

발명의 설명

발명의 명칭: 자스타프라잔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 자스타프라잔 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물에 대한 것으로서, 구체적으로 자스타프라잔, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 경우 자체의 제균효과로 인하여 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염여부에 상관없이 위식도역류질환 및/또는 소화성궤양 치료효과를 나타내며, 오히려, 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염환자에게 높은 효과를 나타내는 경향을 보이는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)균은 사람의 위점막에 서식하는 그람음성 나선균으로서 세계보건기구(WHO)에서 1급 발암물질로 규정하고 있으며 우리나라 성인의 약 절반이 감염되어 있는 세균으로서, 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)균은 위 점막에 기생하여 계속 증식하며 적절한 치료를 받지 않는 한 스스로 없어지지 않는 세균이다.
- [3] 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)균의 감염 경로는 아직 명확하게 알려지지 않았으나, 사람에서 사람으로 전염되는 것으로 알려져 있는데, 한국 특유의 생활습관과 밀접한 관계가 있는 것으로 파악되어 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)균의 감염 위험에 노출되어 있다.
- [4] 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)균은 위축성위염, 장상피화생, 소화성궤양, 위점막 연관 림프 조직(MALT) 림프종, 위암의 원인으로 규명되었으며 그외 기능성 소화불량, 원인불명의 철 결핍성 빈혈, 만성 특발성 혈소판 감소등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.
- [5] 한국의 무증상 성인을 대상으로 한 다기관연구의 혈청학적 유병률 검사 결과 2015년 기준 51.0%로 과거와 비교시 꾸준히 감소하고 있고 이는 적극적인 치료뿐 아니라 경제수준의 향상 및 위생상태의 개선에 기인한 것으로 볼 수 있다.
- [6] 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 1차 제균은 위산분비 억제제와 2종류의 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 14일간 복용하는 것이다. 치료 성공률은 70-80%이며 일부 환자의 경우 임의로 복용을 중단하여 치료 실패하는 경우가 많으며, 이러한 환자의 경우 내성균주에 의한 치료의 어려움이 발생할 수 있다.
- [7] 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 병원 인자 중 요소분해효소(urease)는 위산을 중화시켜 강산성 환경에서 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 정착 및 증식을 가능하게 할 뿐 아니라 효소작용의 결과 생성되는 암모니아가 위 상피세포에 영향

을 주며, 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)가 위 상피세포를 자극할 때 발생하는 여러 가지 사이토카인(cytokine)이 여러 염증세포를 불러모으는 역할을 하게 된다.

- [8] 따라서, 직접적인 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 항균작용 또는 요소분해효소 억제작용을 발휘할 수 있는 새로운 치료제의 개발이 필요하다고 볼 수 있다.

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 1) 한국공개특허 제10-2000-0005291호

발명의 내용

기술적 과제

- [12] 본 발명의 발명자는 직접적인 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 항균작용 또는 요소분해효소 억제작용을 발휘할 수 있는 새로운 치료제에 대해 연구 개발의 필요성을 확인하였다. 이에 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 사용하여 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 감염여부에 상관없이 위식도역류질환 및/또는 소화성궤양 치료효과를 나타내며, 특히 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염환자에게 높은 효과를 나타낼 수 있는 제균용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기와 같은 수단을 개시한다.
- [14] 일 양태에서, 본 발명은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물을 개시한다.

발명의 효과

- [15] 본 발명의 제균용 조성물은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는데, 자스타프라잔 자체의 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 제균 효과로 인하여 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염여부에 상관없이 위식도역류질환 및/또는 소화성궤양 치료효과를 나타내며, 특히 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염환자에게 높은 효과를 나타내는 이점이 있다.
- [16] 그리고, 본 발명의 제균용 조성물은 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염에 의해 나타나는 모든 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림/산역류)에 대한 평가에서 24 시간 내 및 7일간 모든 증상은 개선되는 경향을 나타내는 이점이 있다.
- [17] 본 발명의 효과는 이상에서 언급한 효과들로 제한되지 않으며, 이하에서 설명할 내용으로부터 통상의 기술자에게 자명한 범위 내에서 다양한 효과들이 포함될 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [18] 이하, 본 명세서에 대하여 더욱 상세히 설명한다.

- [19] 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.
- [20] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [21] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다.
- [22] 이하, 본 발명에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각에 대한 다른 설명 및 실시형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기에 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [23] 본 명세서에서 사용되는 「포함하는」과 같은 표현은, 해당 표현이 포함되는 문구 또는 문장에서 특별히 다르게 언급되지 않는 한, 다른 실시예를 포함할 가능성을 내포하는 개방형 용어(open-ended terms)로 이해되어야 한다.
- [24] 본 명세서에서 자스타프라잔이라 하면, 이는 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것일 수 있다. 따라서 본 명세서에서 자스타프라잔을 포함하는 약학적 조성물은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물을 의미할 수 있다.
- [25] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [26] 자스타프라잔을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물
- [27] 본 발명은 자스타프라잔을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물을 개시한다.

- [28] 구체적으로, 본 발명은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물을 제공한다.
- [29] 본 발명의 제균용 조성물은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는데, 자스타프라잔 자체의 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 제균 효과로 인하여 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염여부에 상관없이 위식도역류질환 및/또는 소화성궤양 치료효과를 나타내며, 특히 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염환자에게 높은 효과를 나타내는 이점이 있다.
- [30] 더불어, 본 발명의 제균용 조성물은 자스타프라잔 고유의 가역적 프로톤펌프 저해효과로 인한 위산분비 억제작용(칼륨 경쟁적 위산분비 억제제; P-CAB)에 헬리코박터 파일로리 제균작용으로 시너지 효과를 나타내어, 헬리코박터 파일로리에 감염된 위식도역류질환 또는 소화성궤양 환자에 더 높은 치료효과를 나타낸다.
- [31] 그리고, 본 발명의 제균용 조성물은 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 감염에 의해 나타나는 모든 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림/산역류)에 대한 평가에서 24 시간 내 및 7일간 모든 증상은 개선되는 경향을 나타내는 이점이 있다.
- [32] 본 발명에서 자스타프라잔은 이미다조[1,2-a]피리딘 유도체의 일 예로서, 화학명은 아제티딘-1-일-[8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]메탄온(azetidin-1-yl-[8-[(2,6-dimethylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]methanone)이다.
- [33] 본 발명에 있어서, 자스타프라잔은 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 제균에 대한 활성성분이다.
- [34] 본 발명에서 「활성성분」이란, 내재된 약리작용에 의해 그 약학적 조성물의 효능 효과를 직접 또는 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질 또는 물질군으로서 주성분을 포함하는 것을 의미한다.
- [35] 본 발명의 자스타프라잔은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있는데, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 본 발명에서 용어 「약학적으로 허용 가능한 염」이란, 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 자스타프라잔의 이로인 효능을 저하시키지 않는 상기 자스타프라잔 염의 모든 유기산 또는 무기산 부가염을 의미한다. 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산 또는 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코

르브산, 카본산, 바닐릭산 또는 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있다.

