

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.09.06.	접수번호	20170194818
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신청인 (회사명)	씨제이헬스케어(주)		
제품명	케이캡정50밀리그램(테고프라잔)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	테고프라잔(DMF 등록번호: 수1452-5-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 이 약 1정(206밀리그램) 중 테고프라잔 50mg		
신청 사항	효능효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료	
	용법용량	이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다. 1. 미란성 위식도역류질환의 치료 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2018.07.05	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당없음(국내 개발 신약)		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박병길, 백대현, 오정원, 김나경

심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 최돈웅 (기시) 정재원, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	대전식약청 의료제품실사과	GMP 담당자	최규석, 이종필

\* 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 |

#### ○ 용법·용량

이 약은 성인에게 다음과 같이 투여한다.

##### 1. 미란성 위식도역류질환의 치료

1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다.

##### 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료

1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 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) 아타자나비어, 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(사용경험이 없다.)
- 2) 신장애 환자(사용경험이 없다.)

3) 고령자('8. 고령자에 대한 투여' 항 참조)

3. 이상반응

미란성 위식도역류질환 및 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 총 4건의 임상시험이 실시되었다. 임상시험에 참여한 시험대상자들 중 258명이 이 약 50mg을 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
위장관계	구역, 설사, 소화불량, 복통(상부)
감염	비인두염, 상기도 바이러스 감염
전신질환 및 투여부위 이상	홍부불편

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

- 위장관계 질환: 복부 불편\*, 변비\*, 복통\*, 복부팽창\*, 구토, 트림, 하복부통증, 위궤양\*, 직장출혈, 미란성 십이지장염\*, 고창, 위장폴립\*, 위식도역류질환
- 감염: 모낭염\*, 장구균 감염, 잠재성 결핵
- 임상실험실적 측정치: ALT 증가, AST 증가, GGT 증가\*, 빌리루빈 증가, CPK 증가\*, 소변내 혈액, 적혈구 세포 urine양성
- 전신질환 및 투여부위 이상: 피로\*
- 상해, 중독 및 진행성 합병증: 인대염좌, 뇌진탕, 표피박탈, 발골절, 관절손상, 근육좌상
- 근골격계와 결합조직질환: 근육통, 관절통, 건염
- 신경계 장애: 두통, 어지럼증
- 피부와 피하조직 질환: 혈관부종, 피부염, 지루성피부염\*
- 호흡, 흉부, 중격질환: 기침, 인후통
- 생식기와 유방질환: 질분비물, 외음부소양증
- 간담도계: 담도결석
- 비뇨기계 질환: 과민성 방광, 야간뇨
- 양성, 악성 및 불특정 종양: 유방암
- 심장질환: 심실조기박동\*
- 혈액 및 림프계 질환: 림프선염\*
- 정신질환: 불면
- 수술 및 처치: 치아 임플란트
- 귀와 미로 질환: 귀의 통증\*

#### 4. 일반적 주의

- 1) 이 약으로 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) 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) 골절 : 몇몇 발표된 관찰연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI) 치료와 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.
- 4) 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, 이노제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.
- 5) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 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 디피실레성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리듐 디피실레성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다. 환자는 치료 상태에 적합한 용량으로 최단 기간 동안 이 약을 투여받아야 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) pH-의존성 흡수 약동학을 보이는 약물

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

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

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

3) 이 약은 아목시실린의 약물동력학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 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

소아에 대한 이 약의 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. 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.

#### 나. 약동학 정보

##### 1) 흡수

건강한 성인에게 테고프라잔 50~400mg를 단회 경구투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간(t<sub>max</sub>)은 0.5~1시간의 범위에서 모두 유사하게 나타났다. 단회 투여 후 이 약의 평균 최고 혈장 농도(C<sub>max</sub>)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 200mg을 공복 상태와 식사 후에 경구투여하고 생체이용률에 미치는 식이 영향을 평가한 결과, 식사 후 T<sub>max</sub>의 지연 및 C<sub>max</sub>의 감소경향이 나타났으나, AUC<sub>last</sub>와 약력학적 평가변수(위 내 pH 4이상 유지시간)에는 유의한 차이가 없었다.

##### 2) 분포

이 약의 in vitro 혈장단백질비결합분율은 1~10μM 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 14C 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 1.1L/hr이었고, 주대사체 M1의 뇨 배설률은 약 2.3%, 소실률은 0.5L/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 케토코나

졸에 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 클래리스로마이신(CYP3A4 및 P-gp의 기질이며 저해제)을 병용 투여한 결과, 이 약의 C<sub>ss,max</sub>와 AUC<sub>τ</sub>는 각각 1.65배, 2.5배 증가하였다. 한 편, 클래리스로 마이신은 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.

(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 이상이였다.

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.

다. 임상시험 정보

1) 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90% (90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 비열등함을 입증하였다(표2).

	이 약		에스오메프라졸
	50 mg	100 mg	40 mg
PPS	N=92	N=91	N=88
치유율 [N(%)]	91(98.91)	90(98.90)	87(98.86)
Difference	0.05	0.04	
95% 신뢰구간	[-3.02, 3.11]	[-3.04, 3.12]	
p-value*	<.0001	<.0001	

표2. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율

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

2) 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50mg, 100mg 투



여균 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우월함을 입증하였다(표3).

표3. 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(%)]	45 (42.45)	48 (48.48)	24 (24.24)
p-value*	0.0058	0.0004	

\* Chi-square test, 유의수준 0.05(양측검정), FAS; Full Analysis 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 위장 내 신경내분비세포 종양이 관찰되었다.

