

케이캡® 구강붕해정 50밀리그램 (테고프라잔)

【원료의약품 및 그 분량】 이 약 1정(50.05mg) 중

- 유효성분: 테고프라잔 (활량)..... 50.0mg
- 기타첨가제: D-크산티놀, 크크알고스, 폴리몰라세신, 크로스보비돈, 말티톨, 효소처리크스테라아, 펙틴,인트리크놀비600), 콜로이드성인산구하소, 스테아르산그나데수

【성상】 흰색의 불룩한 원형의 구강붕해정

【용승 효과】

- 미란성 위식도역류질환의 치료
- 비미란성 위식도역류질환의 치료
- 위궤양의 치료

4. 헬리코박테리움로리 치료를 위한 항생제 병용요법- 소화성 궤양 및 또는 만성 위축성 위염 환자에서와 헬리코박테리움로리 치료를 위한 항생제 병용요법

【용법 용량】 이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.

- 미란성 위식도역류질환의 치료 : 일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.
- 비미란성 위식도역류질환의 치료 : 일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.
- 위궤양의 치료 : 일 1회, 1회 50 mg을 8주간 경구투여한다.

4. 헬리코박테리움로리 치료를 위한 항생제 병용요법 - 소화성 궤양 및 또는 만성 위축성 위염 환자에서와 헬리코박테리움로리 치료를 위한 항생제 병용요법
헬리코박테리움로리 감염 항자들은 재균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클라리트로마이신 500 mg을 일 2회 7일간 경구투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 구강붕해정으로 이 약을 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 복용하거나, 물과 함께 복용한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병역이 있는 환자
- 아타자비어, 셀마비어, 또는 팔미파린 함유제제를 투여 중인 환자(소, 산후출혈 상 참조)
- 임부 및 수유부 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 상 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 사용경험이 없다.
- 신장에 환자(사용경험이 없다).
- 고령자(8, 고령자에 대한 투여 상 참조)

3. 이상반응

1) 미란성 위식도역류질환, 비미란성 위식도역류질환, 위궤양 항제를 대상으로 총 52건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 360 명이 이 약 50 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응* 표시는 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상)은 아래 표와 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	홍부 불편감

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

-각종 위장관 장애: 상복부 통증*, 복부 불편감*, 변비*, 복통*, 복부 팽창*, 구토, 설사, 하복부 통증, 위 궤양*, 상문 출혈*, 미란성 십이지장염*, 고창*, 위 용종*, 위 식도 역류 질환*, 장 화생, 토혈, 치핵, 흑색변*
-감염 및 기생충 감염: 포상염*, 비인두염*, 세균성 위장염, 장막 결핵
-임상 검사: 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가*, 혈액 빌리루민 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가*, 혈액 크레티닌 인산 활성 효소 증가*, 혈액 가스틴 증가*, 혈액 가스틴 증가*, 혈액 지방 증가*
-전신 장애 및 투여 부위 병태: 피로*

-근골격 및 결합 조직 장애: 근육통*, 관절통, 건염*
-피부 및 피하 조직 장애: 혈관 부종, 피부염, 지루성 피부염*
-생식기 및 유방 장애: 질 백반증, 아음성 소양증, 유방 석회화*, 자궁 선근증, 난소 낭종
-신장 및 요로 장애: 과다 간장 결석, 아진노*, 신 손상
-각종 심장 장애: 심실 기아수축*
-각종 전신 장애: 발한*
-귀 및 미로 장애: 이명*
-각종 혈관 장애: 고혈압
-각종 혈관 장애: 고혈압
-각종 내분비 장애: 갑상선 낭종*

2) 헬리코박테리움로리 양성인 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 항제를 대상으로 총 2건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 344명이 이 약 50 mg과 아목시실린 1 g, 클라리트로마이신 500 mg을 투여 받았다. 임상시험에서 보고된 이상반응 및 약물이상반응* 표시는 다음과 같다.

이 약 투여군에서 흔하게 보고된 이상반응(1% 이상)은 아래 표와 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, 클라리트로마이신 500 mg을 투여 후 발생률이 1% 미만으로 보고된 기타 이상반응을 발한 부위 별로 열거하면 다음과 같다.

