의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.01.04.	접수번호	20170276232
신청구분		신약(■ 허가 □ 변경허가)		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약(주)		
제 품 명		아미티자연질캡슐8마이크로그램(루비프로스톤)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		루비프로스톤(DMF 공고번호: 수108-9-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1캡슐(202밀리그램) 중 루비프로스톤 8 마이크로그램		
신청 사항	효능효과	1. 성인에서 만성 특발성 변비의 치료 2. 만성 비암성 통증 성인환자에서 마약성 진통제(opioid) 유발성변비의 치료. 빈번한 (예: 매주) 마약성 진통제 용량 증량을 필요로 하지 않는 이전의 암 또는 그 치료와 관련된 만성 통증이 있는 환자들을 포함한다. - 디페닐헵탄 마약성진통제 (예.메타돈)을 복용하는 환자에서 이약의 효과를 확립되지 않았다. 3. 만 18 세 이상의 여성에서 변비를 동반한 과민성 장증후군(변비형 과민성 장증후군 (IBS-C))의 치료		
	용법용량	이 약은 음식물 및 물과 함께 1일 2회 경구로 복용해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 쪼개거나 씹으면 안 된다. 치료 유지 필요성을 정기적으로 평가해야 한다. 1. 성인 1) 만성 특발성 변비 및 마약성 진통제 유발성 변비: 권장 투여 용량은 24 mcg 1일 2회이다. 2) 변비를 동반한 과민성 장증후군: 권장 투여 용량은 8 mcg 1일 2회이다. 2. 노인에 대한 투여 노인 환자에 대한 추가적인 투여 권장사항은 없다. 3. 신장애 신장애 환자에게 용량 조절이 필요하지 않다. 4. 간장애 1) 만성 특발성 변비 및 마약성 진통제 유발성 변비 - 중등도의 간기능장애(Child-Pugh Class B)가 있는 환자들의 경우, 권장 시작 용량은 16 mcg 1일 2회이다. - 중증의 간기능장애(Child-Pugh Class C)가 있는 환자들의 경우, 권장 시작 용량은 8 mcg 1일 2회이다. - 이 용량에 내약성이 있고 적절한 기간 후에 적절한 반응을 얻지 못했다면, 환자 반		

		응을 적절히 모니터링 하면서 최대 용량까지 증량할 수 있다. 2) 변비를 동반한 과민성 장증후군 - 중증의 간기능장애(Child-Pugh Class C)가 있는 환자들의 경우, 권장 시작 용량은 8 mcg 1일 1회이다. 이 용량에 내약성이 있고 적절한 기간 후에 적절한 반응을 얻지 못했다면, 환자 반응을 적절히 모니터링 하면서 최대 용량까지 증량할 수 있다. - 중등도의 간기능장애(Child-Pugh Class B)가 있는 환자들의 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.
최종 허가 사항	허가일자	2019.05.17.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		붙임 참조

허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김주연, 채주영, 오정원, 김상봉, 김영옥
심사부서	소화계약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 김영림 (기시) 김정현, 송영미, 김영림 (RMP) 김보라, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 신재섭, 우선욱 이수정

* 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. 성인에서 만성 특발성 변비의 치료 2. 만성 비암성 통증 성인환자에서 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비의 치료. - 디페닐헵탄 마약성진통제(예. 메타돈)을 복용하는 환자에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

○ 용법·용량

이 약은 음식물 및 물과 함께 1일 2회 경구로 복용해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 쪼개거나 씹으면 안 된다. 치료 유지 필요성을 정기적으로 평가해야 한다. 1. 성인 만성 특발성 변비 및 마약성 진통제 유발성 변비: 권장 투여 용량은 24 mcg 1일 2회이다. 2. 간장애 - 중등도의 간기능장애(Child-Pugh Class B)가 있는 환자들의 경우, 권장 시작 용량은 16 mcg 1일 2회이다. - 중증의 간기능장애(Child-Pugh Class C)가 있는 환자들의 경우, 권장 시작 용량은 8 mcg 1일 2회이다. - 이 용량에 내약성이 있고 적절한 기간 후에 적절한 반응을 얻지 못했다면, 환자 반응을 적절히 모니터링 하면서 최대 용량까지 증량할 수 있다. 3. 신장애 신장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다. 4. 고령자 고령자에 대한 추가적인 투여용량 권장사항은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 구성 성분에 대한 과민반응이 있는 환자
2) 물리적 위장관 폐색이 있거나 의심되는 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중등도 및 중증의 간기능 장애 환자
2) 중증 신장애 환자

3. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 매우 다양한 조건에서 실시되므로, 의약품의 임상시험에서 관찰된 이상사례 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수 있다.

만성 특발성 변비(CIC), 마약성 진통제 유발성 변비등에 대한 이 약의 임상 개발 과정에서, 1234명의 환자가 6개월간 이 약으로 치료를 받았고, 524명의 환자는 1년간 치료를 받았다(상호 배제하지 않음).
만성 특발성 변비
용량탐색, 유효성 및 장기 임상시험에서의 약물이상반응: 아래 기술한 자료는 3주 또는 4주, 6개월 및 12개월 치료기간의 만성 특발성 변비 환자 1,113명에서 이 약 24mcg 1일 2회의 노출과 단기간 노출에서(4주 이하) 위약을 투여 받는 환자 316명을 반영한다. 위약 모집단(N = 316)은 평균 연령이 48세 (범위: 21-81세)였고, 여성 87%, 백인 81%, 아프리카계 미국인 10.1%, 히스패닉계 7%, 아시아인 1%, 노인(65세 이상)이 12%이었다. 이 약 24 mcg을 1일 2회 (N=1113) 투여 받은 환자의 평균 연령은 50세(범위: 19-86세)이였으며, 여성 87%, 백인 86%, 아프리카계 미국인 8%, 히스패닉계 5%, 아시아인 1%, 그리고 노인(65세 이상)이 17%이었다. 4%이상 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 구역, 설사, 두통, 복통, 복부 팽만 및 고창이었다.
표 1은 이 약 24 mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들의 최소 1%에서 발생했으며 위약보다 시험약에서 더 자주 발생한 약물이상반응을 나타낸다.
표 1: 약물이상반응이 있는 환자들의 비율(만성 특발성 변비)

신체기관계/이상사례1	위약 (N = 316), %	이 약 24mcg 1일 2회 투여 (N = 1113), %
위장관 질환 구역	3	29

설사	1	12
복통	3	8
복부 팽만	2	6
고창	2	6
구토	0	3
묽은 변	0	3
복부 불쾌감2	1	3
소화불량	< 1	2
구갈	< 1	1
신경계 질환		
두통	5	11
어지럼증	1	3
전신 질환 및 투여 부위 증상		
부종	< 1	3
피로	1	2
흉부 불쾌감/통증	0	2
호흡기, 흉부 및 종격 질환		
호흡곤란	0	2

1) 치료와 관련된 반응들만을 포함한다(연구자의 판단상, 관련 가능성이 있음(possibly related), 상당히 관련성 있음(probably related) 또는 관련성이 명백함(definitely related)).2) 이 용어는 “복부 압통,” “복부경직,” “위장 불쾌감,” “위부 불쾌감” 및 “복부 불쾌감” 등을 포함한 것이다.”

구역: 이 약을 투여 받은 환자들의 약 29%가 구역을 경험했으며, 환자들의 4%는 중증 구역을 나타냈으며 환자들의 9%는 구역으로 인해 치료를 중단했다. 이 약 투여와 관련된 구역의 발생률은 남성과 노인 환자에서 더 낮게 나타났다(각각 8%, 19%). 임상시험에서 구역으로 인해 입원한 환자는 없었다.

설사: 이 약을 투여 받은 환자들의 약 12%가 설사를 경험했으며, 환자들의 2%는 중증 설사를 경험했고, 환자들의 2%는 설사로 인해 치료를 중단했다.

전해질: 임상시험에서 전해질 불균형의 중대한 이상사례는 보고되지 않았으며, 이 약을 복용하는 환자들에게서 혈청 전해질 수치상에 임상적으로 유의한 어떠한 변화도 발견되지 않았다.

1%미만의 흔하지 않게 보고된 약물이상반응: 다음의 약물이상반응이 이 약을 복용하는 환자들의 1% 미만에서 발생했으며, 최소 두 명의 환자들에서 발생했고, 위약을

복용하는 환자들 보다 이 약을 복용하는 환자들에서 더 자주 발생했다:
변실금, 근육경련, 변절박, 잦은 장운동, 다한증, 인후두 통증, 장기능 장애, 불안, 식은땀, 변비, 기침, 미각이상, 트림, 인플루엔자, 관절 종창, 근육통, 통증, 실신, 진전, 식욕감퇴.