3) 생식·발생독성

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 24개월.

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 테고프라잔  
- DMF 등록번호 : 수1452-5-ND

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」(법률) 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사대상의약품(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2제1항제1호

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 신약</li><li>2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임<br/>- 재심사기간 : 2018.07.05. ~ 2024.07.04.(6년)<br/>- 재심사신청기간: 2024.07.05. ~ 2024.10.04</li><li>3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시 제2017-95호, 2017.11.21)을 준수할 것</li><li>4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-4091, 2018.07.05.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.</li><li>5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음</li></ol> |
|--|

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.09.06.				2018.02.01.
보완요청 일자		2017.12.06.	2017.12.06.	2017.10.18.	
보완접수 일자		2018.04.19.	2018.04.19.	2017.11.17.	
최종처리 일자	2018.07.05.				2018.06.11.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약



- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료
- 나. 완제의약품에 관한 자료
  - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프( $H^+/K^+$ -ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)로서 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 등 위산분비 관련 질환의 치료제로서 개발하고자 함
- 미란성 위식도역류질환 및 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 2건을 포함한 임상시험성적에 관한 자료등을 근거로 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 환자에서 이 약 1일 1회 50mg 투여시 각 대상환자군에 대한 유효성 인정가능하며, 최대 8주간 단기 투여시 안전성 및 내약성 양호하였음
  - 미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90% (90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 이 약 50mg이 국내 기허가된 에스오메프라졸 40mg 대비 비열등하였음
  - 비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 이 약 50mg 은 위약대비 우월하였음

## [약어 및 정의] :

- P-CAB Potassium-Competitive Acid Blocker

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 케이캡정50밀리그램(테고프라잔)
- 약리작용에 따른 분류 : 칼륨경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)
- 약리작용 기전 :
  - 테고프라잔은 칼륨경쟁적 위산분비억제제 (Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)이다. 기존의 PPI(Proton Pump Inhibitor, PPI)는 prodrug으로 산성조건에서 활성화된 후, 위벽세포에서 위산분비 최종 단계에 관여하는 효소인 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Proton Pump)의 티올기(-SH)와 비가역적 공유결합을 형성하여 위산분비를 억제한다. 반면, 테고프라잔은 활성화 과정이 불필요하며 모체가 직접 칼륨이온과 경쟁적으로 프로톤펌프를 억제하므로 보다 빠르고 강력하게 위산분비를 억제하는 위산 관련질환 치료제이다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 테고프라잔(Tegoprazan)은 씨제이헬스케어(주)가 개발한 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 (Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로서 기존의 위산분비억제제인 프로톤펌프억제제 (Proton Pump Inhibitors, PPIs)와는 다른 기전을 지닌 위산분비 억제제이다. 기존의 PPI들은 prodrug으로 산성조건에서 활성화된 후, 위벽세포에서 최종 산분비를 하는 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Proton Pump)의 티올기(-SH)와 비가역적 공유결합을 형성하여 위산분비를 억제한다. 반면, 테고프라잔은 불필요한 활성화 과정 없이 칼륨이온과 경쟁적으로 프로톤펌프를 억제하므로 보다 빠르고 강력하게 위산분비를 억제하는 위산 관련질환 치료제이다. 테고프라잔의 예상 효능·효과는 다음과 같다.
  - 미란성 위식도역류질환
  - 비미란성 위식도역류질환

#### 1.2.1. 대상질환

- 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.
- GERD로 인한 불편한 증상들은 삶의 질을 심각하게 저하시키고, 방치할 경우 Barrett식도로 진행될 수 있으며, 식도궤양, 식도협착, 종양 등의 질환을 일으키는 원인인자가 될 수 있다. 서유럽과 북미에서는 일주일에 한 번 이상 위식도역류증상을 경험하는 사람의 비율이 인구의 20~30%에 이를 정도로 흔하다.[2] 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. 건강보험심사평가원의 5년간(2008~2012년) 조사한 자료에 따르면 한국에서 GERD 환자는 2008년 199만명에서 2012년 336만명으로 5년간 약 137만명(69%) 증가하였고, 연평균 증가율은 14.2%로 나타났다.
- 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.

(1) 미란성 위식도역류질환 : 미란성 위식도역류질환의 주요 특징은 점막결손(mucosal break)으로, 내시경을 이용한 LA 분류법에 따라 진단할 수 있다.

(2) 비미란성 위식도역류질환 :비미란성 위식도역류질환은 내시경 검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의된다. 비미란성 위식도역류질환은 기본적으로 증상이 뚜렷하지 않고, 식도열공탈장 환자에게서 낮은 빈도로, 낮은 산 노출을 보이고 기능적 소화불량, 과민성 장 증후군, 심리적 장애와 같은 “기능성 동반질환” 환자에서 고빈도로 나타난다.