-각종 위장관 장애: 변비*, 위 건조*, 복부 불편감*, 상문 실금*, 십이지장염, 혈관 배설, 구강 건조 이상*, 구토
-각종 신경계 장애: 어지러움*, 편두통*, 출혈*, 미각 장애*
-피부 및 피하조직 장애: 소양증*, 발진*, 악열 발진*, 독성 피부 발진*
-감염 및 기생충 감염: 비인두염, 방광염, 대상 포진 포상염*, 흑색변, 부비동염, 편도염*
-임상 검사: 혈액 크레티닌 인산 활성 효소 증가*, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가*, 혈액 지방 증가*, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가*
-전신 장애 및 투여 부위 병태: 두약증*, 출혈*
-홍혈구 출과 및 종격 장애: 발성 장애, 기침, 구인두 통증
-각종 혈관 장애: 홍조*, 안면의 홍조*
-각종 전신 장애: 발한*
-각종 심장 장애: 발한*
-간담도 장애: 간 장애증
-간담도 장애: 간 장애증

4. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 역류증상의 증상이 완화되거나 전신이 지끈발 수 있으므로 역류 증상에 의심되는 경우 증상의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 심정맥관, 토혈, 흑색변 등이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 역류가 아님을 확인하고 투여해야 한다.

2) 치아노코발린(비타민B12) 결핍, 위산 억제제들을 장기(간, 3년 이상) 매일 투여하여 경우, 저염산증 또는 무위산증에 의해 치아노코발린 흡수능력이 나타날 수 있다. 문헌에서 위산 억제제들이 치아에 치아노코발린 결핍이 드물게 보고되었다.

치아노코발린과 결핍과 같은 임상증상이 관찰되는 경우 이러한 전언을 고려해야 한다.

3) 골질: 몇몇 필요한 관찰연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI) 치료에 골질 손실 및 척추의 골다공증 관련 골질의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골질의 위험은 프로톤펌프억제제 고용량(일반 빈복투여)과 정맥을 투여한 환자(예, 전 이양의 장기)상 환자에서 증가되었, 이 결함을 고려하여 치료 도중에 적절한 용량으로 최대한 기간 동안 이 약을 투여해야 한다. 골다공증과 관련된 골질의 위험이 있는 환자들은 적합한 치료지침에 따라 치료를 받아야 한다.

4) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibition) 치료를 받은 환자들에게서 자마그네슘혈증이 드물게 보고되었으, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 자마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제 (Proton Pump Inhibition) 투여 중단이 필요하다. 장기(간) 치료를 필요하거나 다국산 또는 자마그네슘혈증을 유발하는 약물에, 이노제를 병용투여하는 환자들은 치료 시도를 포함한 추가적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 경직, 부형, 발작을 포함한다.
5) 프로톤펌프억제제로 인해 위액 산도가 감소되므로 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이와 같이 위산억제제로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리듐 디피실레와 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 인면환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 사실과 관련연구 결과가 보고되었다. 이러한 전언은 설사증상자 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리듐 디피실레와 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다. 환자는 설사 상태에 대한 항생으로 최대한 기간 동안 이 약을 투여해야 한다.

6) 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.

5. 상호작용

1) P-가수분해 효수 억제제를 보이는 약물

위산의 pH가 생체이용률과 중요한 결정 요인이 되는 약물인 경우에는 이 약에 의한 위산분비억제작용 때문에 약물의 흡수가 저해될 수 있다. 다른 산분비억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여 중에는 커토코콜, 이트라코나졸, 테라실렌아세트르, 아타자비어, 팔린, 플로티라, 제피타니브 및 미코페놀레이트에틸의 흡수가 감소될 수 있다. 반면에 다국산과 같은 약물의 흡수는 증가될 수 있다.

이 약은 위산분비를 억제하므로 흡수가 위산에 의존적인 아타자비어, 팔미파비어 또는 팔미파린의 반응 시 혈장 농도가 감소할 수 있으므로, 그 결과로 치료효과를 저하시킬 수 있다. 따라서, 아타자비어, 팔미파비어 또는 팔미파린과 병용투여해서는 안된다.

2) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약과 CYP3A4 저해제인 클라리트로마이신을 병용투여 시, 이 약과 클라리트로마이신의 AUC가 각각 2.3배, 1.2배로 증가되었다.

3) 이 약은 아목시실린의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

4) 이 약은 아브로카스타틴의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
사람에서 이 약의 임신 노출에 대한 안전성 자료는 없다. 배태자 발생/임 결과, 컷드에서 짧은 파장목관비배가 증가하였다. 그러므로 안전성 이유로 임신 중 이 약의 사용을 금한다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 이송되지는 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 한다. 이 약의 동물실험 결과, 컷드에서 투여 시 유즙 중으로 분비되는 것이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여
1) 소아 및 청소년에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여
1) 일반적으로 고령자에서는 간기능 또는 신기능과 같은 생리기능이 저하되므로 신중하게 투여해야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
1) 신장애 환자에서 이 약의 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
1) 간장애 환자에서 이 약의 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량 투여 시의 처리

이 약의 심각한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 400 mg까지 2 회 투여한 경향이 있다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 항제를 모니터링하여 필요 하고 필요한 경우 일반적 보조적인 치료를 실시한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고요인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전량기름 관련 정보

가. 약리작용

이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H⁺/K⁺-ATPase)에 결합되어 결정적으로 결합하여 가역적으로 유 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비단절제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 높은 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활동을 가지는 직접 칼륨 프로톤펌프를 억제한다.