- [36] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 자스타프라잔에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [37] 구체적으로 자스타프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염은 자스타프라잔 시트레이트염(아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄 시트레이트염)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [38] 본 발명에서 용어 「수화물」이란, 활성 성분인 자스타프라잔 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 물이 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 것으로, 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 것을 의미한다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성 성분 1몰을 기준으로 물을 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.
- [39] 본 발명에서 용어 「용매화물」이란, 활성 성분인 자스타프라잔 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 용매가 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 것으로, 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 것을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다. 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 1-아세테이트, 아세톤, 초산, 아니솔, 테트라히드로푸란, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 프로필아세테이트, 이소프로필아세테이트, 이소부틸아세테이트, n-부틸아세테이트, 디메틸설폭시드, 펜탄, 헵탄 등이 있으나, 이들의 예로 인하여 본 발명의 용매화물이 한정되는 것은 아니며, 구체적으로는, 상기 용매화물은 활성 성분 1몰을 기준으로 용매를 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.
- [40] 본 발명에서 용어 「제균」이란, 살균과 유사한 의미로서, 균을 제거한다는 것을 의미한다. 미생물을 직접 죽이지 않고 대사를 정지시켜 일정시간이 지나 사멸되기까지의 상태, 즉 세균의 증식, 발육이 정지된 상태를 의미한다. 본 발명에서 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 제균이라 함은 인체의 위에 존재하는 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)가 제거 내지 박멸되거나, 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 증식, 발육이 정지된 것을 포함한다고 볼 수 있다.
- [41] 본 발명에서 상기 조성물은 1일 1회 내지 1일 3회로 투여될 수 있다. 구체적으로 상기 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매

화물 또는 이들의 혼합물은 1일 1회 내지 1일 3회로 1주 이상 또는 4주 이상 투여될 수 있으며, 24주 이하, 12주 이하 동안 투여될 수 있다. 구체적으로, 상기 조성물은 1일 1회 내지 1일 3회 1주 내지 24주, 2주 내지 24주, 4주 내지 24주, 1주 내지 12주, 2주 내지 12주 또는 4주 내지 12주 동안 투여될 수 있으며, 바람직하게는 4주 내지 8주 동안 투여될 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [42] 본 발명에서 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는, 이들의 혼합물은 자스타프라잔으로서(유리 염기 형태) 1 mg 내지 100 mg, 2 mg 내지 60 mg 또는 3 mg 내지 40mg으로 포함할 수 있으며, 구체적으로 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 자스타프라잔으로서(유리 염기 형태) 약 3.3, 6.6, 13.1, 26.2 또는 52.4 mg으로 포함할 수 있으며, 자스타프라잔 시트레이트염으로서 5 내지 40 mg 포함할 수 있고, 구체적으로는 자스타프라잔 시트레이트염으로서 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 또는 40 mg을 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 자스타프라잔 시트레이트염으로서 10 mg 또는 20 mg을 포함할 수 있다. 이와 같이 본 발명의 조성물은 저용량(10 mg 또는 20 mg)의 자스타프라잔을 포함하더라도 1일 1회 투여되어 넥시움정 40 mg와 동등 또는 그 이상의 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 효과를 나타내어 높은 치유율을 나타내며, 투여 24시간 내 및 7일간 가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림/산역류와 같은 증상을 개선하는 이점이 있다.
- [43] 본 발명에서 상기 제균용 조성물은 부형제, 붕해제, 결합제, 및 활택제로 이루어진 약제학적 첨가제를 1 이상 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [44] 본 발명에 있어서, 상기 부형제는 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 무수유당, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분 또는 경질무수규산 중 어느 하나 이상일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [45] 본 발명에 있어서, 상기 붕해제는 전분 글리콜산 나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화 전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로오스 나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 크로스포비돈 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 체제 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [46] 본 발명에 있어서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 전분, 미세결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 만니톨, 유당, 폴리에틸렌글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [47] 본 발명에 있어서, 상기 활택제는 스테아르산 칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산 마그네슘, 라우릴황산 나트륨, 스테아릴푸마르산 나트륨, 스테아르산 아연, 스테아르산, 경화된 식물성 오일, 폴

- 리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [48] 본 발명에서 상기 제균용 조성물은 고체 경구용 제제일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [49] 본 발명에서 상기 고체 경구용 제제는 정제, 필름코팅정, 캡슐제, 산제, 과립제, 환제, 트로키제, 경구용젤리제 및 구강용해필름제 중 어느 하나일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [50] 특히 필름코팅정일 경우 당업계에서 널리 알려진 코팅기제를 사용할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [51] 자스타프라잔을 포함하는 헬리코박터 파일로리 치료용 약학적 조성물
- [52] 본 발명은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 헬리코박터 파일로리 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [53] 상기 자스타프라잔은 앞서 살핀 바와 같다.
- [54] 본 발명에서 용어 「치료」란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 헬리코박터 파일로리의 발병을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 중증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.
- [55] 위에서 기술된 제균용 조성물에 관한 내용은 서로 모순되지 않는 한 상기 치료용 조성물에 모두 적용될 수 있다.
- [56] 약학적 조성물을 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 헬리코박터 파일로리의 제균 방법
- [57] 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 헬리코박터 파일로리의 제균 방법을 제공한다.
- [58] 본 발명에서 용어 「약학적으로 유효한 양」이란, 헬리코박터 파일로리의 제균에 유효한 양으로, 예컨대 대상체에게 투여되는 조성물의 양으로, 헬리코박터 파일로리의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저해시키거나, 전이를 예방하거나, 진행 속도를 감소시키거나, 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 조성물의 양을 모두 포함할 수 있다. 즉, 상기 약학적으로 유효한 양은 상기 조성물에 의해 헬리코박터 파일로리가 제균될 수 있는 모든 용량을 포괄하는 것으로 해석될 수 있다.
- [59] 구체적으로, 본 발명에 따른 헬리코박터 파일로리의 제균 방법에서 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 자스타프라잔(유리 염기 형태)으로서 1 mg 내지 100 mg, 2 mg 내지 60 mg 또는 3 mg 내지 40mg, 구체적으로 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가

능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 자스타프라잔으로서(유리 염기 형태) 약 3.3, 6.6, 13.1, 26.2 또는 52.4 mg, 자스타프라잔 시트레이트 염으로서 5 내지 40 mg을 포함할 수 있고, 구체적으로는 자스타프라잔 시트레이트 염으로서 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 또는 40 mg을 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 자스타프라잔 시트레이트 염으로서 10 mg 또는 20 mg을 포함할 수 있다. 바람직하게는 자스타프라잔 시트레이트 염을 5 내지 40 mg, 보다 바람직하게는 자스타프라잔 시트레이트 염을 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 또는 40 mg으로 상기 대상체에 1일 1회 투여하여 헬리코박터 파일로리를 제거하여 효율적으로 대상체를 치료할 수 있다.

- [60] 본 발명에서 「대상체」라 함은 포유류를 의미하는 것으로서, 구체적으로 인간을 포함하는 포유류는, 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유류를 포함하며, 보다 구체적으로는 인간을 의미할 수 있는데, 상기 대상체는 위식도역류질환, 만성위염, 위, 십이지장 궤양, 위암 등의 원인으로 헬리코박터 파일로리에 감염되거나, 감염이 의심되는 자일 수 있다.
- [61] 여기서 「헬리코박터 파일로리에 감염된 자」라 함은 위식도역류 증상(가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림/산역류 등), 상복부 통증, 소화불량, 복부 불편(가스가 찬 느낌, 팽만감 또는 작열감)과 같은 증상으로 인하여 호흡 또는 대변검사, 상부 내시경검사를 통해 헬리코박터 파일로리에 감염됨을 확인한 자를 의미하고, 「헬리코박터 파일로리의 감염이 의심되는 자」라 함은, 위와 같은 증상을 경험하는 경우를 의미한다.
- [62] 위에서 기술된 제균용 조성물에 관한 내용은 서로 모순되지 않는 한 상기 제균 방법에 모두 적용될 수 있다.
- [63] 헬리코박터 파일로리를 제거하기 위한 용도
- [64] 본 발명은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물의 헬리코박터 파일로리를 제거하기 위한 약학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [65] 위에서 기술된 제균용 조성물에 관한 내용은 서로 모순되지 않는 한 상기 헬리코박터 파일로리를 제거하기 위한 용도에 모두 적용될 수 있다.
- [66] 헬리코박터 파일로리 제균용 약제의 제조를 위한 용도
- [67] 본 발명은 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물의 헬리코박터 파일로리 제균용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [68] 약제의 제조를 위한 본 발명의 조성물은 허용되는 담체 등을 혼합할 수 있으며, 다른 작용제들을 추가로 더 포함할 수도 있다.
- [69] 위에서 기술된 제균용 조성물에 관한 내용은 서로 모순되지 않는 한 상기 헬리코박터 파일로리 제균용 약제의 제조를 위한 용도에 모두 적용될 수 있다.
- [70] 이하, 제조에 및 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 제조에 및 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으