### 1.2.2. 테고프라잔의 개발 의의

- 테고프라잔은 위산분비의 보다 효과적인 억제를 위해 개발된 새로운 class의 약물로, 위벽세포 내 H+/K+-ATPase의 칼륨 결합 부위에 경쟁적 결합을 통해 위산분비를 억제함으로써 PPI와는 다른 기전으로 위산분비를 저해한다.
- 강한 산성 상태에서 활성화되는 PPI와는 달리, 테고프라잔은 위산에 의한 활성화 과정이 필요없이 프로톤펌프를 저해할 수 있다. 그러므로 P-CAB은 H+/K+-ATPase에 활성형과 비활성형에 모두 결합하기 때문에 식사와 상관없이 흡수된 후 바로 효과를 기대할 수 있다. 또한 PPI 대비 긴 반감기를 가지고 있어, 약물 투여 이후 새로 생성된 위벽세포의 프로톤펌프도 억제할 수 있으므로, 약효가 지속되는 시간이 길다는 장점이 있다.
- 테고프라잔은 산에서 비교적 안정적이며, 산성 용액에서 용해도가 높기 때문에 PPI 계열약물들에서 사용되는 장용성 코팅 등의 제제학적 설계 없이, 일반적인 속방정이 가능하다. 따라서, 경구 투여 후 위에서 십이지장으로 신속한 이동 및 흡수를 기대할 수 있어, 병력이나 병용 약물에 의한 위 배출 지연이나 항진의 영향을 받을 가능성이 낮고, 작용 발현 시기의 차이도 PPI에 비해 작을 것으로 기대된다.
- 또한 PPI와 달리 유전자다형성이 있는 CYP2C19에 의한 대사영향을 거의 받지 않고, 주로 CYP3A로 대사된다. 따라서, 약동학 및 위산분비 억제 효과에서 개체 간 차이가 적을 것으로 예상되어 안정적인 유효성을 보일 것으로 기대된다.
- 테고프라잔은 P-CAB의 새로운 class의 약물로 PPI에 의해 해결되지 않은 증상들을 개선할 수 있을 것으로 기대된다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과 : 미란성 및 비미란성 위식도역류질환의 치료
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법<sup>1)</sup> :
  - 위식도역류질환의 초치료는 1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적이다.
  - 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프 억제제 유지요법이 권장된다.

<sup>1)</sup> 위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012, Korean J Gastroenterol, Vol. 60 No. 4, October 2012



#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 일반독성시험에서 동물종별 최대 랫드 26주, 개 39주 및 마우스 13주 반복투여후 관찰된 주요변화 들은 대부분 과도한 약리학적작용(위산분비억제)에 따른 변화들로, 위산분비 억제에 따른 영양소결핍(철분, 칼슘, 비타민B12등), 위장내벽세포의 변성, 주세포의 호산성변화(랫드), ECL 세포증식(랫드), 골밀도 증가지연, 혈중 가스트린증가 등이 관찰되었고, 그외에 간세포비대, 신장낭성변화(랫드), 간효소수치증가, 급성 출혈성 장염 및 설사(개) 등이 관찰되었다.
- 비임상 및 임상시험결과를 고려하여 설사, 골밀도 증가지연, 간수치 상승, 고가스트린혈증 등 주의 필요

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

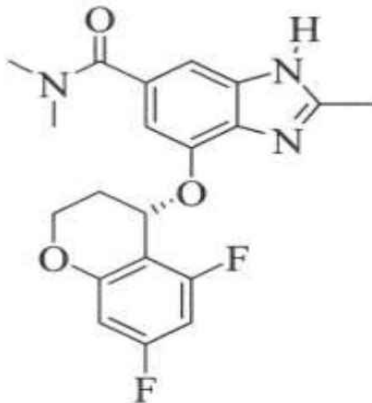
- 국내 임상시험계획승인: 1상 7건, 2상 1건, 3상 3건

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

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

##### 2.1.1. 일반정보

- 명칭:  
(S)-4-((5,7-difluorochroman-4-yl)oxy)-N,N,2-trimethyl-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxamide
- 일반명: 테고프라잔
- 분자식: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
MW 387.38



- 구조식:

##### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	■ 융점	<input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	■ 기타 )		

<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다
--

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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 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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 기검토(신고번호 : 수1452-5-ND).

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류		시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험		25°C / 60%RH	HDPE 병 PP 마개	시간에 따른 변동 없으며 12개월 기준 내 적합함
가속시험		40°C / 75%RH		6개월동안 유의한 변화 없으며 기준 내 적합함
가혹 시험	광	≥ 1,200,000 lux · hr ≥ 200 watt · hr/m <sup>2</sup>	open	빛에서 안정함.
	온도/습도	60°C / 80%RH	HDPE 병 PP 마개	경시적 변화가 관찰되지 않으며 안정함.

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월
- 국외 허가현황 : 해당없음

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 6개월 가속시험 결과 유의한 변화 없고, 장기보존시험 12개월 결과 기준 내 적합하여, 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월' 인정가능.

#### 4. 독성에 관한 자료

##### 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험		랫드	경구	7일	10, 100, 1000
		랫드	경구	2주+2주	5, 50, 500
		랫드	경구	14일	5, 50
		랫드	경구	13주	M: 15, 50, 150, 500 F: 10, 20, 60, 200
		랫드	경구	26주	M: 5/7.5, 15/20, 100 F: 3/5, 10, 40
		마우스	경구	13주	15, 60, 300
		비글개	경구	7일	3, 30, 300
		비글개	경구	14일	1, 10, 100
		비글개	경구	13주	3, 10, 30
		비글개	경구	39주	2/3, 6, 20
		비글개	경구	39주	3, 6, 15
유 전 독성 시험	복귀돌연변이	Bacteria <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535, TA98, TA1537 E.coli WP2uvrA	In vitro		39.1-5000 $\mu$ g/plate
	염색체 이상	CHL/U cell	In vitro		25-450 $\mu$ g/mL
	소핵	Rat micronucleus			250, 500, 1000, 2000
생 식 · 발생 독성 시험	Seg I	랫드	경구		20, 100, 500
	Seg II	랫드	경구		Pilot and preliminary 80, 200, 500
		랫드	경구		20, 100, 500
		토끼	경구		Pilot phase 15, 30, 50, 200