마약성 진통제(opioid) 유발성 변비
유효성 및 장기 임상시험에서 약물이상반응: 아래 기술한 자료는 12개월까지의 마약성 진통제 유발성 변비 환자 860명에서 이 약 24mcg 1일 2회의 노출과 12개월까지의 위약을 1일 2회 투여 받은 환자 632명을 반영한다.
총 모집단(N = 1492)은 평균 연령이 50세(범위: 20-89세)이었고, 여성 63%, 백인 83%, 아프리카계 미국인 14%, 아메리칸 인디언/알라스카 원주민 1%, 아시아인 1%, 히스패닉 인종 5%, 노인(65세 이상)이 9%이었다. 4%이상 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 구역과 설사였다. 표 2는 이 약 24 mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들의 최소 1%에서 발생했으며 위약보다 시험약에서 더 자주 발생한 약물이상반응을 나타낸다.
표 2: 약물이상반응이 나타난 환자들의 비율(마약성 진통제 유발성 변비 연구)

신체기관계/이상사례1	위약 (N = 632), %	이 약 24mcg 1일 2회 투여 (N = 860), %
위장 질환		
구역	5	11
설사	2	8
복통	1	4
고창	3	4
복부 팽만	2	3
구토	2	3
복부 불쾌감2	1	1
신경계 질환		
두통	1	2
전신 질환 및 투여 부위 증상		
말초 부종	< 1	1

1) 치료와 관련된 반응들만을 포함한다(연구자의 판단상, 관련 가능성이 있음(possibly related), 상당히 관련성 있음(probably related) 또는 관련성이 명백함(definitely related)).
2) 이 용어는 “복부 압통,” “복부경직,” “위장 불쾌감,” “위부 불쾌감” 및 “복부 불쾌감” 등을 포함한 것이다.

구역: 이 약을 투여 받은 환자들의 약 11%가 구역을 경험했으며, 환자들의 1%는 중증 구역을 경험했고 환자들의 2%는 구역으로 인해 치료를 중단했다.

설사: 이 약을 1일 2회 투여 받은 환자들의 약 8%가 설사를 경험했으며, 환자들의 2%는 중증 설사를 경험했고 환자들의 1%는 설사로 인해 치료를 중단했다.

1%미만의 흔하지 않게 보고된 약물이상반응: 약물이상반응이 임상시험에서 이 약을 복용하는 환자들의 1% 미만에서 발생했으며, 최소 두 명의 환자들에게서 발생하였고, 위약을 투여 받은 환자들보다 시험약을 투여 받은 환자들에게서 보다 자주 발생했다: 변실금, 혈중 칼륨 감소.

2) 시판 후 조사

다음의 추가 이상사례는 이 약의 허가 후 사용 중에 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정 규모의 환자집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 그 빈도를 반드시 신뢰성 있게 추정 가능한 것은 아니며 또는 약물 노출과 반드시 인과관계가 있는 것은 아니다.

이 약의 사용으로 발생한 이상사례의 자발적 보고는 다음을 포함한다: 실신 및/또는 저혈압, 허혈성 대장염, 과민반응/알레르기 형태의 반응(발진, 종창 및 목구멍긴장을 포함), 권태감, 빈맥, 근육경련 또는 근육연축 및 무력증.

3) 국내 임상 시험에서의 안전성 결과

만성 특발성 변비환자를 대상으로 한 국내 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 46.9%(38/81명)에서 이상반응이 보고되었으며, 그 중 35.8%(29/81명)에서 약물이상반응이 보고되었다. 4%이상 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 구역, 설사, 소화불량이었다. 이 시험 기간 동안 사망이나 중대한 이상사례(SAE)은 보고되지 않았다. 이상사례는 위약 치료군 시험대상자 2명(2.7%) 및 이 약 치료군 시험대상자 8명(9.9%)의 투약 중단으로 이어졌다.

이 시험 기간 동안 발생된 약물이상반응은 표 3에 요약되어 있으며, 이 약 24 mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들의 최소 1%에서 발생했으며 위약보다 시험약에서 더 자주 발생한 약물이상반응을 나타낸다.

표 3: 약물이상반응이 나타난 환자들의 비율

신체기관계/이상사례1	위약(N=74)	이 약 24ug 1일 2회 투여(N=81)
혈액 및 림프계		
호산구 증가증	0	1
호중구 감소증	0	1

위장 질환		
구역	4	24
소화불량	4	6
설사	1	6
구토	0	4
복통	1	3
복부 불편감	1	1
복부 팽만감	1	1
상복부 통증	0	1
잦은 장운동	0	1
실험실 검사 이상		
백혈구수 증가	0	1
호중구수 감소	0	1
대사 및 영양계		
식욕 감퇴	0	2
신경계 질환		
어지럼증	1	4
두통	0	4
호흡기, 흉부 및 종격 질환		
호흡곤란	0	1

4. 일반적 주의

1) 구역

이 약을 복용하는 환자들은 구역을 경험할 수 있다. 이 약과 음식물을 함께 복용하면 구역의 증상을 완화시킬 수 있다.

2) 설사

중증의 설사가 있는 환자들은 이 약의 복용을 피해야 한다. 환자들은 치료기간 중에 설사의 잠재적인 발생에 대해 인지해야 한다. 중증의 설사가 발생할 경우, 이 약의 복용을 중단하고 전문 의료인에게 연락하도록 환자들에게 알린다.

3) 실신 및 저혈압

실신 및 저혈압이 시판 후 조사에서 보고되었으며, 이들 이상사례 중 몇 건은 입원을 초래하였다. 대부분의 사례는 24 mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들에게서 발생했으며 일부는 이 약의 최초 투여 또는 그 다음 투여 후 1시간 이내에 발생했다. 몇몇 환자들은 이상반응이 진행되기 전에 설사나 구토가 동시에 나타났다. 실신 및 저혈압은 대체로 이 약을 중단한 후에 또는 다음 투여 전에 사라졌으나, 이후의 투여를

통해 재발이 보고되었다. 몇몇 사례는 혈압을 강하시키는 약물과의 병용으로 인해 실신 또는 저혈압 발생의 위험을 증가시킬 수 있음을 보고하였다. 환자들은 치료기간 중에 실신 및 저혈압의 위험뿐만 아니라, 여타 이상사례가 설사 또는 구토와 같은 이러한 위험을 증가시킬 수 있음을 인지해야 한다.

4) 호흡곤란

임상시험에서, 호흡곤란은 이 약으로 치료 받은 만성 특발성 변비, 마약성 진통제 유발성 변비, 변비형 과민성대장증후군 환자집단의 각각 3%, 1% 및 1% 미만까지 보고된 반면, 위약으로 치료 받은 환자들의 0%, 1% 및 1% 미만으로 보고되었다. 이 약 24 mcg을 1일 2회 투여한 뒤 호흡곤란에 대한 시판 후 보고가 있었다. 일부 환자들은 호흡곤란으로 인해 치료를 중단했다. 이러한 이상사례들은 일반적으로 가슴 긴장감 및 호흡 곤란으로 기술되었으며, 대체로 최초 투여 후 30-60분 이내에 급성 발현을 보인다. 이러한 증상들은 대개 해당 용량 복용 후 몇 시간 이내에 사라지지만, 지속적인 용량 복용 시 자주 재발하였음이 보고되었다. 호흡곤란이 발생할 경우 전문의료인에게 연락하도록 환자들에게 알린다.

5) 장폐색

물리적 위장관 폐색을 나타내는 증상이 있는 환자들의 경우, 이 약으로 치료를 시작하기 앞서 폐색이 없음을 확인하기 위해 철저한 검사를 실시한다.

6) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 이 약의 영향은 알려져 있지 않다.

5. 상호작용

이 약을 사용한 생체 내 약물 상호작용 시험이 실시된 바 없다.

디페닐헵탄 오피오이드와의 상호작용 잠재성(예: 메타돈): 비임상 시험은 디페닐헵탄 화학물질 분류군(예: 메타돈)인 오피오이드가 위장관에서 이 약에 의해 ClC-2의 활성화를 용량 의존적으로 감소시킴을 확인했다. 디페닐헵탄 오피오이드를 사용하는 환자들에서 이 약의 유효성에 용량 의존적 감소 가능성이 있다.

6. 임부, 수유부, 소아에 대한 투여

임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자에게는 투여하지 말 것.

수유부

수유중인 여성은 이 약 투여 중에는 수유를 피할 것.

소아

만 18세 미만의 소아 환자들에게 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

7. 과량투여시의 처치

이 약 사용 시 과다투여에 대한 두 건의 확인된 보고가 있었다. 168-192mcg을 투여

받은 환자에서 구토, 설사 및 위 통증이 보고되었다. 36mcg을 투여받은 환자에서 과량투여 당일 설사 및 관절 손상이 보고되었다.
또한, 1상 심장 재분극 시험에서, (최고 권장 용량의 6배로) 이 약을 단회 경구 투여로 144 mcg를 투여 받은 건강한 지원자 51명 중 38명은 시험약과 최소한의 관련 가능성이 있는 이상사례를 나타냈다. 이들 지원자들의 최소 1%에서 발생한 이상사례는 다음과 같았다:
구역(45%), 설사(35%), 구토(27%), 어지럼증(14%), 두통(12%), 복통(8%), 홍조/열감(flushing/hot flash)(8%), 구역질(욕지기)(8%), 호흡곤란(4%), 창백함(4%), 위부 불쾌감(4%), 식욕부진(2%), 무력증(2%), 흉부 불쾌감(2%), 구갈(2%), 다한증(2%) 및 실신(2%).