로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

- [71] 하기 제조예 및 실시예에서 사용한 활성성분은 자스타프라잔 시트레이트염에 대한 것으로서, 편의 상 자스타프라잔, 또는 코드명 JP-1366으로 명명한다.
- [72] 제조예.
- [73] 제조예 1. 자스타프라잔 시트레이트염의 제조
- [74] 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트레이트염은 다음의 공정에 따라 얻었다. 구체적으로, 대한민국 등록특허공보 제10-1777971호에서 설명한 바에 따라 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 얻었다. 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 NMR 분석 결과는 다음과 같다.
- [75] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.63(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.42(d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.41-4.28(m, 4H), 4.37(d, J=4.4 Hz, 2H), 3.75-3.69(m, 1H), 2.43-2.34(m, 13H).
- [76] 이어서, 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 알코올 용매(이소프로필 알코올, IPA)와 혼합하여 교반한 후, 약 30°C~35°C에서 진공 건조하여 건조물을 얻고, 이중에서 약 10 g을 취하여 아세톤 약 167 g과 함께 교반하였다. 여기에 시트르산 (약 5 g)을 아세톤(약 33 g)에 녹인 용액을 60분 이상 천천히 적가하고 동일 온도에서 1시간동안 교반하였다. 약 20°C~25°C로 냉각하여 1시간동안 추가로 교반 하였고, 생성된 고체를 여과하고 아세톤으로 세척한 후 진공 건조를 통해 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트레이트염을 수득하였다. 상기에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트레이트염(자스타프라잔 시트레이트염)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다.
- [77] ^1H NMR(400MHz, MeOD); δ 7.90(s, 1H), 7.06-7.15(m, 3H), 6.77(s, 1H), 4.50(t, J=7.2Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 4.24(t, J=7.2Hz, 2H), 2.80(d, J=15.6Hz, 2H), 2.70(d, J=12.0, 2H), 2.39-2.44(m, 11H), 2.35(s, 3H)
- [78] 제조예 2. JP-1366 캡슐 5 mg(자스타프라잔 시트레이트염 5 mg)의 제조
- [79] 상기 제조예 1에 따라 얻은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트레이트염(자스타프라잔 시트레이트염) 5 mg, D-만니톨 220.8 mg, 크로스카멜로오스나트륨 13.0 mg 및 스테아르산마그네슘 1.2 mg 혼합하여 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 캡슐 기제로 하는 경질 캡슐 1호에 충전하여 캡슐제제를 제조하였다.
- [80] 이렇게 제조된 캡슐제는 'JP-1366 캡슐 5 mg'으로 지칭한다.
- [81] 제조예 3. JP-1366 정제 20 mg(자스타프라잔 시트레이트염 20 mg)의 제조

[82] 상기 제조예 1에 따라 얻은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄 시트레이트염(자스타프라잔 시트레이트염) 20 mg, 미결정셀룰로오스 133.4 mg, 스테아릴푸마르산나트륨 6.4 mg, 무수유당 40.0 mg, 크로스카멜로오스나트륨 6.0 mg 및 스테아르산마그네슘 4.2 mg 혼합하여 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 직타하여 정제를 얻었다. 이어서, 오파드라이 03B54445 분홍색 8.0 mg을 이용하여 코팅하여 필름코팅정을 제조하였다.

[83] 이렇게 제조된 필름코팅정은 'JP-1366, 20 mg'으로 지칭한다.

[84] **제조예 4. JP-1366 캡슐 20 mg(자스타프라잔 시트레이트염 20 mg)의 제조**

[85] 상기 제조예 1에 따라 얻은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메탄 시트레이트염(자스타프라잔 시트레이트염) 20 mg, D-만니톨 181.4 mg, 크로스카멜로오스나트륨 12.4 mg 및 스테아르산마그네슘 1.2 mg을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 캡슐 기제로 하는 경질 캡슐 1호에 충전하여 캡슐제제를 제조하였다.

[86] 이렇게 제조된 캡슐제는 'JP-1366 캡슐 20 mg'으로 지칭한다.

[87] **제조예 5. JP-1366 캡슐 20 mg 위약**

[88] 주성분인 자스타프라잔 시트레이트염을 사용하지 않는 것을 제외하고 제조예 4와 동일한 방법으로 자스타프라잔 캡슐 20 mg 위약을 제조하였다. 이렇게 제조된 캡슐제는 'JP-1366 캡슐 20 mg 위약'으로 지칭한다.

[89] **실시예 1. 항 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) *In vitro* 효능시험**

[90] 자스타프라잔의 헬리코박터 파일로리 (*H.pylori*) 균에 대한 성장 저해 혹은 요소분해효소 활성 억제 효능이 있는지를 *in vitro* 실험 조건에서 확인하기 위해 실험을 진행하였다.

[91] 1. 시험물질

[92] 가. 약물

[93] *in vitro* 실험에서 사용한 약물은 하기 표 1과 같다.

[94] [표1]

약물명	CAS No.	제조사	순도
자스타프라잔 (JP-1366)	2133852-18-1	제일약품	99.97%
Omeprazole	73590-58-6	TCI	>98.0%(HPLC)(T)
Amoxicillin Trihydrate	61336-70-7	TCI	>98.0%(T)
Clarithromycin	81103-11-9	TCI	>98.0%(T)
Fexuprazan	1902954-60-2	Chemscene	99.58%

[95] 나. 시약

[96] *in vitro* 실험에서 사용한 시약은 하기 표 2와 같다.

[97] [표2]

약물명	CAS No.	제조사	순도
Brain Heart Infusion	237500	BD (Difco)	N/A
Muller-Hinton broth	275730	BD (Difco)	N/A
Bacto-agar	214010	BD (Difco)	N/A
Laked Horse Blood	N/A	Oxoid	N/A
Isovitalex	N/A	BD (BBL)	N/A
Horse serum	N/A	Sigma-Aldrich	hemoglobin, ≤20 mg/dL
CampyGen	N/A	Oxoid	N/A

[98] 다. 박테리아 균주(Bacterial strain)

[99] *Helicobacter pylori* (ATCC43504): CLSI가이드라인에 따른 항생제 감수성 검사
의 type strain.[100] *Helicobacter pylori* 26695 (ATCC700329): 영국 환자에서 분리된 균주로 위암
의 발생과 연관이 있다고 알려져 있는 균주인 세포독소 결합 유전자(cytotoxin
associated gene; CagA), 공포화 세포 독소(vacuolating cytotoxin; VacA) 양성이며
유전적 배경이 잘 알려져 연구목적으로 주로 사용되는 균주.[101] *Helicobacter pylori* SS1 (mouse colonizing strain): Sydney strain으로 알려져 있고
CagA 양성, VacA 양성이며 마우스 C57BL/6에 감염시켜 정착이 확인된 균주로
동물실험에 사용됨.

[102] 라. 기기

[103] *in vitro* 실험에서 사용한 기기는 하기 표 3과 같다.