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
Seg III					Preliminary phase 2.5, 5, 10
		토끼	경구		2.5, 5, 10
	랫드	랫드	경구		Pilot and preliminary 30, 120, 500
		랫드	경구		10, 20, 60
발암성시험	마우스	경구	104주	M: 30, 100,300 F: 15, 60,100	
	랫드	경구	104주	M: 15, 50,150 F: 6, 20,60	
광독성시험	Balb/c mouse fibroblast	In vitro		0.061 -500 ug/mL	

#### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 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.
- 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 위장 내 신경내분비세포 종양이 관찰되었다.
- 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.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

### 5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

#### 5.2.1. Primary Pharmacodynamics

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여량, 농도	시험성적
<i>in vitro</i> enzyme assay (ion-leaky)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.0003 ~ 30 $\mu$ M	• H+/K+-ATPase inhibition: IC50= 0.47 $\mu$ M
<i>in vitro</i> enzyme assay (ion-tight)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.001 ~ 30 $\mu$ M	• H+/K+-ATPase inhibition: IC50= 0.13 $\mu$ M
<i>in vitro</i> enzyme assay	Dog' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.001 ~ 100 $\mu$ M	• H+/K+-ATPase inhibition: IC50= 0.29 $\mu$ M
<i>in vitro</i> enzyme assay	Human recombinant HEK cell	<i>in vitro</i>	0.001 ~ 30 $\mu$ M	• H+/K+-ATPase inhibition: IC50= 0.52 $\mu$ M
<i>in vitro</i> enzyme assay (kinetics)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.15 ~ 0.6 $\mu$ M	• Competitive inhibition shown against the porcine gastric H+/K+-ATPase
<i>in vitro</i> enzyme assay (reversibility)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	1 and 3 $\mu$ M	• Reversible inhibition of the porcine gastric H+/K+-ATPase
<i>in vitro</i> enzyme assay	Dog' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.001 ~ 100 $\mu$ M	• No significant inhibition of the canine kidney Na+/K+-ATPase
<i>in vitro</i> enzyme assay (ion-leaky)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	0.001 ~ 100 $\mu$ M / tegoprazan, M1	• H+/K+-ATPase inhibition: IC50= 6.19 $\mu$ M
<i>in vitro</i> enzyme assay (reversibility)	Pig' s gastric vesicles	<i>in vitro</i>	tegoprazan, 1 $\mu$ M / M1 5 $\mu$ M	• Reversible inhibition of the porcine gastric H+/K+-ATPase
<i>in vivo</i>	Dogs	PO	0.1-3mg/kg	• Inhibition of gastric acid secretion

pharmacology Heidenhainpouch dog model	(Beagle) M (N=3-4)			in a dose-dependent manner <ul style="list-style-type: none"> <li>• No change in effect after repeated administration</li> <li>• Inhibitory effect at 3mg/kg dose lasted over 21 hrs post dose</li> </ul>
<i>in vivo</i> pharmacology Shay rat model	Rat (SD) M (N=3)	IV	0.3-30mg/kg/ tegoprazan, M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total acid output was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner.</li> <li>• ED50 on gastric acid secretion CJ-12420 1.13 mg/kg M1 5.47mg/kg</li> </ul>
<i>in vivo</i> pharmacology in rat GERD model	Rats (SD) M (N=3)	Intra duodenal	0.3-30mg/kg tegoprazan, Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tegoprazan exhibited more potent inhibitory effects than PPI</li> </ul>
<i>in vivo</i> pharmacology in naproxen-induced GU model	Rats (SD) M (N=8)	PO	0.1-10mg/kg/ tegoprazan, M1 and vonoprazan; 0.3-30mg/kg / Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Naproxen-induced gastric ulcer was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner.</li> <li>• The potency of tegoprazan was superior to that of M1, vonoprazan and Esomeprazole.</li> </ul>
<i>in vivo</i> pharmacology in ethanol-induced GU model	Rats (SD) M (N=8)	PO	0.1-10mg/kg/ tegoprazan, M1 and vonoprazan; 0.3-30mg/kg / Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of ethanol-induced gastric ulcer was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner</li> <li>• The potency of tegoprazan was superior to that of M1, vonoprazan and Esomeprazole.</li> </ul>
<i>in vivo</i> pharmacology in stress-induced GU model	Rats (SD) M (N=10)	PO	0.1-10mg/kg / tegoprazan and vonoprazan, 0.3-30mg/kg/ Esomeprazole,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of water-immersion-restraint stress (WIRS)-induced gastric ulcer was inhibited by tegoprazan and M1 in a dose-dependent manner</li> <li>• The potency of tegoprazan was superior to that of M1, vonoprazan and Esomeprazole.</li> </ul>

### 5.2.2. Secondary Pharmacodynamics

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
<i>in vitro</i> binding and cell biology assays	Recombinant Cell line Tissue	<i>in vitro</i>			타겟인 H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase 이외의 60여종 이온채널 및 수송체, 조직 및 세포에서 분리한 8종의 효소에 대한 결합능 및 효소활성 억제능은 없었음.

### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg)	시험결과
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	Rat(SD) (♂, N=6)	po	5, 50, 300*	No abnormality or change observed
순환기계	<i>in vivo</i> (Telemetry)	Dogs (Beagle) (♂, N=4)	po	5, 50, 300	No significant differences founded
	<i>in vitro</i> (Binding affinity for hERG)	Human embryonic kidney(HEK)293 cell	-	0.1~30 μM	Low binding affinity: Ki >17 μM
	<i>in vitro</i> (Effect on hERG assay)	HEK293 cell	-	0.168~16.8	IC50 >16.8 μM
호흡기계	Respiratory rate, tidal volume minute volume	Rat(SD) (♂, N=6)	po	5, 50, 30*	No significant differences founded

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 *in vitro* 와 *in vivo* 시험들을 수행함

### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.
- 이 약의 *in vitro* 혈장단백질비결합분율은 1~10μM 농도구간 중 사람에서 8.7~9.0%이었다.
- 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 주 대사물은 대사체 M1(탈알킬화체)임이 확인되었다.
- 이 약을 랫드와 개에 정맥투여 후, 뇨에서의 미변화체 배출량은 1% 미만이었다. 이 약의 <sup>14</sup>C표지체를 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. 담도삽관 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.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 품목허가 관련 임상시험 결과보고서 접수 알림 : 소화계약품과-2885
- 임상시험 실태조사 대상 선정을 위한 자료검토 결과 알림 : 임상제도과-2017.10.31

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 13건, 1상 9건, 2상 1건, 3상 3건

### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목												
1상	[CJ_APA_106] 건강한 성인 남성에게서 CJ-12420의 투여시 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 교차 임상시험	무작위배정, 공개, 단회, 교차 시험	건강한 성인남성 12명	-총2군, 순서군당 6명씩 -휴약기간 7-10일 -기존 제형(제형 1) 100mg 또는 새로운 제형(제형 2) 100mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>시험대상자 수</th> <th>1기</th> <th>2기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1군</td> <td>6</td> <td>제형 1</td> <td>제형 2</td> </tr> <tr> <td>2군</td> <td>6</td> <td>제형 2</td> <td>제형 1</td> </tr> </tbody> </table>	순서군	시험대상자 수	1기	2기	1군	6	제형 1	제형 2	2군	6	제형 2	제형 1	<p>&lt;약동학 평가항목&gt;</p> <p>-일차 : CJ-12420의 AUClast, Cmax</p> <p>-이차 : CJ-12420의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F</p> <p>M1의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2</p>
순서군	시험대상자 수	1기	2기															
1군	6	제형 1	제형 2															
2군	6	제형 2	제형 1															

### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
1상	[CJ_APA_101] 건강한 남성 자원을 대상으로 CJ-12420의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 단계적 증량 단회/반복 투여 제 1상 임상시험	단일기 관, 무작위 배정, 이중 맹검, 단회/반복 증량, 활성 대조	건강한 성인 남성 56명	<p>[Cohort1] (N=32)</p> <p>-단회용량증량 - 단회, 공복</p> <p>-CJ-12420 50, 100, 200, 400mg(정제) 또는 위약</p> <p>[Cohort2] (N=16)</p> <p>- 반복용량증량 - 100, 200(정제)</p> <p>- 7일 반복, 공복</p>	<p>&lt;평가항목&gt;</p> <p>[PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등</p> <p>[PD] pH &gt; 4로 유지 되는 시간 (Time pH&gt;4)등</p> <p>[안전성] 이상반응 등</p> <p>&lt;평가항목&gt;</p> <p>[PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등</p> <p>[PD] pH &gt; 4로 유지 되는 시간 (Time pH&gt;4)등</p> <p>[안전성] 이상반응 등</p>



단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
				[Cohort3] (N=8) - 활성대조(에스 오메프라졸40mg) - 7일 반복 공복	
1상	[CJ_APA_104] CJ-12420의 용량 별 단회/반복 투 여 시 약동, 약력 학적 특성을 탐 색하기 위한 제 1상 임상시험	단 일 기 관, 무작 위 배 정, 이 중 맹 검, 단회/ 반복 증 량	H.pylori 음 성 이 며, 건강 한 성인 남성 12 명명	[Cohort1] (N=12) - 반복용량증량 - 50, 100(정제) - 7일 반복, 공 복	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax, t1/2β (1D, 7D) [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등
			H.pylori 양 성 이 며, 건강 한 성인 남성 4 명명	[Cohort2] (N=4) - 단회, 공복 - 50, 100(정제)	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax 등 [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등 [안전성] 이상반응 등
1상	[CJ_APA_102] 건강한 성인 남 성에서 CJ-12420 경구 단회 투여 시 약동학 특성 및 약력학 특성에 대한 음 식물 영향을 평 가하기 위한 임 상시험	무작위배 정, 공개, 단 회 투 여, 교차 시험	건 강 한 성인 남 성 24명	[Cohort1] (N=12) - 반복용량증량 - 200mg 공복 또는 표준식이후	<평가항목> [PK] AUClast, AUCinf, Cmax, tmax, t1/2β (1D, 7D) [PD] pH > 4로 유지 되는 시간 (Time pH>4)등
1상	[CJ_APA_103] 건강한 남성에서 CJ-12420 과 클 래리트로마이신 의 약동학적 상호작 용을 평가하기 위한 공개, 무작 위배정, 6-순서, 3-시기, 교차설계 임상시험	무작위배 정, 공 개, 6-순 서, 3-시 기, 교차 설계	건 강 한 성인 남 성 24명	-T: CJ-12420 100mg 2정 1일 1회 및 클래리시 드 필름코팅 정 500mg 1정 1일 2회 5일간 투여 -R1: CJ-12420 100mg 2정 1일 1회 5일간 투여 -R2: 클래리시드 필름코팅 정 500mg 1정 1일 2회 5일간 투여	<평가항목> [PK] CJ-12420 및 Clarithromycin C <sub>ss,max</sub> , AUC τ [안전성] 이상반응 등\
1상	[CJ_APA_107] 건강한 대상자에 서 CJ-12420 아 목시실린/클래리 트로마이신의 경	공개, 무 작 위 배 정, 반복 투여임상 시험	건 강 한 성인 남 성 24명	-T1 CJ-12420 100mg BID for 4days, 100mg QD on 5 <sup>th</sup> day -T2: 아목시실린	<평가항목> [PK] CJ-12420, 클래리트로마이신, 아목시실린