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
2) 빛과 극한 온도를 피해 보관하여야 한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

9. 전문가를 위한 정보
1) 작용 기전
루비프로스톤은 혈청에서 나트륨과 칼륨 농도를 변화시키지 않고 염화물이 풍부한 장액 분비를 촉진하는 국소 작용하는 염화물 채널 활성제(chloride channel activator)이다. 루비프로스톤은 장의 끝에 있는 막(apical membrane)의 정상적인 구성성분인 CIC-2를 단백질키나아제 A와 무관하게 특이적으로 활성화시켜 작용하는 것이다.
장액 분비를 증가시킴으로써, 루비프로스톤은 장에서 운동성을 증가시키고 이에 따라 배변을 용이하게 하고 만성 특발성 변비와 관련된 증상을 완화시킨다. 인간 세포주를 대상으로 실시한 패치 클램프(patch clamp) 세포 연구는 루비프로스톤과 그 대사체의 유익한 생물학적 활성의 대부분이 위장 상피의 말단(내강) 부분에서만 관찰된다는 것을 확인했다.
루비프로스톤은 장의 상피세포에서 말단 CIC-2 채널의 활성화를 통해 분비촉진 신경세포 흥분성의 억제에 기인하는 마약성진통제의 항분비 작용을 우회한다.
루비프로스톤에 의한 CIC-2의 활성화는, 허혈성 장에 대한 생체외 시험에서 결합성 단백질 복합체(tight junction protein complexes)의 복구를 통해 점막 기능의 회복을 촉진하고 장 투과성을 감소시키는 것으로도 확인되었다.
2) 약동학적 특성
루비프로스톤은 경구 투여 후 낮은 전신 이용률을 나타내며 혈장에서 루비프로스톤의 농도는 정량한계 (10 pg/mL) 미만이다. 따라서, 곡선하면적(AUC), 최대 농도

(Cmax) 및 반감기(t½) 등과 같은 표준 약동학적 파라미터는 신뢰성 있게 계산될 수 없다. 그러나, M3(루비프로스톤의 측정 가능한 유일한 활성 대사체) 의 약동학적 파라미터의 특성이 규정되었다. 루비프로스톤의 경구 투여 후 성별은 M3의 약물동태에 어떠한 영향도 끼치지 않았다.

(1)흡수

루비프로스톤은 경구 투여 후 낮은 전신 이용률을 나타내므로 혈장에서 루비프로스톤의 농도는 정량한계(10 pg/mL) 미만이다. 루비프로스톤 24 mcg 으로 단회 경구 투여 후, M3의 최고 혈장 농도는 약 1.10시간에 나타났다. Cmax는 41.5 pg/mL이었고 평균 AUC0-t는 57.1 pg・hr/mL였다. M3의 AUC0-t는 루비프로스톤의 24mcg 및 144mcg 단회 투여 후 용량 비례적으로 증가한다.

(2)분포

시험관내 단백질 결합 연구는 루비프로스톤이 혈장 결합 단백질과 약 94% 결합된다는 것을 나타냈다.

(3)대사

루비프로스톤이 15-position reduction, α-chain β-oxidation 및 ω-chain ω-oxidation 등에 의해 신속하고 광범위하게 대사된다. in vitro 시험에서 간 cytochrome P450 시스템에 의해 중재되지 않고 오히려 보편적으로 발현된 카르보닐 환원효소에 의해 중재되는 것으로 나타난다. 인간과 동물 모두에서 발견된 루비프로스톤의 대사체인 M3는 α-hydroxy 및 β-hydroxy epimers로 이루어진 15-hydroxy moiety 에서 카르보닐기의 환원을 통해 형성된다. M3는 방사능 표지된 루비프로스톤 용량의 10% 미만을 형성한다. 여러 동물 연구 결과는 루비프로스톤의 대사가 위와 공장에서 신속하게 이루어 지며, 대부분 전신 흡수되지 않을 것임을 보여주었다.

(4)배설

루비프로스톤은 혈장에서 확인될 수 없었으나, M3는 t½가 0.9 ~ 1.4 시간이다. 3H로 표지된 루비프로스톤 72 mcg를 단회 경구 투여 후, 투여된 총 방사능의 60%는 24시간 내에 소변에서 회수되었고 투여된 총 방사능의 30%는 168시간까지 대변에서 회수되었다. 루비프로스톤과 M3은 인간의 대변에서는 미량으로만 확인된다.

(5)식이영향

음식물이 루비프로스톤 흡수, 대사 및 배설에 끼치는 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 3H로 표지된 72 mcg의 단회 투여로 한 시험이 실시되었다. 총 방사능의 약동학적 파라미터에 의하면, 고지방 식이와 함께 루비프로스톤을 투여했을 때 AUC0-∞는 변화가 없었던 반면 Cmax는 55%까지 감소한 것을 보여주었다. 루비프로스톤의 약물동태에 대한 이러한 음식물 효과의 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러나, 루비프로스톤은 다수의 임상시험에서 음식물과 물과 함께 투여되었다.

(6)특수 시험군에서 약물동태

신장애

34-47세의 시험대상자 16명(혈액투석이 요구되는 중증 신장애 시험대상자 8명[크레아티닌 청소율(CrCl) < 20 mL/min]과 신기능이 정상인 대조군 시험대상자 8명[CrCl > 80 mL/min])은 이 약 24 mcg를 단회 경구 투여 받았다. 투여 후, 루비프로스톤 혈장 농도는 정량한계(10 pg/mL) 미만이었다. M3의 혈장 농도는 이 약을 사용한 이전의 임상 경험에서 노출범위 내에 있었다.

간장애

38-78세의 시험대상자 25명(9명은 중증 간장애[Child-Pugh C등급], 8명은 중등증 장애[Child-Pugh B등급], 그리고 8명은 간기능이 정상임)은 공복 조건에서 이 약 12 mcg 또는 24 mcg를 투여 받았다. 투여 후, 루비프로스톤 혈장 농도는 시험대상자 2명을 제외하고 정량한계(10 pg/mL) 미만이었다. 중등증 및 중증 장애가 있는 시험대상자들에게서, 활성 루비프로스톤 대사체 M3의 Cmax 및 AUC0-t은 표 5에 제시된 것과 같이 증가되었다.

표 5: 이 약 투여 후 간기능이 정상이거나 손상된 시험대상자들에게서 대사체 M3의 약동학적 파라미터

간기능 상태	평균 (SD) AUC_{0-t} (pg・hr/mL)	변화율 (%) vs. 정상	평균 (SD) C_{max} (pg/mL)	변화율 (%) vs. 정상
정상(n=8)	39.6 (18.7)	n.a.	37.5 (15.9)	n.a.
Child-Pugh B등급 (n=8)	119 (104)	+119	70.9 (43.5)	+66
Child-Pugh C등급 (n=8)	234 (61.6)	+521	114 (59.4)	+183

이러한 결과에 의하면, M3의 증가된 노출률과 간장애의 중증도 간에 상관관계가 있다.

(7) 상호작용

시험관내 인간 마이크로좀 연구의 결과를 근거로, 약동학적 약물 상호작용 가능성이 낮다. 인간의 간 마이크로좀을 사용한 시험관내 연구에 의하면, cytochrome P450 동종효소는 이 약의 대사에 관여하지 않는다. 추가 시험관내 시험에 의하면, 마이크로좀 카르보닐 환원효소는 대사체 M3까지 이 약의 광범위한 생체내변화에 관여할 수 있다. 뿐만 아니라, 인간의 간 마이크로좀을 대상으로 실시한 시험관내 연구 결과, 이 약은 cytochrome P450 동형단백질인 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 또는 2E1을 억제하지 않으며, 인간 간세포의 일차 배양에 대한 시험관내 연구 결과, 이 약에 의한 cytochrome P450 동형단백질인 1A2, 2B6, 2C9 및 3A4의 유도를 나타내지 않는다. 입수된 정보에 기초하여, 임상적 유의성을 갖는 어떠한 단백질 결합-매개 약물 상호작용도 예상되지 않는다.

3) 임상 시험 자료

(1) 만성 특발성 변비:
여러 임상시험에서, 이 약은 만성 특발성 변비 또는 만성 변비(장기 질환에 기인한 변비는 제외함)가 있는 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. 이 약 24 mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 1주차 동안 그리고 나머지 시험 주간 동안 자발적 장운동의 보다 높은 빈도를 나타냈다. 이 약은 위약 대비 투여 후 최초 24시간 이내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들보다 이 약을 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급과 치료 효과뿐만 아니라 복부 팽만, 복부 불쾌감, 대변 굳기 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 이 약 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다. 이 약으로 치료 후, 이 약의 사용중단은 반동(rebound) 효과로 이어지지 않았다.