[104] [표3]

장비명	제조사	규격
37°C incubator	비전바이오닉스	Vision/VS-1203P3V
Microcentrifuge	Gyrozen	1730R
Spectrophotometer	BIO-RAD	BR170-2525
Microplate reader	Molecular Devices	SpectraMaxABS

[105] 2. 배지 조제

[106] 가. 배양 배지

[107] 액체배지는 뇌심장침출 (Brain Heart Infusion; BHI, Difco, Sparks, MD, USA), 7%
분화배지 (horse serum, Sigma Co. St. Louis, USA), 0.4% 이소비탈렉스 (Isovitalex,
BBL, Sparks, MD, USA)을 사용하여 만들고, 고체배지는 BHI에 7% 레이크화된
말 혈액 (Laked Horse blood, Oxoid Ltd, Basingstoke, Hants, UK), 0.4% 이소비탈렉
스, 1.5-2% 백토-아거(Bacto-agar, Difco, Sparks, MD, USA)를 첨가하여 만든다.

- [108] 나. 성장저해최소농도(Minimum Inhibitory Concentration; MIC) 측정용 배지
- [109] 물러 힌톤 브로스 (Muller Hinton broth; MH, Difco, Sparks, MD, USA) [w/7% 분화배지 (Sigma Co. St. Louis, USA), 0.4% 이소비탈렉스 (BBL, Sparks, MD, USA)]를 사용하여 만든다.
- [110] 3. *In-vitro* 효능시험 - 자스타프라잔(JP-1366)의 헬리코박터 파일로리에 대한 성장저해최소농도(MIC) 및 최소살균농도 (Minimum bactericidal concentration; MBC)
- [111] (1) 방법
- [112] 항생제 감수성 검사는 CLSI guideline에 따라 microdilution 법으로 진행한다. 48well plate에 Amoxicillin 및 Clarithromycin은 128 µg/mL, omeprazole은 256 µg/mL을 최고농도로 2배 계열 희석, 12단계로 희석한다. 항생제를 넣지 않고 배지만 있는 well에 균을 접종하여 양성대조군으로, 항생제와 균을 접종하지 않고 배지만 넣은 well을 음성대조군으로 한다. 시험물질인 자스타프라잔(JP-1366)과 펙수프라잔(Fexuprazan)은 예비 실험을 통해 농도 범위를 결정한다. Deep freezer (-70°C 이하)에 보관중인 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)를 해동시켜 BHI agar (w/7% Laked Horse blood, 0.4% isovitalex)에 접종하여 37°C, 미호기적 조건인 5% O₂, 10% CO₂ 및 85% N₂ gas에서 3일간 배양 후 새 배지에 계대배양 한다. 배양한 균을 수확하여 PBS에 현탁 후 5 x 10⁵ cfu/mL 농도로 각 well에 접종 후 37°C, 미호기적 조건인 5% O₂, 10% CO₂ 및 85% N₂ gas에서 3일간 배양하여 균의 성장을 확인할 수 없는 가장 낮은 농도를 성장저해최소농도(MIC)로 결정한다. 이후, 각 농도별 well의 배양액 10 µL를 항생제를 포함하지 않는 BHI agar (w/7% Laked Horse blood, 0.4% Isovitalax)에 spotting 후 37°C, 미호기적 조건에서 3일간 배양 후 균이 성장하지 않는 가장 낮은 농도를 최소살균농도 (Minimum bactericidal concentration, MBC)로 한다.
- [113] (2) 실험 결과 및 해석
- [114] MIC 판정은 육안 확인 및 600 nm에서 흡광도 측정을 실시하여 배지만 있는 음성대조군의 흡광도를 기준으로 성장을 확인한다. MBC 판정은 MIC 판정 후 각 well의 배양액 10 µL씩을 항생제나 시험물질을 포함하지 않은 고체배지에 spotting 하여 균의 성장을 확인하여 결정한다.
- [115] 본 시험의 시스템에 대한 적합성은 Type strain인 *H. pylori* ATCC43504에 대한 amoxicillin의 MIC값으로 결과 수준으로 정도관리를 한다.
- [116] 모든 시험은 duplicate로 진행하여 3반복 실험을 실시하여 결과를 판단한다.
- [117] 하기 표 4를 참조하면, 자스타프라잔(JP-1366)의 용해도가 낮아, MIC 분석은 어려움이 있어(난용성, 현탁 생김, 육안/흡광도 분석에서 간섭이 생김), MBC 지표를 통해 *H. pylori* 균주에 대한 저해 효과를 확인하였다.

- [118] 시험물질인 자스타프라잔(JP-1366)의 경우 3종의 *H. pylori* 균주에 대한 저해 효과에서 MBC의 경우 Omeprazole 및 Fexuprazan 대비 최소 2배 ~ 최대 16배 정도 효과가 좋은 것을 확인하였다.

- [119] [표4]

strains	JP1366		Amoxicillin		Clarithromycin		Omeprazole		Fexuprazan	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
43504	nd	8~32	0.016 ~0.032	0.032	0.032	0.063	32	64	64	64~ 128
26695	nd	16 ~32	0.016 ~0.032	0.032	0.063 ~0.125	0.125	32~64	64~ 128	64	64~ 128
SS1	nd	16 ~32	0.125 ~0.25	0.25	0.032	0.125	32~64	64~ 128	64	64~ 128

- [120] 실시예 2. 미란성 위식도 역류질환 환자 대상으로 한 항 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 효능 시험 (제2상 임상)

- [121] 1. 피험자 선정

- [122] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사

- [123] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사는 13C-요소호기검사(13C-UBT), 위내시경 검사(CLO) 또는 조직검사 중 하나로 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성/음성 여부를 확인하였다. 해당 검사는 스크리닝 방문 (Visit 1) 또는 무작위배정 방문 (Visit 2) 시 수행하였으며 무작위배정 방문 (Visit 2) 전 동일 기관에서 29일 이내에 결과가 있었으면 해당 결과로 대체할 수 있었다.

- [124] 선정 기준

- [125] 시험대상자는 다른 규정이 없는 한, 본 임상시험에 참여하려면 다음의 모든 선정기준을 만족하도록 했다.

- [126] 1) 서면 동의일 기준 만 19 세 이상 75 세 미만인 성인 남녀

- [127] 2) 스크리닝 방문 (Visit 1) 전 7 일 이내에 가슴쓰림 또는 산역류 증상을 경험한 자

- [128] [표5]

가슴쓰림	.가슴뼈 (흉골) 안쪽의 가슴쓰림이나 타는 듯한 느낌
	.가슴뼈 (흉골) 안쪽의 통증
	.상복부 중앙 (명치)의 쓰림이나 타는듯한 느낌
	.상복부 중앙 (명치)의 통증
산 역류	.신물 (위산)이 넘어옴
	.위 내용물 (위산이나 음식물)이 식도로 역류하는 증상

- [129] 3) 무작위배정 방문 (Visit 2) 전 29 일 이내에 동일기관에서 상부위장관 내시경 검사상 LA 분류법 (Los Angeles Classification)에 따라 grade A 이상의 미란성 위식도 역류질환으로 진단받은 자

- [130] [표6]

LA grade	기준
A	길이가 5mm 미만인 식도의 점막결손이 한 개 또는 그 이상 있을 때
B	길이가 5mm 이상인 식도의 점막결손이 한 개 또는 그 이상 있을 때
C	식도의 점막결손이 합쳐져 있으나 식도 둘레의 75%를 초과하지 않는 경우
D	식도의 점막결손이 합쳐져 식도 둘레의 75%를 초과한 경우