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목
	구반복투여시약 동학적상호작용, 약력학적특성및 안전성을 평가하기위한공 개, 무작위배정임 상시험			1000mg/클래리스 로마이신 500mg BID for 4 days, QD on 5 <sup>th</sup> day -T3: CJ-12420, 목 시 실 린 1000mg/클래리스 로마이신 500mg BID for 6 days and QD on 7 <sup>th</sup> day	
			H.pylori 양 성 이 고, 건강 한 남성 36명	-T1: CJ-12420 50 mg + amoxicillin 1000 mg/clarithromyci n 500 mg BID for 7 days -T2: -12420 100 mg + amoxicillin 1 0 0 0 mg/clarithromyci n 500 mg BID for 7 days -R: Pantoprazole 40mg + a m o x i c i l l i n 1000mg/clarithro mycin 500mg BID for 7 days	<평가항목> [일차] 위내 pH [이차] 제균 성공율
1상	[CJ_APA_105] 건강한 남성 자 원자를 대상으로 CJ-12420 과 dexlansoprazole 야간 투여시 약력학적 특성을 비교 평가하기 위한 제 1상 임 상시험	무작위배 정, 공 개, 6-순 서, 3-시 기, 교차 설계	건 강 한 성인 남 성 24명	-CJ-12420 50, 100, 200mg 단회 저녁(9pm) 투여	<평가항목> [PK] Cmax, tmax, AUClast [PD] pH>4 유지시간 등

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상 시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과
2상	미란성 식도염 환자에서 CJ-12420의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 용량-탐색 임상 시험	이중 눈가림, 무작위 배정, 용량-탐색	미란성 식도염 (LA grade A-D) 진단 받고, 흉부작열 감이나 역류를 최근 7일 이내에 2일 이상 경험한 성인	-시험약:50, 200mg -50 mg군 : 52명 -100 mg군 : 52명 -200 mg군 : 50명 -40 mg군 : 52명	100.	- 활성대조(에스오메프라졸):40mg - 최대 8주 투여 (4주 완치시, 투여종료)	<b>[평가변수]</b> -1차: 위내시경평가시 8주 누적치유율 -2차: 4주치유율, 시험대상자 일지 통한 증상평가, PAGI-SYM에 따른 증상평가, PGA -안전성	
<b>§ Efficacy : 미란성 위식도역류질환</b>								
3상	미란성 위식도역류질환 환자에서 CJ-12420의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 이중 눈가림, 활성	이중 눈가림, 무작위 배정	미란성 위식도역류질환 (LA grade A-D) 환자	- 시험군 : 테고프라잔 100mg : 139명 - 대조군 : 에스오메프라졸 40mg : 141명	8주 (4주+4주)		일차 평가: 임상시험용 의약품 투여 8주 후 누적 치유율 PPS군 8주 누적치유율: 모든 용량군이 에스오메프라졸 대비 비열등하였음	

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과																											
	약대조, 무작위배정, 치료적확증임상시험																																		
	미란성 위식도역류질환 환자에서 CJ-12420의 용량별 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약대조, 제3상임상시험	이중눈가림, 활성약대조, 무작위배정	미란성 위식도역류질환(LA grade A-D) 환자	- 테고프라잔 50mg : 100명 - 테고프라잔 100mg : 102명 - 에스오메프라졸 40mg : 100명	8주 (4주+4주)		일차 평가: 임상시험용 의약품 투여 8주 후 누적 치유율  Cumulative healing rate of erosive esophagitis at 8-week <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Cumulative healing rate</th> <th colspan="2">Tegoprazan</th> <th>Esomeprazole</th> </tr> <tr> <th>50 mg</th> <th>100 mg</th> <th>40 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPS</td> <td>N-92</td> <td>N-91</td> <td>N-88</td> </tr> <tr> <td>Number(%) of patients</td> <td>91(98.91)</td> <td>90(98.90)</td> <td>87 (98.86)</td> </tr> <tr> <td>Difference from esomeprazole with 95% CI</td> <td>0.05</td> <td>0.04</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>[-3.02,3.11]</td> <td>[-3.04, 3.12]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value <sup>1)</sup></td> <td>&lt;0.0001</td> <td>&lt;0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>  Note. Non-inferiority margin -10%. <sup>1)</sup> According to the non-inferiority test, the significant level is 0.025 (one-sided).	Cumulative healing rate	Tegoprazan		Esomeprazole	50 mg	100 mg	40 mg	PPS	N-92	N-91	N-88	Number(%) of patients	91(98.91)	90(98.90)	87 (98.86)	Difference from esomeprazole with 95% CI	0.05	0.04			[-3.02,3.11]	[-3.04, 3.12]		p-value <sup>1)</sup>	<0.0001	<0.0001		
Cumulative healing rate	Tegoprazan		Esomeprazole																																
	50 mg	100 mg	40 mg																																
PPS	N-92	N-91	N-88																																
Number(%) of patients	91(98.91)	90(98.90)	87 (98.86)																																
Difference from esomeprazole with 95% CI	0.05	0.04																																	
	[-3.02,3.11]	[-3.04, 3.12]																																	
p-value <sup>1)</sup>	<0.0001	<0.0001																																	
<b>§ Efficacy : 비미란성 위식도역류질환</b>																																			
3상	비미란성 위식도역류질환 환자에서 CJ-12420의 안전성 및 유효성	이중눈가림, 활성약대조, 무작위배정	비미란성 위식도역류질환 환자	- 테고프라잔 50mg : 108명 - 테고프라잔 100mg : 108명 - 위약군 : 108명	4주		-일차 평가 4주 시점 (7일 연속)의 주증상(가슴쓰림과 위산역류) 소실																												