(2) 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비
여러 임상시험에서, 이 약은 비암성 통증을 가진 마약성 진통제 유발 변비 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. “전반적 반응자” (자료가 입수된 전체 치료 주간 동안 베이스라인 대비 ≥1 SBM 개선 그리고 치료 12주 중 최소 9주간 ≥3 SBMs/week을 갖는 것으로 정의됨)로 간주된 이 약으로 치료 받은 환자들의 비율은 위약으로 치료 받은 환자들의 비율보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 12주간 이 약 24mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 8주째 자발적 장운동의 더 높은 빈도 또는 전체 치료기간에 걸쳐 자발적 장운동의 보다 높은 전체 빈도를 나타냈다. 이 약은 위약과 비교할 때 투여 후 최초 4, 8, 12, 24 및 48시간 내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 최초 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들 보다 이 약을 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급뿐만 아니라, 복부 팽만, 대변 굳기, 복통 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 이 약 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다.

4) 비임상 자료
(1) 발암성
두 건의 2년 경구 위관투여 발암성 시험(한 건은 Crl:B6C3F1 마우스를 대상으로 하고, 한 건은 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 함)이 루비프로스톤을 사용하여 실시되었다. 마우스를 대상으로 실시한 2년간의 발암성 시험에서, 25, 75, 200 및 500 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 각각 최고 권장 인체 용량의 2, 6, 17, 42배) 등의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 마우스 발암성 시험에서, 종양 발생률의 현저한

증가는 없었다. 2년간 실시된 랫트 발암성 시험에서, 20, 100, 400 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3, 17, 68배)의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 400 mcg/kg/day 용량으로 수컷 랫트에서 고환의 양성 간질세포선종의 발생률에 현저한 증가가 확인되었다. 암컷 랫트에서는, 루비프로스톤을 사용한 치료로 400 mcg/kg/day 용량으로 간세포선종이 유발되었다.

(2) 변이원성

시험관내 Ames 복귀돌연변이시험, 시험관내 마우스 림프종 (L5178Y TK+/－) 전향돌연변이시험, 시험관내 중국 햄스터 폐(CHL/IU) 염색체이상시험 및 생체내 마우스 골수 소핵 검사 등에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(3) 생식 및 발달 독성

루비프로스톤은 최대 1000 mcg/kg/day의 경구 투여 시, 수컷과 암컷 랫트의 수태 능력과 생식 기능에 어떠한 영향도 끼치지 않았다. 그러나, 착상 부위 및 살아 있는 배자 수는 대조군과 비교하여 1000 mcg/kg/day 용량에서 랫트에서 현저히 감소했다. 1000 mcg/kg/day 용량군에서 죽은 또는 재흡수된 배자수는 대조군보다 더 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 랫트에서 1000 mcg/kg/day 용량은 체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량인 48 mcg/day의 약 169배이다.

임신한 랫트 및 토끼에서 기관형성기동안 루비프로스톤을 최대 2000mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 338배) 및 100mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 34배) 각각 투여하였다. 랫트에서 2000mcg/kg/day를 투여한 군에서 조기 재흡수 및 연조직 기형(situs inversus, cleft palate)이 증가하였으며, 이러한 영향은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다. 기관형성 중에 루비프로스톤을 경구 투여 받은 토끼에서 어떠한 치료관련 발달 영향도 확인되지 않았다.

기니픽에서, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 40~53일째 투여된 1, 10 및 25 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 각각 약 0.2, 2, 6배)의 반복 투여 시 용량 의존적인 태자 소실을 유발했는데, 이러한 소실은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다.

원숭이의 경우, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 110~130일째 10~30 mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3~10배의 용량)으로 반복 투여되었다. 10mcg/kg 용량 군의 한 마리에서 태아소실이 보고되었으며, 이 종에서 과거 대조군 범위(normal historical rates)내였다. 원숭이에서 약물과 관련한 바람직하지 않은 영향은 보이지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 루비프로스톤

○ 등록번호 : 수108-9-ND

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Sucampo Pharma, LLC(Sanda Plant) / 4-1 Technopark, Sanda, Hyogo, Japan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목

○ **(위해성 관리계획)** 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 중앙약사심의위원회 회의 개최(소화계약품과-1060(2019.4.3.))

- 안건 : 과민성 장 증후군 치료제의 유효성에 대한 자문 - 회의결과 : 변비형 과민성 장 증후군 치료제의 유효성 인정되지 않음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2018.01.04.	2018.01.04.	2018.01.04.	2018.01.04.	2018.01.04.
1차보완 요청일자	2018.04.24.	2018.04.06.	2018.04.06.	2018.03.26.	2018.04.19.
1차보완 접수일자	2018.12.03.	2018.12.03.	2018.12.03.	2018.07.27.	2018.12.03.
2차보완 요청일자	2019.01.17.	2019.01.15.	2019.01.15.	-	-
2차보완 접수일자	2019.01.28.	2019.01.29.	2019.01.29.	-	-
최종처리 일자	2019.05.17.	2019.05.03.	2019.05.03.	2018.11.21.	2019.01.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
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
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 루비프로스톤은 혈청에서 나트륨과 칼륨 농도를 변화시키지 않고 염화물이 풍부한 장액 분비를 촉진하는 국소 작용하는 염화물 채널 활성제(chloride channel activator)이다. 장액 분비를 증가시킴으로써, 루비프로스톤은 장에서 운동성을 증가시키고 이에 따라 배변을 용이하게 하고 만성 특발성 변비와 관련된 증상을 완화시킨다.

비임상

- (유전독성) 시험관내 Ames 복귀돌연변이시험, 시험관내 마우스 림프종 (L5178Y TK+/－) 전향돌연변이시험, 시험관내 중국 햄스터 폐(CHL/IU) 염색체이상시험 및 생체내 마우스 골수 소핵 검사 등에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- (발암성) 두 건의 2년 경구 위관투여 발암성 시험(한 건은 Crl:B6C3F1 마우스를 대상으로 하고, 한 건은 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 함)이 루비프로스톤을 사용하여 실시되었다. 마우스를 대상으로 실시한 2년간의 발암성 시험에서, 25, 75, 200 및 500 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 각각 최고 권장 인체 용량의 2, 6, 17, 42배) 등의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 마우스 발암성 시험에서, 종양 발생률의 현저한 증가는 없었다. 2년간 실시된 랫트 발암성 시험에서, 20, 100, 400 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3, 17, 68배)의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 400 mcg/kg/day 용량으로 수컷 랫트에서 고환의 양성 간질세포선종의 발생률에 현저한 증가가 확인되었다. 암컷 랫트에서는, 루비프로스톤을 사용한 치료로 400 mcg/kg/day 용량으로 간세포선종이 유발되었다.
- (생식 및 발달 독성) 루비프로스톤은 최대 1000 mcg/kg/day의 경구 투여 시, 수컷과 암컷 랫트의 수태 능력과 생식 기능에 어떠한 영향도 끼치지 않았다. 그러나, 착상 부위 및 살아 있는 배자 수는 대조군과 비교하여 1000 mcg/kg/day 용량에서 랫트에서 현저히 감소했다. 1000 mcg/kg/day 용량군에서 죽은 또는 재흡수된 배자수는 대조군보다 더 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 랫트에서 1000 mcg/kg/day 용량은 체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량인 48 mcg/day의 약 169배이다.

  임신한 랫트 및 토끼에서 기관형성기동안 루비프로스톤을 최대 2000mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 338배) 및 100mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 34배) 각각 투여하였다. 랫트에서 2000mcg/kg/day를 투여한 군에서 조기 재흡수 및 연조직 기형(situs inversus, cleft palate)이 증가하였으며, 이러한 영향은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다. 기관형성 중에 루비프로스톤을 경구 투여 받은 토끼에서 어떠한 치료관련 발달 영향도 확인되지 않았다.

  - 기니픽에서, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 40~53일째 투여된 1, 10 및 25 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 각각 약 0.2, 2, 6배)의 반복 투여 시 용량 의존적인 태자 소실을 유발했는데, 이러한 소실은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다.
  - 원숭이의 경우, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 110~130일째 10~30 mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3~10배의 용량)으로 반복 투여되었다. 10mcg/kg 용량 군의 한 마리에서 태아소실이 보고되었으며, 이 종에서 과거 대조군 범위(normal historical rates)내였다. 원숭이에서 약물과 관련한 바람직하지 않은 영향은 보이지 않았다.

