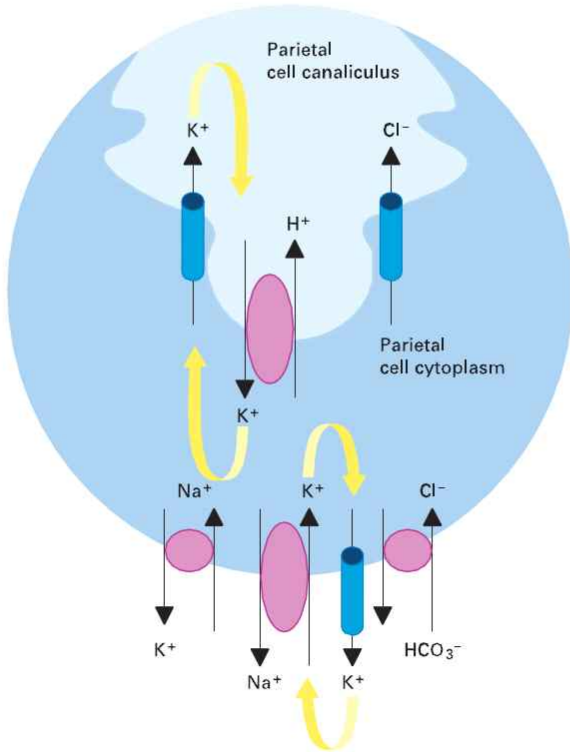
#### 4. 위식도역류 질환의 치료<sup>12)</sup>

- (생활양식 개선) 하부 식도 조임근 압력을 낮추는 역류 유발 음식 및 신 음식 회피, 역류나 흉부 작열감을 최소화하기 위한 행동 요법으로 크게 세 가지로 나눌 수 있음.
- (약물학적 접근) 위액의 산도를 줄이는 것은 역류를 예방하지는 못하지만, 역류 증상을 개선하여 식도염을 치료함. PPI가 H<sub>2</sub>-RA보다 더 효과적이며, PPI 사이에 큰 차이점은 없으나 용량을 증가시키면 중등도의 이점이 있음.
  - (히스타민 수용체 길항제(H<sub>2</sub>-RA)) 경도 혹은 중등도의 위식도역류 질환에 효과적임.
  - (프로톤 펌프 억제제(PPI)) 위 내 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase를 억제하는 기전으로 심한 증상이 있거나 미란성 혹은 궤양성 식도염의 경우에 필요하며, H<sub>2</sub>-RA보다 강력함. 증상의 정도에 따라 지속적 또는 필요 시 투여할 수 있음. 많은 환자에서 PPI로 치료를 시작하고 H<sub>2</sub>-RA로 낮출 수 있으며, PPI 와 H<sub>2</sub>-RA비용은 일부 치료에 반응하지 않는 환자에게 제안됨.
  - (제산제) 액상 제산제는 경증의 위식도역류를 조절하는데 유용하지만 심할 경우에는 부작용이 생길 만큼의 고용량(마그네슘 포함 제제: 설사, 알루미늄 포함 제제: 변비)을 사용하기 전에는 효과가 거의 없음. 제산제와 알긴산 병합 치료는 입위 증상이 있는 환자에게 위산 역류에 대한 유동적인 벽을 생성함. Sucralfate는 산에 대한 완충 작용을 하며, 펩신과 담즙 산에 결합함.
  - (위장관 운동 촉진제) Metoclopropamide, erythromycin, domperidone, tegaserod와 같은 운동 촉진제들은 위식도역류 질환 치료에 제한점이 있으며,  $\gamma$ -Aminobutyric acid B(GABA-B) 작용제인 baclofen 은 하부식도 괄약근의 일시적인 이완을 억제하여 위산이 식도로 역류되는 것을 감소시킴.

12) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 316 Diseases of the Esophagus.

## (2) 약제 특성

- 교과서<sup>13)14)</sup>에서 신청품은 “위식도역류 질환 환자의 치료”에 사용되고 프로톤 펌프 억제제(PPI)의 단점이 보완된 약제로 소개하고 있음.
- 신청품은 소장에 빠르게 흡수되어 위벽 세포 내의 세관막에 축적된 후,  $H^+/K^+$ -ATPase의 칼륨 결합 부위에 경쟁적으로 결합하여 산 분비를 억제함. P-CAB(Potassium-competitive acid blocker)은 비활성화된 PPI보다 안정적으로 위산 분비를 빠르게 억제시킴.<sup>15)</sup>



- (빠른 약효 발현) 막 결합 형태의  $H^+/K^+$ -ATPase는 위장 내에서 산성을 유지하는데, 위에 음식물이 들어와 위벽세포가 histamine과 같은 물질로부터 자극을 받으면  $H^+/K^+$ -ATPase는 위벽세포의 기질에서 분비막으로 이동하며,  $K^+$  이온을 받아들이고  $H^+$  이온을 분비하게 됨.<sup>16)17)</sup> 강한 산성 상태에서 활성화되는 PPI와는 달리, P-CAB은 위산에 의한 활성화 과정 없이도  $H^+/K^+$ -ATPase의 활성형과 비활성형 두 종류에 모두 결합하여<sup>18)</sup> 저해할

13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 317 Peptic Ulcer Disease and Related Disorders.