단계	임상 시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과																		
	을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 치료적확증 임상시험						<p>Proportion of patients with complete resolution of major symptom at 4-week (RDQ score)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Major Symptom</th> <th colspan="2">Tegoprazan</th> <th rowspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>50 mg (N=106)</th> <th>100 mg (N=99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nothing</td> <td>45 (42.45)</td> <td>48 (48.48)</td> <td>24 (24.24)</td> </tr> <tr> <td>p-value*</td> <td>0.0058</td> <td>0.0004</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Chi-square test. significant level is 0.05 (two sided)</p>	Major Symptom	Tegoprazan		Placebo	50 mg (N=106)	100 mg (N=99)	FAS				Nothing	45 (42.45)	48 (48.48)	24 (24.24)	p-value*	0.0058	0.0004		
Major Symptom	Tegoprazan		Placebo																							
	50 mg (N=106)	100 mg (N=99)																								
FAS																										
Nothing	45 (42.45)	48 (48.48)	24 (24.24)																							
p-value*	0.0058	0.0004																								

## 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

### 6.5.2.1. 핵심 3상 임상시험 [CJ\_APA\_304]

미란성 위식도역류질환 환자에서 CJ-12420 의 용량별 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 활성약 대조, 제3상 임상시험

[시험 목적] ERD 환자를 대상으로 테고프라잔 50 mg, 100 mg 또는 에스오메프라졸 40 mg을 1일 1회 경구 투여한 후 테고프라잔 50 mg, 100 mg의 치료 효과가 에스오메프라졸 40 mg 대비 비열등함을 입증하고 테고프라잔의 안전성을 확인하기 위해 활성약 대조, 이중눈가림, 무작위배정, 국내 제 3상 임상시험

#### [시험대상자]

- 미란성 위식도역류질환 환자
- 투여군
  - 테고프라잔 50mg : 100명
  - 테고프라잔 100mg : 102명
  - 에스오메프라졸 40mg : 100명
- 투여기간 : 최대 8주

#### [일차 유효성 평가결과]

- PPS 분석군 : 테고프라잔 50 mg, 100 mg 투여군 및 에스오메프라졸 40 mg 투여군에서 각각 98.91% (91명/92명), 98.90%(90명/91명), 98.86%(87명/88명)로 세 군 모두 높은 치유율을 보였으며, 테고프라잔 50 mg, 100 mg 투여군 모두 에스오메프라졸 40 mg 투여군과 비교하여 비열등하였다 ( $p < 0.0001$ ).

#### Cumulative healing rate of erosive esophagitis at 8-week

Cumulative healing rate	Tegoprazan		Esomeprazole
	50 mg	100 mg	40 mg
PPS	N=92	N=91	N=88
Number(%) of patients	91(98.91)	90(98.90)	87 (98.86)
Difference from esomeprazole with 95% CI	0.05	0.04	
	[-3.02,3.11]	[-3.04, 3.12]	
p-value <sup>1)</sup>	<0.0001	<0.0001	

Note. Non-inferiority margin -10%.

<sup>1)</sup> According to the non-inferiority test, the significant level is 0.025 (one-sided).

#### [안전성 평가 결과]

- ERD 환자를 대상으로 수행한 3건의 임상시험 결과를 통합하여 분석한 결과, 에스오메프라졸 40 mg 투여군 대비 테고프라잔 50 mg, 100 mg, 200 mg 투여군에서 보고된 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응의 발현율은 통계적 유의한 차이가 없었다.  
모든 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련성은 없는 것으로 평가되었다.

#### 6.5.2.2 핵심 3상 임상시험 [CJ\_APA\_302]

비미란성 위식도역류질환 환자에서 CJ-12420의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 치료적 확증 임상시험

[시험 목적] NERD 환자를 대상으로 테고프라잔 50 mg, 100 mg 또는 위약을 4주간 1일 1회 경구 투여한후 테고프라잔의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 위약 대조, 이중눈가림, 무작위배정, 국내 제3상 임상시험

#### [시험대상자]

- 비미란성 위식도역류질환 환자
- 투여군
  - 테고프라잔 50mg : 108명
  - 테고프라잔 100mg : 108명
  - 위약군 : 108명
- 투여기간 : 4주

#### [일차 유효성 평가결과]

- 테고프라잔 50 mg, 100 mg 두 투여군 모두 위약 투여군 대비 통계적으로 우월하였다. 임상시험 용 의약품 투여 4주 후 7일 연속 주 증상의 소실률은 테고프라잔 50 mg, 테고프라잔100 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명) 및 24.24%(24명/99명) 이었다. 위약 투여군 대비 테고프라잔 50 mg, 100 mg 투여군의 소실률 차이는 각각18.21%, 24.24%로 7일 연속 주증상의 소실률이 통계적으로 유의하게 높았다(FAS;  $p=0.0058$ ,  $p=0.0004$ ).