약동학적 특성

- 루비프로스톤은 경구 투여 후 낮은 전신 이용률을 나타내므로 혈장에서 루비프로스톤의 농도는 정량한계(10 pg/mL) 미만이다. 루비프로스톤 24 mcg 으로 단회 경구 투여 후, M3의 최고 혈장 농도는 약 1.10시간에 나타났다. C_{max}는 41.5 pg/mL이었고 평균 AUC_{0-t}는 57.1 pg·hr/mL였다. M3의 AUC_{0-t}는 루비프로스톤의 24mcg 및 144mcg 단회 투여 후 용량 비례적으로 증가한다. 시험관내 단백질 결합 연구는 루비프로스톤이 혈장 결합 단백질과 약 94% 결합된다는 것을 나타냈다.

  루비프로스톤이 15-position reduction, α-chain β-oxidation 및 ω-chain ω-oxidation 등에 의해 신속하고 광범위하게 대사된다. in vitro 시험에서 간 cytochrome P450 시스템에 의해 중재되지 않고 오히려 보편적으로 발현된 카

르보닐 환원효소에 의해 중재되는 것으로 나타난다. 인간과 동물 모두에서 발견된 루비프로스톤의 대사체인 M3는 α-hydroxy 및 β-hydroxy epimers로 이루어진 15-hydroxy moiety 에서 카르보닐기의 환원을 통해 형성된다. M3는 방사능 표지된 루비프로스톤 용량의 10% 미만을 형성한다. 여러 동물 연구 결과는 루비프로스톤의 대사가 위와 공장에서 신속하게 이루어 지며, 대부분 전신 흡수되지 않을 것임을 보여주었다.

루비프로스톤은 혈장에서 확인될 수 없었으나, M3는 $t_{\frac{1}{2}}$가 0.9 ~ 1.4 시간이다. 3H로 표지된 루비프로스톤 72 mcg를 단회 경구 투여 후, 투여된 총 방사능의 60%는 24시간 내에 소변에서 회수되었고 투여된 총 방사능의 30%는 168시간까지 대변에서 회수되었다. 루비프로스톤과 M3은 인간의 대변에서는 미량으로만 확인된다.

특수환자군(간장애 및 신장애)

- (신장애) 16명의 시험대상자(혈액투석이 요구되는 중증 신장애 시험대상자 8명[크레아티닌 청소율(CrCl) < 20 mL/min]과 신기능이 정상인 대조군 시험대상자 8명[CrCl > 80 mL/min])가 루비프로스톤 24 mcg를 단회 경구 투여 받았다. 투여 후, 루비프로스톤 혈장 농도는 정량한계(10 pg/mL) 미만이었다. M3의 혈장 농도는 루비프로스톤을 사용한 이전의 임상 경험에서 노출범위 내에 있었다.
- (간장애) 25명의 시험대상자(9명은 중증 간장애[Child-Pugh C등급], 8명은 중등증 장애[Child-Pugh B등급], 그리고 8명은 간기능이 정상임)가 공복 조건에서 루비프로스톤 12 mcg 또는 24 mcg를 투여 받았다. 투여 후, 루비프로스톤 혈장 농도는 시험대상자 2명을 제외하고 정량한계(10 pg/mL) 미만이었다. 중등증 및 중증 장애가 있는 시험대상자들에게서, 활성 루비프로스톤 대사체 M3의 C_{max} 및 AUC_{0-t}은 증가되었다.

만성 특발성 변비:

- 여러 임상시험에서, 아미티자는 만성 특발성 변비 또는 만성 변비(장기 질환에 기인한 변비는 제외함)가 있는 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. 아미티자 24 mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 1주차 동안 그리고 나머지 시험 주간 동안 자발적 장운동의 보다 높은 빈도를 나타냈다. 아미티자는 위약 대비 투여 후 최초 24시간 이내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들보다 아미티자를 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급과 치료 효과뿐만 아니라 복부 팽만, 복부 불쾌감, 대변 굳기 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 아미티자 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다. 아미티자로 치료 후, 아미티자의 사용중단은 반동(rebound) 효과로 이어지지 않았다.

마약성 진통제(opioid) 유발성 변비:

- 여러 임상시험에서, 아미티자는 비암성 통증을 가진 마약성 진통제 유발 변비 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. “전반적 반응자” (자료가 입수된 전체 치료 주간 동안 베이스라인 대비 ≥1 SBM 개선 그리고 치료 12주 중 최소 9주간 ≥3 SBMs/week을 갖는 것으로 정의됨)로 간주된 아미티자로 치료 받은 환자들의 비율은 위약으로 치료 받은 환자들의 비율보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 12주간 아미티자 24mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 8주째 자발적 장운동의 더 높은 빈도 또는 전체 치료기간에 걸쳐 자발적 장운동의 보다 높은 전체 빈도를 나타냈다. 아미티자는 위약과 비교할 때 투여 후 최초 4, 8, 12, 24 및 48시간 내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 최초 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들 보다 아미티자를 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급뿐만 아니라, 복부 팽만, 대변 굳기, 복통 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 아미티자 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다.

과민성 장 증후군:

- 변비형 과민성 장 증후군 3상 임상시험에서 루비프로스톤이 위약 대비 우월성을 입증하였으나, 임상시험에서 사용된 일차평가변수 및 효과차이 등을 종합적으로 고려할 때, 루비프로스톤의 변비형 과민성 장 증후군에 대한 유효성에 대하여 중앙약사심의위원회의 부의하였음

- 중앙약사심의위원회 회의결과(2019.04.09.) 동 품목의 변비형 과민성 장 증후군 치료제에 대한 유효성 인정되지 않음

※ 중앙약사심의위원회 개최 : 소화계약품과-1060(2019.4.3.)

- 안건 : 과민성 장 증후군 치료제의 유효성에 대한 자문

- 회의결과 : 변비형 과민성 장 증후군 치료제의 유효성 인정되지 않음

- 신청 허가사항 중 임부에 관한 투여 : 임부에서 이 약 사용시 안전성에 대한 자료가 제한적이며, 기니픽등 비임상시험결과 및 임부에 대한 임상자료 및 시판후 보고등 등을 종합적으로 고려할 때, 임부에서 이 약을 투여하지 않도록 설정이 필요함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

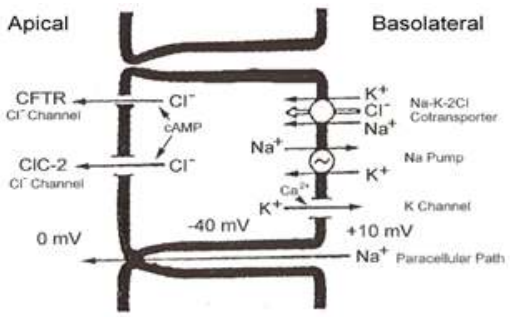
1.1. 제품정보

이 항목에서는 다음을 포함한다.

- 제품명 : 루비프로스톤(Lubiprostone)(RU-0211. SPI-0211)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 염화물 채널 활성제(chloride channel activator, ClC-2)
- 약리작용 기전 : 루비프로스톤은 혈청에서 나트륨과 칼륨 농도를 변화시키지 않고 염화물이 풍부한 장액 분비를 촉진하는 국소 작용하는 염화물 채널 활성제(chloride channel activator)이다. 루비프로스톤은 장의 끝에 있는 막(apical membrane)의 정상적인 구성성분인 CIC-2를 단백질키나아제 A와 무관하게 특이적으로 활성화시켜 작용하는 것이다.

- 장액 분비를 증가시킴으로써, 루비프로스톤은 장에서 운동성을 증가시키고 이에 따라 배변을 용이하게 하고 만성 특발성 변비와 관련된 증상을 완화시킨다. 인간 세포주를 대상으로 실시한 패치 클램프(patch clamp) 세포 연구는 루비프로스톤과 그 대사체의 유익한 생물학적 활성의 대부분이 위장 상피의 말단(내강) 부분에서만 관찰된다는 것을 확인했다.
- 루비프로스톤은 장의 상피세포에서 말단 CIC-2 채널의 활성화를 통해 분비촉진 신경세포 흥분성의 억제에 기인하는 마약성진통제의 항분비 작용을 우회한다.
- 루비프로스톤에 의한 CIC-2의 활성화는, 허혈성 장에 대한 생체외 시험에서 결합성 단백질 복합체(tight junction protein complexes)의 복구를 통해 점막 기능의 회복을 촉진하고 장 투과성을 감소시키는 것으로도 확인되었다.