- [131] 4) 설문지 및 시험대상자 일지를 작성할 수 있는 자
- [132] 5) 본 임상시험에 자발적으로 참여할 것을 서면 동의한 자
- [133] 제외 기준
- [134] 다음의 기준 중 어느 하나라도 해당하는 경우 본 임상시험에서 제외하였다.
- [135] 1) 제외되는 대상 질환
- [136] (1) 스크리닝 방문 (Visit 1) 시점에 상부위장관 내시경 검사상 3cm 초과 바렛 식도이거나 현저한 이형성 변화가 있는 자
- [137] (2) 호산구 식도염 (단, 식도생검을 통해 음성인 경우 포함 가능)
- [138] (3) 일차성 식도운동장애, 식도 협착이 있는 자
- [139] (4) 위식도정맥류
- [140] (5) 스크리닝 방문 (Visit 1) 시점의 상부위장관 내시경 검사상 위장관 출혈이나 기타 비정상적인 출혈이 있는 자
- [141] (6) 위산분비 억제술 또는 위, 식도 수술을 받은 적이 있는 자. 단, 다음에 해당하는 경우 등록 가능
- [142] ① 충수 절제술, 담낭 절제술, 용종 절제술
- [143] ② 내시경을 이용한 악성 종양 절제술, 조기위암 내시경 절제술 (EMR, ESD)의 경우, 완치되었으며 진단일로부터 재발 없이 5 년 이상 경과한 경우
- [144] (7) 현재 활동성인 십이지장궤양 또는 위궤양, 궤장염이 있는 자
- [145] (8) 줄링거-엘리슨 증후군
- [146] (9) 과민성 대장증후군 (IBS), 염증성 장질환 (IBD)이 있는 자
- [147] (10) 시험자 판단하에 위장관의 악성질환을 추정할 만한 경고증상 (예: 연하통, 중증 연하곤란, 출혈, 체중 감소, 빈혈, 혈변)이 있는 자 (단, 상부위장관 내시경 검사를 통해 종양 여부를 확인하여 음성인 경우 등록 가능)
- [148] 2) 과거 병력 및 동반 질환
- [149] (1) 임상적으로 유의한 간, 신장, 신경계, 호흡기계, 내분비계, 혈액종양, 심혈관계, 비뇨기계 질환이 있는 자

- [150] (2) 스크리닝 방문 (Visit 1) 전 5 년 이내에 악성 종양의 병력이 있는 자 (단, 완치 되었으며 진단일로부터 재발 없이 5 년 이상 경과한 자는 등록 가능하나, (1)-(6)에 해당하는 경우를 제외한 소화기계의 악성 종양 및 종양 절제술 (예: 위암 절제술, 결장 절제술 등)의 병력이 있는 경우 등록 불가)
- [151] (3) 스크리닝 방문 (Visit 1) 전 1 년 이내에 알코올 또는 약물 남용의 경험이 있는 자
- [152] (4) 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV)의 기왕력이 확인된 자
- [153] (5) 본 임상시험 진행에 영향을 줄 수 있는 정신질환을 진단받은 자 (예: 정신분열증, 치매)
- [154] 3) 실험실 검사 결과 (스크리닝 방문 시점)
- [155] (1) 혈청 AST, ALT, ALP, γ -GT 또는 total bilirubin 수치가 정상 상한치의 2 배 이상인 자
- [156] (2) 혈청 BUN 또는 serum creatinine 수치가 정상 상한치의 2 배 이상인 자
- [157] (3) 활동성 B 형 또는 C 형 간염 (바이러스가 검출되지 않은 경우에는 등록 가능)
- [158] 4) 약물복용력/치료력
- [159] (1) 병용금지약물에 해당하는 약물을 복용하고 있거나 임상시험 기간 동안 복용할 것으로 예상되는 자
- [160] 5) 과민반응 병력
- [161] (1) 임상시험용 의약품, 넥시움정 (Esomeprazole) 구성성분 또는 벤즈이미다졸류, 페니실린계 항생제 및 마크로라이드계 항생제에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- [162] 6) 기타
- [163] (1) 임부, 수유부 또는 임신반응 검사에서 양성으로 확인된 여성이거나, 본 임상시험 기간 동안 임신 계획이 있는 가임기 여성 혹은 남성
- [164] (2) 여성대상자 및 남성대상자의 여성파트너가 불임수술을 받지 않은 가임기 여성의 경우 임상시험 기간 중 하기의 피임법을 사용하는 것에 동의하지 않는 자
- [165] (3) 스크리닝 방문 (Visit 1) 전 1 개월 이내에 다른 임상시험용 의약품을 투여 받은 자
- [166] (4) 상기 이외에 시험자가 본 임상시험 참여에 적합하지 않다고 판단한 자
- [167] 2. 임상시험 방법
- [168] 본 임상시험은 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제 2 상 임상시험으로 미란성 위식도 역류질환 환자를 대상으로 한다. 시험대상자가 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의한 후 스크리닝 검사를 실시한다. 스크리닝 당시 위 점막에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우에는 2 주의 휴약기를 거친 후 상부위장관 내시경 검사를 실시한다 (단, 칼륨경쟁적 위산분비 억제제 (P-CAB) 또는 프로톤 펌프 저해제 (PPI)의 경우 4 주의 휴약기를 갖는다). 스크리닝 검사 결과, 선정/제외 기준에 만족한 시험대상자는 시험군 1, 시험군 2 또는 대조군에

1:1:1의 비율로 무작위 배정한다. 이때 상부위장관 내시경으로 분류된 LA 분류법에 따라 grade (A, B, C, D)별로 층화하여 배정한다. 무작위 배정된 시험대상자는 4주간 배정된 투여군에 따라 임상시험용 의약품을 1일 1회 복용한다. 시험대상자는 임상시험용 의약품을 4주 투여 후 시험기관을 방문하여 상부위장관 내시경 검사를 실시하여 치유 여부를 평가한다. 치유된 대상자는 2주 후 Safety F/U를 실시하며, 치유되지 않은 시험대상자는 추가로 4주간 임상시험용 의약품을 투여 (총 8주 투여)하고 시험기관에 방문하여 상부위장관 내시경 검사를 실시한다. 이후 치유 여부와 상관없이 2주 후 Safety F/U를 실시한다.

[169] 3. 투여용량, 투여기간 및 투여방법

[170] 가. 투여량

[171] - 시험약 1: JP-1366, 5 mg 2캡슐 (자스타프라잔 시트레이트염 10 mg)

[172] - 시험약 2: JP-1366, 20 mg 1캡슐 (자스타프라잔 시트레이트염 20 mg)

[173] - 대조약: 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 44.5 mg(에스오메프라졸로서 40 mg, 넥시움정 40 mg 1정)

[174] 나. 투여기간

[175] 시험대상자별 시험기간: 최대 14주

[176] - 스크리닝 기간: 15일 또는 29일

[177] - 투여 기간: 4주 (또는 8주)

[178] - Safety F/U 기간: 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 2주

[179] 다. 투여방법

[180] 무작위 배정된 투여군에 따라 임상시험용 의약품을 지급받은 당일부터 4주 (또는 8주*)간 1일 1회 가능한 일정한 시간마다 공복에 경구 투여한다.

[181] *임상시험용 의약품 4주 투여 후 점막결손이 치유되지 않은 시험대상자에 한하여 4주의 추가 투여기간을 갖는다.