나. 약동학 정보

1) 흡수

건강한 성인에게 테고프라잔 50~400 mg을 만회 경구투여 시 최고 혈장 농도 도달 시간(T_{max})은 0.5~1시간의 범위에서 모두 유사하게 나타났다. 만회 투여 후 이 약의 평균 최고 혈장 농도(C_{max})와 평균 노출 정도(AUC)는 투여 용량 범위 내에서 용량에 비례 하여 증가하는 경향을 보였다. 7일간 빈복 투여 후 용량단위별 평균 최고 혈장 농도도 만회 투여와 비교하였을 때 유사하거나 감소하는 경향을 나타내었다.

건강한 성인에게 테고프라잔 200 mg을 공복 상태와 식사 후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 차이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T_{max}의 지연 및 C_{max}의 감소경향이 나타났다. AUC와 약력학적 평가변수인 위 pH 40상 유지시간(에는 유의한 차이가 없었다.

건강한 성인에게 테고프라잔 50 mg을 공복, 식전 또는 식후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 차이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T_{max}의 지연 및 C_{max}의 감소경향이 나타났다. AUC와 약력학적 평가변수인 위 pH 40상 유지시간(에는 유의한 차이가 없었다.

2) 분포

이 약의 in vitro 혈장단백결합률(분율)은 1~10 μM 농도구간 중 8에서 각각 8.7~9.0%이었다.

3) 대사 및 배설

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 주 대사물은 대체로 M1(말일알릴화결합)이 확인되었다.

이 약을 컷드와 게어 정맥투여 후, 뇨에서의 미변화형 배설율은 1% 미만이었다. 이 약의 14일치환을 컷드에 경구투여 후, 168시간 시점에서 배설물의 회수율은 알수치 각각 98%, 98%, 98% 노 및 변에서 각각 22~24%, 65~69% 알수 차이 없이 배설되었다.

단도산과 컷드에 만회 경구투여 시, 뇨출 노 및 변에서 각각 41.4%, 25.7%, 28.4% 배설되어, 총회수율은 97% 이었다. 미변화형은 뇨출 및 뇨에서 1%미만이고 변에서는 5%, 대체로 M1을 변에서 6%가 배설되었다.

이 약을 건강한 성인 남에게 경구투여 시 미변화형과 대체로 M1의 분비량은 각각 4.14 μg, 22.8μg/24시간 이었다. 미변화형의 노 배설율은 약 4.1%, 소분율은 11.1 μg/24시간, 주대체로 M1의 노 배설율은 약 23%, 소분율은 0.5 L/hr 이었다.

4) 약의 상호작용

① 이 약의 혈장단백에 영향을 미칠 수 있는 약물

① 이 약은 2시간에 CYP3A4에 의해 대사된다. in vitro 연구에서 CYP3A4저해제인 커토코나졸에 의해 이 약의 대사가 유의하게 저해되었으나, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 저해제는 이 약의 대사를 유의하게 감소시키지 않았다. 이 약과 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시, 이 약의 노출이 증가될 수 있다.

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

전문의학품

③ 건강한 성인에게 이 약과 클라리트로마이신(CYP3A4 및 P-gp)의 기질이와 저해제를 병용투여한 결과, 이 약의 C_{max}와 AUC는 각각 1.65배, 2.3배 증가 하였다. 한편, 클라리트로마이신은 AUC인 경미하게 1.2배 증가하였고, C_{max}와 유의한 증가는 없었다으며 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

④ 건강한 성인에게 이 약과 메트니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 테고프라잔 단독투여 시에 비하여 테고프라잔의 AUC₀₋₂₄가 0.78배, C_{max}가 0.78배로 감소하였으며, 테고프라잔 대체로 M1의 AUC₀₋₂₄가 0.77배, C_{max}가 0.84 배로 감소하였으나 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

2) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약물

① 이 약은 in vitro에서 CYP2C8 및 CYP3A4에 대하여 경쟁적 저해작용을 보였으나, 그 IC50(2μM) 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 혈장농도를 상승시킬 가능성이 있다.