Figure 2.6.2.2-1 Schematic Model of Chloride Transport in Intestinal Epithelial Cells



NOTE: Adapted from Pilewski and Frizzell, 1999

1.2. 기원 및 개발경위

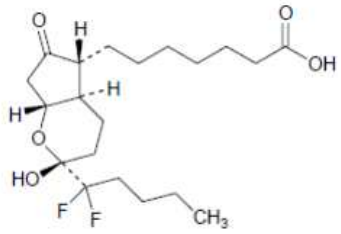
- 루비프로스톤(Lubiprostone)((RU-0211 및 SPI-0211) 은 프로스톤(prostone)으로 특히 2-형 염화물 채널(CIC-2)을 활성화하여 작용하는데, 이 채널은 인간 장 세포의 정단막(apical membrane)의 정상 요소이다. 루비프로스톤은 혈청에서 전해질 농도를 변화시키지 않고 장내강(lumen of the intestine)으로 염화물이 풍부한 장액 분비를 자극하기 위해 단백질키나아제 A와 독립적으로 작용한다. 루비프로스톤은 장액 분비를 증가시킴으로써 배변을 용이하게 한다. 인간 세포주에 대한 패치 클램프(Patch-clamp) 시험 결과, 루비프로스톤과 그 대사산물의 유익한 생물학적 활성의 대부분이 위장 상피의 정단(내강) 부분에서만 확인되었다. 따라서, 루비프로스톤과 유일하게 측정 가능한 그 활성 대사산물인 M3의 전신 흡수가 약리학적 활성에 요구되지 않는다. 뿐만 아니라, ClC-2는 융점막 복합체(tight junction complexes)의 복원과 체내 방어 기능 회복에 중요한 역할을 한다. 루비프로스톤은 이러한 융점막의 복원을 통해 장 및 결장의 생체 외 시험에서 점막 방어 기능의 회복을 자극하는 것으로 나타났다.

- 변비는 배변 횟수가 적거나, 대변 배출이 어려운 경우를 뜻한다. 만성 특발성 변비(CIC)는 오랜 기간에 걸쳐 변비가 있고 인과성이 알려지지 않은 증상을 말한다. 이와 유사하게, 마약성 진통제 유발성 변비(OIC)는 일련의 고질적인 위장 반응들 중 하나로, 여기에는 딱딱한 변의 굳기(hard dry stools), 장 운동과 관련된 힘주기(straining) 및 배변 횟수가 적거나 불완전한 배변 등이 포함된다. 모르핀과 같은 마약성 진통제는 급성 및 만성 통증의 관리에 폭넓게 사용되며 중추신경계에서 수용체에 이들이 미치는 작용을 통해 통증을 효과적으로 경감시키지만, 장신경계(enteric nervous system)의 수용체에도 작용하여 장내 분비를 감소시키고 정상적인 장 기능을 억제시킨다. 약물 내성이 진통제 및 지속적인 사용을 통한 마약성 진통제의 다른(예: 진정) 효과로 진행될 수 있더라도, 마약성 진통제에 대한 제한된 약물내성만 진행된다. 변비를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-C)은 복부 불쾌감/통증이 배변 또는 배변습관의 변화와 관련이 있는 기능성 장질환으로 정의된다.
- CIC, OIC 및 IBS-C을 치료하는 한 가지 방법은 상피의 정단막에서 염화물 채널의 활성화를 통해 복강(abdominal lumen)으로 체액의 분비를 자극하는 것이다. 7건의 1상 시험, 3건의 2상 시험, 그리고 14건의 3상 시험(8건의 핵심 시험 및 6건의 장기 안전성 시험)을 포함하여, 제안된 적응증을 입증하도록 광범위한 여러 임상시험이 실시되었는데, CIC 적응증에 대한 1상 시험 중 2건, 2상 시험 1건, 핵심시험 1건 및 장기시험 1건 등이 일본에서 실시되었다.
- 최근, 신장애 또는 간장애가 있는 시험대상자들 뿐만 아니라, 만성 변비로 진단 받은 환자들을 대상으로 루비프로스톤에 대해 별도로 3건의 임상시험이 실시되었는데, 이를 통해 특수 시험대상자군에서 이 약에 관한 추가적인 안전성 정보를 제시했다. 루비프로스톤은 중쇄트리글리세라이드(medium-chain triglyceride)에 용해된 24 mcg 또는 8 mcg의 루비프로스톤을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐의 형태로 개발되었다. 미국에서는, 루비프로스톤 24 mcg BID가 CIC 치료를 위해 2006년 1월 허가되었으며, 2008년 4월 루비프로스톤 8 mcg BID가 IBS-C 치료를 위해 허가되었고, 2013년 4월 루비프로스톤 24 mcg BID가 OIC 치료를 위해 허가되었다. 이 처방제제는 아미티자(Amitiza)라는 상품명으로 미국에서 출시되었는데, 아미티자는 이 제제의 제안된 상품명이기도 하다.
- 루비프로스톤 24 mcg는 동일한 상품명으로 스위스에서 CIC와 OIC에 대해 각각 2009년과 2014년에 허가되었다. 2012년, 루비프로스톤 24 mcg BID은 CIC 치료를 위해 영국에서 허가를 받았으며 일본에서 만성 변비(기질성 질환[organic diseases]으로 인한 변비 제외)의 치료를 위해 승인되었다. 2015년 1월 29일 유럽연합의 8개 국가에서 찬성 의견으로 종결된 상호인증절차(Mutual Recognition Procedure) 및 CIC 적응증에 대한 국내 허가는 아일랜드, 벨기에, 룩셈부르크 및 네덜란드에서 획득되었다. CIC 치료를 위해 추가 임상시험이 Sucampo Pharmaceuticals의 한 자회사에 의해 실시되었다.
- CIC, OIC 및 IBS-C 등의 특성을 고려할 때, 치료의 유익성은 치료 또는 치료의 부족과 관련된 잠재적인 이상반응과 균형을 이루어야 한다. 루비프로스톤의 사용은 신속하고 지속적으로 변비를 해소하므로, 이 치료의 유익성은 최소한의 이상반응을 상회한다.
- 전반적으로, CIC, OIC 등에 대한 광범위한 임상시험 프로그램의 결과는 루비프로스톤의 유효성, 안전성 및 내약성에 대한 유의한 근거를 제시한다. 이러한 결과는 루비프로스톤의 새로운 작용기전과 결합되어, 이러한 질환들을 앓고 있는 환자들에게 유익하도록 현재의 치료 옵션에 대한 특별하고 유용한 처방제제를 치료 담당 의사들에게 제공할 것이다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	(−)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl]heptanoic acid	Lubiprostone	$C_{20}H_{32}F_2O_5$ (MW 390.46)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 루비프로스톤 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(이성질체))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약.시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타 (잔류용매)) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, -20 ℃이하에서 보관, 재시험기간 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃	stainless steel container, PTFE gasket	기준 내 적합
가속시험	20℃		기준 내 적합

- 장기 48개월 동안 기준 내 적합하여 재시험기간 인정 가능함.

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병, Alu-Alu 블리스터	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 48개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		랫드(SD) (M:F=5:5)	경구 (PEG400)	단회	0,30,60,120	Yes	SR99-049
		비글견 (M:F=2:2)	경구 (캡슐, MCT)	단회	0,20,40	Yes	SR99-050
반복투여 독성시험		B6C3F1 마우스	경구 (MCT)	13주	0, 0.01, 0.1, 1, 5	Yes	SR00-031
		랫드(SD)	경구 (PS80)	2주	0, 0.008, 0.04, 0.2, 1, 5	Yes	SR00-008
		랫드(SD)	경구	4주	0, 0.04, 0.2, 1	Yes	SR01-074
		랫드(SD)	경구	26주	0,0.16, 0.08, 0.4	Yes	SR01-072
		비글견	경구	2주	0.04,0.2,1	No	SR00-009
		비글견	경구	4주	0,0.01,0.07,0.5	Yes	SR01-075
		비글견	경구	39주	0,0.002,0.01,0.05	Yes	SR01-073
유전독성 시험	복귀돌연변이	Bacteria *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 E.coli WP2*uvrA*	In vitro	48h	Lubiprostone Main ~5000 μg/plate	Yes	SR99-046
					U-E231 ~ 5000 mcg/plate	Yes	SR02-031
					U-E232 ~5000 mcg/plate	Yes	SR02-032
	염색체 이상	Chinese hamster lun cells	In vitro	24-48 hours 6 hours (+/- S9)	Lubiprostone 12.5-200 mcg/mL 24 & 48 h 75-1200 mcg/mL 6 h (w/ and w/o S9)	Yes	B081241
				24-48 hours 6 hours (+/- S9)	U-E231 10-160 mcg/mL 24 h 5-80 mcg/mL 48 h 40.6-650 mcg/mL 6 h (w/ and w/o S9)	Yes	SR03-016
				24-48 hours 6 hours (+/- S9)	U-E232 10-160 mcg/mL 24 h 5-80 mcg/mL 48 h 40.6-650 mcg/mL 6 h (w/ and w/o S9)	Yes	SR03-015
		Mouse lymphoma	*In vitro*	24 hours 4 hours (+/- S9)	12.5-100 mcg/mL 200-700 mcg/mL	Yes	SR01-031
	소핵	CD-1 Mouse bone marrow erythrocytes	경구	2dose	0, 2, 4,8	Yes	SR99-048