[182] 4. 유효성 평가변수

[183] 가. 1차 유효성 평가변수:

[184] 임상시험용 의약품 투여 8주 시점까지 점막결손 누적 치유율 (%)

[185] * 상부위장관 내시경 검사상 미란이 정상 점막으로 회복된 것

[186] 나. 2차 유효성 평가변수:

[187] ① 임상시험용 의약품 투여 4주 시점까지 점막결손 치유율 (%)

[188] ② 시험대상자 일지를 통한 증상 평가

[189] A. 임상시험용 의약품 투여 후 24시간 이내 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류) 평가

[190] B. 임상시험용 의약품 투여 후 7일간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류) 평가

[191] C. 임상시험용 의약품 투여 후 CR (7일간 가슴쓰림 및 산역류 소실)에 도달하는 날

- [192] D. 임상시험용 의약품 투여 후 4 주 및 8 주간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류)이 없는 날의 비율 (주간, 야간, 주간 및 야간)
- [193] ③ 위식도 역류질환 증상 평가 (RDQ) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 4 주 및 8 주 시점의 주증상별 빈도 및 중등도의 변화량
- [194] ④ 삶의 질 평가 (GERD-HRQL) 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 4 주 및 8 주 시점의 total score 의 변화량
- [195] 5. 안전성 평가변수
- [196] (1) 이상반응
- [197] (2) 활력징후
- [198] (3) 실험실 검사
- [199] (4) 심전도 (12-lead ECG)
- [200] (5) 신체검진
- [201] 6. 통계분석 방법
- [202] 가. 1차 유효성 평가변수
- [203] 임상시험용 의약품 투여 8 주 시점까지 점막결손 누적 치유율 (%)
- [204] 최초 임상시험용 의약품 투여 이후부터 8 주 시점까지 미란이 정상 점막으로 회복된 시험대상자의 비율과 양측 95% 신뢰구간을 투여군별로 제시한다. 대조군 대비 각 시험군을 비교 (JP-1366 10mg vs 넥시움정 40mg, JP-1366 20mg vs 넥시움정 40mg)하기 위하여 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 층화 요인으로 보정한 Cochran-Mantel-Haenszel Method 를 이용하여 각각의 양측 95% 신뢰구간의 하한을 구한다.
- [205] 나. 2차 유효성 평가변수
- [206] ① 임상시험용 의약품 투여 4 주 시점까지 점막결손 치유율 (%)
- [207] 최초 임상시험용 의약품 투여 이후부터 4 주 시점까지 미란이 정상 점막으로 회복된 시험대상자의 비율과 양측 95% 신뢰구간을 투여군별로 제시한다. 대조군 대비 각 시험군을 비교 (JP-1366 10mg vs 넥시움정 40mg, JP1366 20mg vs 넥시움정 40mg)하기 위하여 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 층화 요인으로 보정한 Cochran-Mantel-Haenszel Method를 이용하여 각 양측 95% 신뢰구간의 하한을 구한다.
- [208] ② 시험대상자 일지를 통한 증상 평가
- [209] A. 임상시험용 의약품 투여 후 24시간 이내 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류) 평가: 최초 임상시험용 의약품 투여 후 24시간 이내 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류) 평가의 평균에 대한 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 공변량으로 한 ANCOVA (Analysis of covariance) model을 이용하여 분석한다.
- [210] B. 임상시험용 의약품 투여 후 7일간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류) 평가: 최초 임상시험용 의약품 투여 후 7일간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰

- 림 및 산역류) 평가의 평균에 대한 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 이용하여 분석한다.
- [211] C. 임상시험용 의약품 투여 후 CR (7일간 가슴쓰림 및 산역류 소실)에 도달하는 날: 최초 임상시험용 의약품 투여 후 연속 7일간 증상 점수가 0일 경우 CR (7일간 가슴쓰림 및 산역류 소실)로 정의하며, Event는 최초 CR을 기준으로 한다. CR이 없을 경우에는 중도절단으로 처리한다. 투여군별로 Kaplan-Meier Plot 및 중앙값과 이에 대한 양측 95% 신뢰구간을 제시하고, 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade를 층화 요인으로 보정한 stratified log-rank test를 이용하여 분석한다.
- [212] D. 임상시험용 의약품 투여 후 4주 및 8주간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류)이 없는 날의 비율 (주간, 야간, 주간 및 야간): 주간, 야간, 주간 및 야간 각각에서 최초 임상시험용 의약품 투여 후 4주 및 8주간 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴쓰림 및 산역류)이 없는 날의 비율에 대한 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 이용하여 분석한다.
- [213] ③ 위식도 역류질환 증상 평가 (RDQ) 베이스라인 대비 4주, 8주 투여 후 주증상별 빈도 및 중증도의 변화량에 대한 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 이용하여 분석한다. 베이스라인 대비 베이스라인을 제외한 마지막 결과의 변화량에 대해 위와 동일한 통계분석을 시행한다.
- [214] ④ 삶의 질 평가 (GERD-HRQL) 베이스라인 대비 4주, 8주 투여 후 삶의 질 총점의 변화량에 대한 대조군 대비 각 시험군의 비교는 베이스라인 LA grade (A, B, C, D)를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 이용하여 분석한다. 베이스라인 대비 베이스라인을 제외한 마지막 결과의 변화량에 대해 위와 동일한 통계분석을 시행한다.
- [215] 다. 안전성 평가변수
- [216] 최소한 한 번 이상 이상반응 (또는 약물이상반응)을 경험한 시험대상자에 대해서 투여군별로 발현건수와 발현율 및 이에 대한 양측 95% 신뢰구간을 제시하고, 대조군과 각 시험군간 이상반응 (또는 약물이상반응) 발현율의 차이가 있는지 검정하기 위해 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 실시한다. 또한, MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 최신버전을 이용하여 SOC (System Organ Class)와 PT (Preferred Term)로 코드화하여 제시한다. 중대한 이상반응, 임상시험용 의약품 투여 중단을 초래한 이상반응 및 사망을 초래한 이상반응에 대해서도 MedDRA 최신버전을 이용하여 SOC (System Organ Class)와 PT (Preferred Term)로 요약한다. 실험실 검사, 활력징후 및 심전도 (12-lead ECG)에 대하여 연속형 자료는 방문별 및 베이스라인 대비 변화량에 대한 기술통계량 (시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고, 범주형 자료는 분할표를 작성한다. 실험실 검사, 심전도 (12-lead ECG)의 경우 베이스라인 대비 임상시

협용 의약품 투여 후 정상 여부의 변화를 확인하기 위해 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상 (Normal 또는 Abnormal NCS) 및 임상적으로 유의한 비정상 (Abnormal CS)으로 구분하여 shift-table 의 형태로 각 평가 시점별로 요약한다. 신체검진의 경우 베이스라인에서 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상 (Abnormal NCS)이었으나 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 비정상 (Abnormal CS)으로 변화를 보인 시험대상자의 목록을 제시한다.

[217] 7. 제2상 임상 결과

[218] 가. 증상 개선 여부 확인

[219] 임상시험용 의약품 투여 24시간 이내/7일간 모든 증상 (가슴쓰림, 산역류, 가슴 쓰림/산역류)에 대한 평가에서 임상시험용 의약품인 시험약 1 및 2의 투여 24시간 내 및 7일간 모든 증상은 개선되는 경향을 보였음을 확인하였다.

[220] 나. 치유율(healing rate) 확인

[221] (1) 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성군(감염군)

[222] JP-1366 20 mg(자스타프라잔 20 mg)투여군의 경우 4주, 8주 모두 100% 치유 효과를 나타내었으나, 넥시움 40 mg은 87.5% 효과를 나타내었다 (표 7 참조).