**Proportion of patients with complete resolution of major symptom  
at 4-week (RDQ score)**

Major Symptom	Tegoprazan		Placebo
	50 mg	100 mg	
FAS	(N=106)	(N=99)	(N=99)
Nothing	45 (42.45)	48 (48.48)	24 (24.24)
Exist	61 (57.55)	51 (51.52)	75 (75.76)
p-value*	0.0058	0.0004	

\* Chi-square test.

Note. According to Hochberg method, significant level of step 1 is 0.05 (two sided) and step 2 is 0.025 (two sided).

**[안전성 평가 결과]**

- NERD 환자를 대상으로 수행한 1건의 임상시험에서, 테고프라잔 50 mg, 100 mg 투여군에서 보고된 이상반응, 약물이상반응, 중대한 이상반응의 발현율은 위약투여군의 발현율과 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 중대한 이상반응은 2명의 시험대상자에서 총 2건이 발현되었다. 각 군별 발현율은 테고프라잔 100 mg 투여군 및 위약 투여군 모두 0.93%(각각 1명/108명, 1건 및 1명/107명, 1건)였다. 테고프라잔 ‘입원 또는 입원 기간의 연장’에 따라 중대한 이상반응으로 보고되었으며, 임상시험용 의약품과의 ‘관련 가능성이 없음’으로 평가되었다.

**6.5.3. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)**

- 해당사항 없음

**6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론**

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

미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율



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

- (비미란성 위식도역류질환) 비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 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 50mg, 100mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우월함을 입증하였다.

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(%)]	45 (42.45)	48 (48.48)	24 (24.24)
p-value*	0.0058	0.0004	

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

### 6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (미란성 위식도역류질환) 미란성 위식도역류질환 환자에게 테고프라잔을 1일 1회 최대 8주까지 투여하였을 때, 에스오메프라졸 40 mg 투여군 대비 테고프라잔 50 mg, 100 mg, 200 mg 투여군에서 보고된 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응의 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 발생한 모든 중대한 이상반응이 임상시험용 의약품과 관련성이 없는 것으로 평가되었다.
- 테고프라잔과 에스오메프라졸 투여군 모두 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 소화기계 증상(구역, 설사, 소화불량, 복통 등)이었다.
- (비미란성 위식도역류질환) - 비미란성 위식도역류질환 환자에게 테고프라잔 50mg, 100 mg을 1일 1회 4주간 투여하였을 때, 위약군과 비교하여 통계적으로 각각 유사한 수준의 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응 발현율을 나타내었다.
- 발생한 모든 중대한 이상반응이 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 없으므로 평가되었다.
- 테고프라잔과 위약 투여군 모두 가장 빈번하게 발생한 중대하지 않은 이상반응은 소화기계 증상(구역, 설사, 소화불량, 복부팽만 등)이었다. 1% 이상 발생한 약물이상반응은 변비로 테고프라잔 50mg 투여 후 2명 (1.85%) 발생하였다.

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 위벽세포에 존재하는 프로톤펌프( $H^+/K^+$ -ATPase)에 칼륨이온과 경쟁적으로 결합하여 가역적으로 위 내 산분비를 억제하는 칼륨경쟁적 위산분비억제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이 약은 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 가역성을 갖는다. 이 약은 산에 의한 활성을 거치지 않고 직접 프로톤펌프를 억제한다.
- 건강한 성인에게 테고프라잔 50~400mg를 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 200mg을 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.
- 이 약을 건강한 성인 남성에게 경구투여 시 미변화체와 대사체 M1의 반감기는 각각 4.1시간, 22.8시간으로 나타났다. 미변화체의 뇨 배설률은 약 4.1%, 소실률은 1.1L/hr이었고, 주대사체 M1의 뇨 배설률은 약 2.3%, 소실률은 0.5L/hr 이었다.
- 상호작용 : 건강한 성인에게 이 약과 클래리스로마이신(CYP3A4 및 P-gp의 기질이며 저해제)을 병용투여한 결과, 이 약의  $C_{ss,max}$ 와  $AUC_{\tau}$ 는 각각 1.65배, 2.5배 증가하였다. 한편, 클래리스로마이신은  $AUC_{\tau}$ 만 경미하게 1.25배 증가하였고,  $C_{ss,max}$ 의 유의한 증가는 없었으며 임상적으로 유의적인 이상반응 및 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
- 미란성 위식도역류질환 및 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 2건을 포함한 임상시험성적에 관한 자료등을 근거로 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 환자에서 이 약 1일 1회 50mg 투여시 각 대상환자군에 대한 유효성 인정가능하며, 최대 8주간 단기 투여시 안전성 및 내약성 양호하였다.
  - 미란성 위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90% (90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 이 약 50mg이 국내 기허가된 에스오메프라졸 40mg 대비 비열등하였다.
  - 비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 이 약 50mg은 위약대비 우월하였다.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

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

- 넥시움정 20밀리그램, 넥시움정40밀리그램(에스오메프라졸마그네슘삼수화물)

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)씨제이헬스케어	허가일	2018.07.05
제품명	케이캡정50밀리그램(테고프라잔)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (ver. 3.0)
주성분 및 함량	필름코팅정 이 약 1정(206밀리그램) 중 테고프라잔 50mg		
효능·효과	1. 미란성 위식도역류질환의 치료 2. 비미란성 위식도역류질환의 치료		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
간 기능 이상	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서
설사	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서
3. 중요한 부족정보		
소아	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서
고령자	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서
임부 및 수유부	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서
간기능장애 환자	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서

	3) 시판후 임상시험(약동학)	
신기능장애 환자	1) 일반적인 약물감시 2) 사용성적조사	첨부분서 환자용설명서

- \* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)