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
생 식 · 발생 독성시험	Seg Ⅰ	랫드 (SD)	경구	Premating to GD 7	0, 0.04, **0.2**, 1	Yes	SR99-053
	Seg Ⅱ	랫드 (SD)	경구	GD 6-17	0, 0.016, **0.08**, 0.4, 2	No	SR01-061
		랫드 (SD)	경구	GD 6-17	0, 0.02, **0.2**, 2	Yes	SR01-062
		토끼 (NZW)	경구	GD 7-20	0, 0.003, 0.01, **0.03**, 0.1	No	SR02-026
		토끼 (NZW)	경구	GD 7-20	0, 0.01, **0.03**, 0.1	Yes	SR03-039
		Hartley guinea pig	경구	DG 40-53	0, 0.005, **0.020**, 0.04, 0.08	Yes	SR05-016
		Hartley guinea pig	경구	DG 40-53	0, 0.001, 0.01, 0.025	Yes	SR05-009
		Rhesus monkey	경구	GD 110-130	0, 0.01, **0.03**	Yes	SR05-001
	Seg Ⅲ	랫드 (SD)	경구	GD 6 to LD 20	0, 0.02, **0.2**, 1	Yes	SR02-010
발암성시험		B6C3F1 mouse	경구	2년	0.025, 0.075, 0.2, 0.5	Yes	SR05-008
		SD rat	경구	2년	0.02, 0.1, 0.4	Yes	SR05-007
기타 독성	항원성	Hartley guinea pig	Oral	5x/week for 3 weeks	0.002 or 0.02	Yes	SR00-011
			Subcutaneous	1x/week for 3 weeks	0.02	Yes	SR00-011
	기 타 면역독성	해당사항 없음					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 용량 범위 20 - 120 mg/kg (랫트와 개에서 단회투여) 및 0.003 - 5 mg/kg/day (마우스, 랫트, 및 개에서 반복투여)를 평가하였다. 동물들을 최대 2년 (마우스와 랫트) 또는 39주 (개) 동안 루비프로스톤에 노출시켰다. 이러한 모든 시험에서, 루비프로스톤은 모든 동물종에서 낮은 독성을 나타냈다. 루비프로스톤과 관련된 주요 임상적 징후로 설사 (마우스, 랫트, 및 개) 및 구토 (개; 다른 동물종은 먹이섭취량 감소를 나타냈고 임상시험에서 확인된 오심을 반영하는 것일 수 있다). 무른변 또는 설사가 마우스에서 0.1 mg/kg/day 이상 (13주), 랫트에서 1 mg/kg/day (4주), 및 개에서 0.002 mg/kg/day (39주)의 용량에서 관찰되었다. 고용량에서 (마우스에서 5 mg/kg/day 및 랫트에서 1 mg/kg/day), 활동감소 및 복부팽만이 이러한 징후와 관계가 있었다. 무른변, 설사, 및 구토 (오심)은 이 약의 약리학적 효과, 또는 국소 자극감과 관련이 있는 것으로 판단되며, 그에 따라 전신독성으로 간주되지 않았다.
- 전위 및 선위의 테두리 비후화가 13주 마우스 시험에서 확인되었다 (0.1 - 5 mg/kg/day. 그러나, 0.01 mg/kg/day로 치료받은 동물에서는 확인되지 않음); 현미경검사하에서, 부종 및 극세포증이 기술되었다. 랫트 시험에서, 선위 면적 증가 및 테두리 비후화 (수컷 at 0.016 mg/kg/day 이상 및 암컷 at 0.08 mg/kg/day 이상)가 관찰되었고 현미경검사 결과 부종 및 극세포증, 및 기저세포 증식과 관계가 있었다. 이 결과는 설치류에 특이적이었다. 다른 동물종에는 비선위가 없으며 진행되는 것으로 생각되지 않기 때문이다. 두 동물종에서 실시된 발암성 시험에서, 비선위의 과형성증 및 증식성 병변이 제시되었다. 그러나, 마우스 (최대 0.5 mg/kg/day) 또는 랫트 (최대 0.4 mg/kg/day)에서 종양형성 효과는 없었다. 최대 0.05 mg/kg/day 용량으로 39주 동안 루비프로스톤으로 치료받은 개의 위는 육안적 또는 현미경적 변화를 나타내지 않았고 이는 비선위가 없는 개에서의 결과와 일치한다.
- 마우스 (5 mg/kg/day)에서 부신피질의 종창 및 보다 높은 부신 무게가 확인되었다. 보다 높은 부신 무게는 랫트에서도 관찰되었으나 (암컷 0.4 mg/kg/day에서만), 조직학적 상관관계가 없었다. 랫트에서, 혈액학 및 임상병리학적 평가변수 변화가 때때로 확인되었으나, 혈청 단백질 감소를 제외하고 시험 간에 일관성이 없었다. 마우스 (13주) 또는 개 (39주)에서 이러한 파라미터에서 치료와 관련된 변화는 없었다. 물 섭취량 증가가 장기 랫트 시험 (26주)에서 확인되었고 소변분석 파라미터에서 예상된 변화와 관계가 있었다. ECG (개) 또는 검안경검사 (랫트 또는 개)에서 치료와 관련된 효과는 관찰되지 않았다.
- 39주 개 시험에서, 이 약의 약리학적 활성과 관련이 없는 변화 (예: 설사)는 확인되지 않았다. 현미경검사하 효과는 미미하였고 산발적이었으며 이 약의 투여와 관계가 없었다.
- 위의 결과에 근거하여, 개에서 장기 투여에 대한 최대무독성용량 (NOAEL)은 0.01 mg/kg/day (39주)으로 판단되었고 랫트에서는 0.08 mg/kg/day (26주)로 판단되었다.루비프로스톤의 독성동태는 마우스, 랫트, 토끼, 개에서 연구하였다. 이러한 시험에서, 루비프로스톤은 용량 의존적으로 흡수되며 반복투여시 축적되는 것으로 생각되지 않음이 입증되었다. 전체적으로, 동물종 간에, 노출은 수컷 및 암컷 동물에서 대략 비슷하다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 루비프로스톤은 in vitro 세균시험 (Ames 시험), 차이니즈 햄스터 폐 (CHL) 세포에서 in vitro 포유동물 세포의 세포유전학검사, L5178Y 마우스 림프종 세포에서 티미딘 키나아제 (TK) 유전자에서 돌연변이에 대한 in vitro 시험, 또는 in vivo 마우스에서 돌연변이유발/유전독성 효과를 나타내지 않았다. 대사체 U-E231 및 U-E232를 in vitro 시험에서 평가하였고 돌연변이유발/유전독성 효과를 보이지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 생식-발생 독성시험의 전체 시리즈가 루비프로스톤에 대해 실시되었다. 이러한 시험은 랫트에서 수태능 및 배자 발생, 랫트 및 토끼에서 배자-태자 발생, 그리고 랫트에서 출생전 및 출생후 발생에 대한 루비프로스톤의 잠재적 독성을 조사하기 위해 실시되었다. 또한, 임신 후기에 투여시 이 약이 유산을 유도할 수 있는 잠재적인 가능성을 평가하기 위해 시험 2개가 실시되었다. 이러한 시험은 기니피그 및 붉은털 원숭이에서 실시되었다.
- 수태능 및 배자의 초기발생에 대한 루비프로스톤의 효과를 평가하기 위한 시험에서, 루비프로스톤 1 mg/kg/day (고용량) 투여시 반복투여 독성시험에서 확인된 것과 비슷한 효과가 수컷 및 암컷에 대해 발생되었다 (보다 낮은 체중증가, 복부팽만, 및 무른변). 또한, 부고환 무게가 약간 감소되었고 현미경적 상관관계는 없었으며, 수컷을 치료받은 암컷과 교미하였을 때 생존 착상수가 약간 감소되었으나 비치료 암컷과 교미시에는 그렇지 않았다. 루비프로스톤 치료군과 대조군 간에 황체수, 착상지수 또는 착상전 손실 수/비율에서 유의한 차이는 없었다. 이 시험의 결과에 근거하여, 수컷 및 암컷 독성에 대한 NOAEL은 0.2 mg/kg/day였고, 부체 생식기능에 대해서는 1.0 mg/kg/day, 초기 배자 발생에 대해서는 0.2 mg/kg/day였다.
- 재태기간의 Day 6 - Day 17에 임신중인 랫트에게 루비프로스톤 (캡슐)을 경구투여 시, 반복투여 독성시험에서 확인된 확인된 것과 비슷한 암컷에 효과가 발생되었다. 이는 2 mg/kg/day의 고용량에서 특히 중증이었고 사망 (암컷 2마리를 빈사상태로 안락사), 임신 중 체중증가 및 먹이 섭취량의 상당한 감소, 무른변, 털가죽의 소변 이염이 포함되었다. 이러한 징후 및 그 중증도는 선택된 고용량이 지나치게 높았었음을 제시해주었다. 이 모체 독성은 2.0 mg/kg/day 용량 레벨에서 초기 재흡수, 평균 태자 체중 감소, 및 태자 연조직 기형을 나타낸 암컷의 발생률 증가의 원인인 것으로 판단되었다. 모체 효과 및 in utero 효과에 대한 NOAEL은 0.2 mg/kg/day (중간용량군)였다.
- GD 7 – Day 20일 동안 임신중인 토끼에게 루비프로스톤을 경구 투여하였을 때, 사용된 최고용량 레벨인 최대 0.1 mg/kg/day 용량에서 최기형성 또는 배자-치사성을 나타내지 않았다. 그러나, 임신한 토끼에서, 루비프로스톤 투여는 체중증가 및 먹이 섭취량 감소와 관계가 있었고 (0.1 mg/kg/day), 이는 고용량 레벨이 적절하게 선택되었음을 제시해준다.
- 출산후 GD6 – GD20 동안 F0 세대로 구성된 임신중인 랫트에게 루비프로스톤 경구투여 시, 고용량 (1 mg/kg/day) 및 NOAEL 0.2 mg/kg/day (중간용량군)으로 치료받은 암컷에서 유해한 효과가 나타났다. 모체가 1 mg/kg/day로 치료받은 새끼의 출생시 평균 체중은 대조군 값에 비해 더 낮았고, 이는 1 mg/kg/day에서 확인된 모체 독성이 이러한 새끼의 자궁내 성장에 부정적인 영향을 미쳤음을 제시해준다. 1 mg/kg/day에서, 암컷 3마리가 출산 중 사망하였고 분만하지 않은 암컷 1마리가 임신하였으나 전체 한배새끼의 초기 재흡수가 나타났다. 또한, 전체 한배새끼 사망이 0.2 mg/kg/day를 투여받은 어미 1마리와 1 mg/kg/day을 투여받은 어미 2마리에서 발생되었다. 사망한 한배새끼의 임상적 관찰결과는 허약, 창백, 접촉시 냉감, 마름, 위에서 가시적인 모유 미확인이었다. 이러한 사망은 출생 직후 발생되었고 신생자에 대한 직접적인 영향이라기보다는 모체 관리 부재 또는 분만의 어려움을 반영한 것일 수 있다. 그러나, 신생자 기간 동안 생존한 새끼는 전체 수유기간 동안 색존하였다. 이유지수 (LD 4 이유 후 생존)가 모든 그룹에서 비슷하였기 때문이다. 또한, 이후 F1 세대의 성장, 발생 및 생식 능력의 평가척도는 F0 암컷의 노출의 유해한 효과를 제시해주지 않았다.
- 루비프로스톤이 유산을 유도할 수 있는 잠재적 가능성을 평가할 수 있도록 설계된 시험이 기니피그 (최대 0.08 mg/kg/day) 및 붉은털 원숭이 (최대 0.03 mg/kg/day)에서 실시되었다. 두 경우, 명백한 모체 독성 부재시 유산발생 활성의 증거는 없었다.
- 임신한 랫트에게 단회투여 후 삼중수소 표지 루비프로스톤의 태반통과 및 모유를 통한 분비 측정을 위한 시험이 실시되었다. 상대적으로 적은 양의 방사성원소가 혈액:뇌 및 혈액:태반 장벽을 통과하는 것으로 확인되었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