[223] [표7]

	JP-1366 10 mg (N=7)	JP-1366 20 mg (N=5)	Esomeprazole40 mg (N=8)
4주 시점에서 치유율			
Healing rate, n(%)	6(85.71)	5(100.00)	7(87.50)
8주 시점에서 치유율			
Healing rate, n(%)	7(100.00)	5(100.00)	7(87.50)

[224] (2) 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 음성군

[225] JP-1366 20 mg(자스타프라잔 20 mg)투여군의 경우 넥시움 40 mg과 동일한 효과를 나타냄을 확인하였다 (표 8 참조). 이를 통해 자스타프라잔의 경우 현저히 적은 용량으로도 대조군인 넥시움 40 mg와 동일한 효과를 나타낼 수 있음을 임상을 통해 확인하였다고 볼 수 있다.

[226] [표8]

	JP-1366 10 mg (N=41)	JP-1366 20 mg (N=42)	Esomeprazole40 mg (N=41)
4주 시점에서 치유율			
Healing rate, n(%)	39(95.12)	38(90.48)	37(90.24)
8주 시점에서 치유율			
Healing rate, n(%)	40(97.56)	41(97.62)	40(97.56)

[227] (3) 전체 치유율

[228] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성군(감염군)과 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 음성군의 결과 내용을 고려하면, 전체 치유율의 경우 임상시험용 의약품 투여 4주 시점에 점막결손이 완전히 치유된 시험대상자 비율은 각각 JP-1366 10 mg군에서 93.75% (45/48명), JP-1366 20 mg군에서 91.49% (43/47명), 에스오메프라졸 40 mg군에서 89.80% (44/49명)였음을 확인하였다.

[229] (4) 결론

[230] 넥시움 40 mg은 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성인 환자보다 음성인 환자의 미란 치유율이 더 높았으나, 본 발명에 따른 약학 조성물은 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 감염여부에 상관없이 위식도역류질환 및/또는 소화성궤양 치료효과를 나타내었고, 오히려, 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 감염환자에게 높은 효과를 나타내는 경향을 보였음을 확인하였다. 이는 본 발명에 따른 약학 조성물의 자스타프라잔 자체의 제균효과에 의한 것임을 알 수 있다.

[231] 실시예 3. 미란성 위식도 역류질환 환자 대상으로 한 항 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 효능 시험 (제3상 임상)

[232] 1. 피험자 선정

[233] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사

[234] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사는 13C-요소호기 검사(13C-UBT), 위내시경 검사(CLO) 또는 조직검사 중 하나로 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성/음성 여부를 확인하였다. 해당 검사는 스크리닝 방문 (Visit 1) 또는 무작위배정 방문 (Visit 2) 시 수행하였으며 무작위배정 방문 (Visit 2) 전 동일 기관에서 29일 이내에 결과가 있었으면 해당 결과로 대체할 수 있었다.

[235] 선정 기준

[236] 시험대상자는 다른 규정이 없는 한, 본 임상시험에 참여하려면 다음의 모든 선정기준을 만족하도록 했다.

[237] 1. 서면동의일 기준으로 만 19 세 이상의 남·녀

[238] 2. 스크리닝 방문 전 7 일 이내에 가슴 쓰림과 산 역류를 경험한 자 중 그 증상의 중증도와 빈도가 다음의 1) 또는 2)에 해당하는 자

[239] 1) 경증(Mild) 이상의 가슴 쓰림 또는 산 역류를 적어도 1 주일에 2 회 이상 경험한 자

[240] 2) 중등증(Moderate) 이상의 가슴 쓰림 또는 산 역류를 적어도 1 주일에 1 회 이상 경험한 자

[241] 3. 무작위배정 15일 이내 실시한 내시경 검사상† LA 분류법(Los Angeles Classification)†에 따라 grade A 이상의 미란성 식도염으로 진단받은 자

[242] † LA 분류법

[243] [표9]

Grade	Endoscopic finding
-------	--------------------

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

- [244] 4. 본 임상시험에 대해 충분히 이해하고 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 자
- [245] 제외 기준
- [246] 다음의 기준 중 어느 하나라도 해당하는 경우 본 임상시험에서 제외하였다.
- [247] 대상자는 다음의 기준에서 하나도 해당하지 않아야 한다.
- [248] 1. 내시경 검사가 불가능한 자
- [249] 2. 병력
- [250] 1) 위장관의 악성질환을 추정할 만한 경고증상(연하통, 중증의 연하곤란, 출혈, 체중감소, 빈혈, 혈변 등)이 있는자(단, 내시경 검사를 통하여 악성질환 여부 확인 후 음성인 경우 제외)
- [251] 2) 호산구 식도염(단, 식도 생검을 통하여 음성인 경우 제외) 환자
- [252] 3) 위식도협착증, 위식도 정맥류, 바렛 식도, 활동성 소화성 궤양, 위장관 출혈 또는 내시경으로 확진된 위장관계 악성종양을 가진 자
- [253] 4) 졸링거 엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군 환자
- [254] 5) 최근 3 개월 이내에 궤장염을 포함하여 원발성 식도운동장애, 과민성 대장 증후군(Irritable Bowel Syndrome, IBS), 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)의 현병력을 가진 자 또는 의심되는 자
- [255] 6) 위산분비 억제술, 위장관계 또는 식도 수술을 받은 이력이 있는 자(단, 충수 절제술, 담낭절제술, 용종절제술 제외)
- [256] 7) 임상적으로 유의한 간, 신장, 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 비뇨기계, 신경정신계, 혈액종양 등의 질환이 있는 자
- [257] 8) 스크리닝 시점 5 년이내에 악성 종양의 병력이 있는자. 단, 소화기계 악성종양의 병력이 있는 자는 기간과 관계없이 제외한다.
- [258] 3. 실험실적 검사 스크리닝 시점에서 실시한 실험실적 검사에서 다음에 해당하는 검사 이상치를 보이는 자
- [259] 1) ALT 또는 AST > 2.0 x ULN
- [260] 2) Total bilirubin > 2.0 x ULN
- [261] 3) ALP 또는 GGT > 2.0 x ULN

- [262] 4) eGFR $R < 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (CKD-EPI 공식)
- [263] 5) 혈청 검사(HBsAg, HCV Ab, HIV Ab, Syphilis reagin test) 결과 양성
- [264] 6) 심전도 검사에서 임상적으로 유의한 비정상 소견을 보이는 자
- [265] 4. 알레르기 및 약물과민반응
- [266] 1) 임상시험용 의약품 구성성분 또는 첨가제에 과민증이 알려진 자
- [267] 2) 임상적으로 유의한 알레르기 질환(투여를 필요로 하지 않는 경미한 알레르기비염 제외) 또는 기타 다른 약물(아스피린, 항생제 등)에 대한 과민반응의 병력이 있는 자
- [268] 5. 금기약물 및 요법
- [269] 1) 스크리닝 시점 내시경 검사 실시 전 2 주 이내에 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB) 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI)와 같은 위산분비 억제제를 복용한 자
- [270] 2) 스크리닝 시점 내시경 검사 실시 전 1 주 이내에 역류성 식도염 관련 약물(제산제, 소화관 운동촉진제, 히스타민-2 수용체 길항제)을 2 번 이상 복용한 자
- [271] 3) 본 임상시험기간동안 아스피린이나 비스테로이드 항염증제(Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)와 같이 궤양을 유발할 수 있는 약물의 복용을 중단할 수 없는 자)
- [272] 4) 본 임상시험에서 설정한 병용금기 약물을 복용하고 있거나 복용이 필요한 자. 단, 병용금기 약물을 복용한 자는 2 주간의 wash out 후 참여가 가능하며 병용금기 약물 반감기의 5 배에 해당하는 기간이 2 주를 초과하는 경우 해당 약물 반감기의 5 배에 해당하는 기간을 wash out 기간으로 한다.
- [273] 6. 임부 및 수유부
- [274] 7. 피임 임상시험 전 기간 동안 의학적으로 받아들일 수 있는 피임법을 사용하지 않는 대상자 및 배우자(또는 파트너)
- [275] 1) 임신 실패율이 증명된 자궁 내 장치(Intrauterine device)사용
- [276] 2) 이중차단 피임법(남성용 콘돔과 페쇄캡, 피임용질격막 또는 경부캡) 사용과 살정제 동시 사용
- [277] 3) 불임 시술(정관절제술, 난관절제술 및 결찰술, 자궁적출술)
- [278] 8. 임상적으로 유의한 정신질환, 약물또는 알코올 남용 병력이 있는 자
- [279] 9. 기타 시험자에 의해 본 임상시험에 참여가 부적절 할 것으로 판단되는 자
- [280] 2. 임상시험 방법
- [281] 본 임상시험에 자발적으로 참여할 것에 동의한 자를 대상으로 스크리닝 방문을 통해 선별 검사를 실시하고, 선정/제외기준에 따라 적합한 대상 자에 한하여 임상시험에 참여하도록 한다. 적합한 대상자는 시험군 또는 대조군으로 무작위배정을 받게 되고, 베이스라인 방문(V2)에서 배정된 군에 맞게 임상시험용 의약품을 투여 받는다. 총 4주 간의 치료기간(Treatment period) 동안 Day1, 4주에 방문하며, 임상시험용 의약품은 하루에 한번 경구로 투여된다.
- [282] 3. 투여용량, 투여기간 및 투여방법