③ 건강한 성인에게 이 약과 메트니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트를 병용투여한 결과, 메트니다졸, 테트라사이클린 및 비스무트와 병용투여 시에 비하여, 메트니다졸과의 약동학에는 영향을 주지 않았으며, 테트라사이클린의 AUC₀₋₂₄가 0.62 배, C_{max}가 0.64배로 감소하였고, 비스무트의 AUC₀₋₂₄가 1.55배, C_{max}가 1.33배로 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 임상시험을 수행하였다. 시험 결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 에스오메프라졸 40 mg 투여군에서 각각 98.9%(99명/92명), 98.90% (98명/92명), 98.86%(98명/98명)으로 비열등성을 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 304명을 대상으로 이 약 50 mg 또는 100 mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행 하였다. 시험 결과, 4주 시험에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50 mg, 100 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(46명/106명), 48.48%(49명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우열성을 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 (46)	48.48 (48)	24.24 (24)
p-value*	0.0068	0.0004	

* Chi-square test, 유의수준은 0.05(단측검정), 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 투여군에 서 각각 100.0%(88명/88명), 97.85% (98명/99명), 100.0%(88명/88명)으로 비열등성을 입증하였다(표5).

표5 위궤양 환자에서 8주 누적 치유율

	이 약		란소프라졸
	50 mg	100 mg	30 mg
PPS	N=88	N=93	N=85
치유율[% (N)]	100.00 (88)	97.85 (91)	100.00 (85)
Difference	0.00	-2.15	
95% 신뢰구간		[-7.66, 2.43]	
p-value*		<.0001	

*비열등 마진 -8.5%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS: Per Protocol Set

4) 소화성 궤양 및 또는 만성 위축성 위염 환자에서와 헬리코박테리움로리 치료를 위한 항생제 병용요법

헬리코박테리움로리 양성인 항제를 대상으로 이 약 50 mg 또는 란소프라졸 30 mg을 함께 아목시실린 1 g, 클라리트로마이신 500 mg과 병용하여 1월 2회 7일간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험 2건을 수행하였다. 헬리코박테리움로리 치료율은 이 약 50 mg 항생제 병용요법 투여군 및 란소프라졸 30 mg 항생제 병용요법 투여군에서 각각 비열등성을 입증하였다(표6).

표6 헬리코박테리움로리 치료율

	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
치균율[% (N)]	69.33 (104)	67.33 (101)	71.43(85)	69.64 (78)
Difference	2.00		1.79	
95% 신뢰구간	[-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, 저당증 위 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue, 점막연관림프조직) 림프종, EMT6/5D 치료 후 완전 절제된 초기위암 환자 및 만성 위축성 위염 환자 대상

라. 독성시험 정보

1) 유전독성

이 약은 살모넬라와 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 나타났다. Ames토독을 이용한 체외 염색체 이상시험 결과 양성으로 나타났다. 랫드 골수세포를 이용한 in vivo 소핵시험에서 소핵을 유발하지 않은 음성으로 나타났다.

2)발암성

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

3)생식·발생독성

컷드에서 수태는 몇 초기배 발생시험 결과, 고용량 500mg/kg/day까지 수태는 몇 초기배 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 배태자 발생시험 결과, 컷드 100 및 500mg/kg/day 투여군 태에서 짧은 대양목관비배가 증가하였다. 컷드 모체에 대한 무독성량(NOA_{EL})은 500mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 36배, 태자태 대한 무독성량(NOA_{EL})은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 15배로 확인되었다.

토끼에 최대 용량(10 mg/kg/day) 투여군에서 유산 시 제종 감소 증상을 보였으며, 태자 발생에 대한 영향은 없었다. 토끼 모체에 대한 무독성량(NOA_{EL})은 5mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 2배, 태자태에 대한 무독성량(NAO_{EL})은 10mg/kg/day, 임상용량 AUC의 4배로 확인되었다.

컷드에서 출생 전후 발생 및 모체에 영향 시험 실험 결과, 테고프라잔 및 대체로 M1 이 도체의 유증 노출 이후 이형되는 것이 확인되었고, 최대 용량(60mg/kg/day)에서 출생자의 생존율이 감소하여 무독성량(NAO_{EL})은 20mg/kg/day로 판단되어 임상용량 AUC의 8배로 확인되었다.

마. 약물동등성시험 정보

시험의 케이캡구강붕해정50mg(테고프라잔(이커비이노-엔조)와 대조의 케이캡50mg(테고프라잔(이커비이노-엔조)와 생체이용률을 63.71 분복 고지시험으로 각 정맥를 을 없이 또는 물과 함께 건강한 성인 4명에게 공복 시 만회 경구투여하여 4명의 혈중 테고프라잔을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적 동등성을 입증하였다.

표7 물과 없이 투여 시 생물학적동등성 시험 결과

구분	비교평가항목		참고평가항목	
----	--------	--	--------	--