14) Clinical Gastrointestinal Endoscopy, 3rd ed. (2019). Ch. 24 Gastroesophageal Reflux Disease.

15) Yuko Akazawa et al. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(6) 845-852.

16) Yuko Akazawa et al. Vonoprazan-based therapy for Helicobacter pylori eradication: experience and clinical evidence. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(6) 845-852.

17) Maton PN. Omeprazole. N Engl J Med. 1991 Apr;324(14):965-975

18) Scott et al. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric  $H^+, K^+$ -ATPase. Aliment Pharmacol Ther. 2015 December ; 42(0): 1315-1326.



작위배정, 활성약 대조인 제 3상 임상 시험을 수행한 결과, 주 분석군인 PPS(Per Protocol Set)분석군에서의 1차 유효성 평가변수인 상부위장관 내시경 검사상 LA 분류법에 따른 8주 누적 치유<sup>28)</sup>율은 tegoprazan 50mg 투여군에서 █%로 esomeprazole 40mg 투여군(█%)과 비교하여 비열등함을 보였음(Non-inferiority margin █, 95% CI █, P █).

- 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █%(█), █%(█), esomeprazole 40mg에서 각각 █%(█), █%(█)로 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 가장 많이 발현된 이상반응은 ‘Gastrointestinal disorders’로 tegoprazan 50mg 투여군에서 █%, esomeprazole 40mg 투여군에서 █%였음.
- [2상, █]<sup>29)</sup>미란성 식도염 환자(erosive esophagitis) 206명을 대상으로 tegoprazan 50mg 및 esomeprazole 40mg을 1일 1회 경구 투여한 후 두 약물의 안전성 및 유효성을 비교하여 tegoprazan의 적정 용법 및 용량을 평가하고자 한, 이중눈가림, 무작위배정, 용량-탐색 임상시험을 수행한 결과, 주 분석군인 FAS(Full Analysis Set)군에서의 1차 유효성 평가 변수인 8주 후 미란성 식도염 누적(내시경 검사상) 치료율에서 tegoprazan 50mg군은 Esomeprazole 40mg군 대비 비열등하였음(Non-inferiority margin █, 90% CI █, P █).
- 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █%(█), █%(█), esomeprazole 40mg에서 각각 █%(█), █%(█)로 투여군 간 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 가장 많이 발현된 이상반응은 ‘Gastrointestinal disorders’로 tegoprazan 50mg 투여군에서 █%, esomeprazole 40mg 투여군에서 █%였음.

#### ○ 비미란성 위식도역류 질환

- [3상, █]<sup>30)</sup> 비미란성 위식도역류 질환(non erosive esophagitis) 환자 324명을 대상으로 tegoprazan 50mg 또는 위약을 4주간 1일 1회 경구 투여한 후, tegoprazan 50mg의 유효성 및 안전성을 평가하고자 한 다기

28) 치유는 LA 분류법에 따른 미란 또는 균열이 “존재하지 않는(not present)” 경우를 말함. “존재하지 않는(not present)”의 정의: No breaks(erosions) in the esophageal mucosa(however, edema, erythema, or friability may be present)

29) █

30) █



관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 치료적 확증 임상시험 결과, 1차 평가변수인 투여 후 4주 RDQ 평가점수를 이용한 7일 연속 주증상의 소실률에서 tegoprazan 50mg 투여군이 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 높았음(P █████).

- 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 tegoprazan 50mg에서 각각 █████%(█████), █████%(█████), 위약군에서 각각 █████%(█████), █████%(█████)로 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p █████).

## (5) 학회의견

- 관련 학회에서는 신청품이 기존의 PPI에서 나타나는 단점(느린 약효 발현, 야간 산분비 억제 실패, 식사 영향에 따른 약물 투여 제한, 약물상호작용 우려, CYP2C19 유전형에 따른 개인간 약효 차이 등)을 극복하고, unmet needs를 충족시켜줄 수 있는 적절한 치료제(빠른 효과, 긴 약물 반감기와 작용 지속시간, 높은 야간 위산 분비억제 효과, 음식물 섭취와 무관한 투여, 낮은 약물상호작용 및 낮은 개인간 약효 차이 등)로 판단함<sup>31)</sup>.

## (6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

- 진료상 필수 여부
  - 신청품은 ‘미란성 및 비미란성 위식도역류 질환의 치료’에 허가를 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Ilaprazole, Esomeprazole 제제<sup>32)</sup>, Rabeprazole sodium, Lansoprazole제제<sup>33)</sup>, Dexlansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole 제제<sup>34)</sup>, S-pantoprazole sodium trihydrate 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

## (7) 급여기준 검토결과(약제급여기준 소위원회, 2018년 8월 8일)

31) 대한소화기기능성질환운동학회 (██████████), 대한내과학회(██████████), 대한소화기내시경학회 (██████████)

32) Esomeprazole, Esomeprazol strontium tetrahydrate, Esomeprazol magnesium

33) Lansoprazole, Lansoprazole(LFDT)

34) Pantoprazole sodium, Pantoprazole hemimagnesium monohydrate

구 분	세부인정기준 및 방법
[232] Tegoprazan 경구제 (품명: 케이캡정50밀리그램)	허가사항 범위(미란성 위식도역류 질환의 치료, 비미란성 위식도역류 질환의 치료) 내에서 투여 시 영양급여를 인정함

### (8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로, 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.