- [283] 가. 투여량
- [284] - 시험약: JP-1366, 20 mg 1캡슐 (자스타프라잔 시트레이트염 20 mg)
- [285] - 대조약: 에스오메프라졸마그네슘삼수화물 44.5 mg(에스오메프라졸로서 40 mg, 넥시움정 40 mg 1정)
- [286] 나. 투여기간
- [287] 약 12 주(±14일)
- [288] 1. 스크리닝 기간: 임상시험용 의약품 첫 투여 기준 최대 2 주
- [289] 2. 치료기간: 임상시험용 의약품 첫 투여 후 4 주(±7일)
- [290] 3. 추적 관찰방문: 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 2주(±14일)
- [291] 다. 투여방법
- [292] - 무작위배정된 투여군에 따라 총 4주 간 1일 1회 가능한 일정한 시간마다 식사와 무관하게 경구투여한다.
- [293] [표10]

투여군	임상시험용 의약품	
시험군	JP-1366 20 mg 1캡슐, Esomeprazole 위약 1정 ●◇	
대조군	JP-1366 위약 1캡슐, Esomeprazole 40 mg 1정 ○◆	
●: JP-1366 20 mg ◆: Esomeprazole 40 mg		○: JP-1366 위약 ◇: Esomeprazole 위약

- [294] 4. 병용 약물
- [295] 가. 병용 금기 약물
- [296] 다음의 약물은 본 임상시험 기간 동안 투여를 금기한다.
- [297] 1. 임상시험용 의약품 이외의 모든 위산분비 억제제
- [298] 2. 위 점막 보호제
- [299] 3. 제산제
- [300] 4. 위장관 운동 촉진제
- [301] 5. 기타 위장관계 약물
- [302] 6. 스테로이드 제제(단, 국소 투여, 경막 외 투여, 흡입제 투여는 허용)
- [303] 7. 비스테로이드 항염증제(단, 시험자의 판단에 따라 급성 통증에 대한 치료 목적으로 단기간의 NSAIDs 사용은 허용)
- [304] 8. 콜린제, 항정신병 약물, 항혈전제(항응고제 또는 항혈소판제(아스피린 포함))
- [305] 9. 임상시험용 의약품과 상호작용이 알려진 약물
- [306] 나. 병용 약물
- [307] 1. 동반 질환의 치료를 위해 투여되는 약물은 용법·용량 등의 변경없이 사용한다. 다만, 동반 질환의 치료를 위해 투여되는 약물이 본 임상시험에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되면 용법·용량의 변경이 가능하다. 그 외 약물은 본 임상시험에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 병용 투여가 가능하다.

- [308] 2. 내시경 검사 및 요소호기 검사(Urea breath test, UBT)의 전처치를 위한 약물의 사용은 허용한다.
- [309] 5. 제3상 임상 결과
- [310] 가. 점막결손(Mucosal Breaks)의 치유율(healing rate) 확인
- [311] (1) 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 양성(감염)을 보인 시험대상자의 점막결손 누적 치유율 확인
- [312] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 감염 여부에 따른 점막결손 누적 치유율이란 임상시험용 의약품 투여 후 4주까지 내시경 검사상 점막결손이 치유된 대상자의 비율을 의미한다.
- [313] 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 감염 여부에 따라 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점에서의 점막결손의 치유율에 대해 투여군별로 빈도와 백분율을 제시하였다. 투여군간 차이(시험군-대조군)에 대해 베이스라인 LA 분류법을 충족요인으로 보정한 Cochran-Mantel-Haenszel Method를 이용하여 분석하였고, 차이에 대한 95% 신뢰구간을 제시하였다.
- [314] PPS (Per Protocol Set)
- [315] 본 임상시험의 주 분석군인 PPS 분석 결과, 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사에서 양성을 보인 시험대상자는 시험군에서 26명, 대조군에서 22명이었고, 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점에서 내시경 검사상 점막결손이 치유된 시험대상자의 비율은 시험군 100.00%(26/26명), 대조군 81.82%(18/22명)이었으며, 두 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.0214$).
- [316] FAS (Full Analysis Set)
- [317] FAS 분석 결과, 헬리코박터 파일로리(*H.pylori*) 검사에서 양성을 보인 시험대상자는 시험군에서 28명, 대조군에서 25명 이었다. 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점에서 내시경 검사상 점막결손이 치유된 시험대상자의 비율은 시험군 96.43%(27/28명), 대조군 80.00%(20/25명)이었으며, 시험군은 대조군 대비 4주차에서 유의미한 차이를 보이는 우수한 효과를 나타내었다.
- [318] [표11]

	JP-1366 20 mg	Esomeprazole 40 mg
시험대상자(Number of subjects)	26	22
치유된 (healed) 시험대상자, n(%)	26(100.00)	18(81.82)

- [319] [표12]

	JP-1366 20 mg	Esomeprazole 40 mg
시험대상자(Number of subjects)	28	25
치유된 (healed) 시험대상자, n(%)	27(96.43)	20(80.00)

- [320] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 관련 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 있어 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일

뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구범위와 그의 등가물에 의하여 정의될 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매 화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 자스타프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염은 자스타프라잔 시트레이트염인 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 제균용 조성물은 자스타프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염을 10 mg, 20 mg 또는 40 mg으로 포함하는 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 제균용 조성물은 1일 1회 내지 3회로 투여되는 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 제균용 조성물은 1일 1회로 투여되는 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 제균용 조성물은 고체 경구용 제제로 제형화된 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 고체 경구용 제제는 정제, 필름코팅정, 캡슐제, 산제, 과립제, 환제, 트로키제, 경구용젤리제 및 구강용해필름제 중 어느 하나인 것인 헬리코박터 파일로리 제균용 조성물.
- [청구항 8] 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매 화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 헬리코박터 파일로리 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 9] 치료학적으로 유효한 양의 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 헬리코박터 파일로리의 제균 방법.
- [청구항 10] 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매 화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물의 헬리코박터 파일로리를 제균하기 위한 약학적 조성물의 용도.
- [청구항 11] 자스타프라잔, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매 화물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물의 헬리코박터 파일로리 제균용 약제의 제조를 위한 용도.