4.2.5.1. B6C3F1 마우스에서 루비프로스톤을 사용한 104주 발암성 시험 [GLP]

- 2년 동안 매일 경구위관을 통해 투여시 마우스에서 루비프로스톤의 발암성을 평가하였다. Group 2 – 5가 각각 시험약 0.025, 0.075, 0.2, 또는 0.5 mg/kg/day를 투여받았다.
- 시험군에서 생존율은 대조군과 비슷하였다. 총 38, 42, 35, 32, 및 42마리 수컷 마우스와 40, 36, 43, 32, 및 33마리 암컷 마우스가 0, 0.025, 0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day군에서 말기 안락사까지 생존하였다.
- 평균 주별 체중 0.2 및 0.5 mg/kg/day인 수컷이 시험기간 동안 대조군에 비해 더 높은 경향이 있었다. 어떤 차이는 통계적으로 유의하였다. 이 패턴은 시험 종료까지 지속되지 않았고 Week 104에서 결과로 얻은 평균 체중은 0.025, 0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day로 치료받은 그룹에 대해 대조군 값의 각각 95%, 96%, 97%, 및 100%였다. 비슷한 패턴이 Week 104에 평균 체중의 암컷에서 확인되었고 0.025, 0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day로 치료받은 그룹에 대해 대조군 값의 98%, 99%, 97%, 및 103%였다. 평균 먹이 섭취량은 대부분의 시험기간 동안 0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day 그룹에서 대조군에 비해 더 높은 경향이 있었다.
- 루비프로스톤 투여는 혈액학 시험 결과에 영향을 미치지 않았다.
- 약물과 관련된 명백한 육안적 장기 또는 조직 변화는 없었다. 현미경적 변화를 반영하는 유의한 위 무게 증가가 있었다. 평균 절대 위 무게는 0.025 mg/kg/day의 암컷과 보다 높은 용량 3개에서 수컷 및 암컷에서 증가되었다. 평균 맹장/결장 무게는 0.5 mg/kg/day로 치료받은 동물에서 증가되었고 현미경적 상관관계는 없었다.
- 이 시험에서 약물 관련 종양형성 활성의 증거는 없었다. 점막 과형성증이 대조군을 포함한 모든 그룹에서 마우스의 전위 (비선위) 및 선위에서 발생되었다. 이는 위관을 통해 투여받은 고령 마우스에서 특수한 결과가 아니다. 약물 투여에 기인한 조직병리학 데이터 변화로는 전위 (0.2 및 0.5 mg/kg/day 수컷 및 0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day 암컷) 및 선위 (0.075, 0.2, 및 0.5 mg/kg/day 수컷 및 모든 암컷 치료군)에서 점막 과형성증의 발생률 증가가 있었다. 현미경검사 결과의 통계 분석에서, 수컷의 선위와 수컷 및 암컷의 비선위에서 과형성증에 대한 유의한 경향이 있었고 대조군 동물에서 확인된 변화와 비교하여 비선위 및 선위에서 약물과 관련된 조직형태학적 변화가 있었다.
- 결론적으로, 최소 104주 동안 루비프로스톤을 투여받은 마우스에서 종양형성 효과에 대한 NOAEL은 > 0.5 mg/kg/day이다.

4.2.5.1. 랫트에서 루비프로스톤을 사용한 104주 발암성 시험 [GLP]

- 2년 동안 매일 경구위관을 통해 투여시 랫트에서 루비프로스톤의 발암성을 평가하는 것이었다 . 수컷 및 암컷 Crl:CD®(SD) IGS BR, VAF/Plus® 랫트를 발암성 평가를 위해 주요 시험군 4개에 배정하였다 (65/sex/group). Group 2 – 4가 시험약 0.02, 0.1, 또는 0.4 mg/kg/day를 투여받았다.
- 시험군에서 생존율은 대조군과 비슷하거나 보다 우수하였다. 총 32, 43, 34, 및 33마리 수컷 랫트와 21, 23, 26, 및 35마리 암컷 랫트가 0, 0.02, 0.1, 및 0.4 mg/kg/day군에서 말기 안락사까지 생존하였다.
- 투여와 관련된 타액분비의 발생률 증가가 시험기간 동안 모든 시험군에서 확인되었다 (대부분 0.4 mg/kg/day로 치료받은 수컷).
- 평균 주별 체중증가 0.1 및 0.4 mg/kg/day 수컷가 시험의 처음 5주 동안 대부분의 기간 동안 대조군에 비해 약간 더 낮았다. 이후, 약물 치료기간 동안 이러한 두 치료군의 평균 체중의 지속적 감소가 발생되었다. Week 104에, 평균 체중은 대조군 값의 97%, 92%, 및 91%였고, 평균 총 체중증가는 0.02, 0.1, 및 0.4 mg/kg/day 수컷에서 대조군 값의 97%, 90%, 및 89%였다. 평균 주별 체중증가 0.4 mg/kg/day 암컷은 시험의 처음 3주 동안 증가되었고, 체중 증가 패턴은 대체로 Week 20 동안 이 그룹에서 지속되었다. 이 패턴은 이후 변화되었고, Week 104까지 평균 체중은 0.02, 0.1, 0.4 mg/kg/day 암컷에서 대조군 값의 97%, 97%, 및 99%였고 평균 총 체중증가는 96%, 97%, 및 100%였다. 평균 먹이 섭취량은 대부분의 시험기간 동안 0.02, 0.1, 및 0.4 mg/kg/day 수컷 그룹과 0.1 및 0.4 mg/kg/day 암컷 그룹에서 대조군에 비해 더 높은 경향이 있었다.

- 루비프로스톤 투여는 혈액학 시험 결과에 영향을 미치지 않았다.
- 약물치료군의 1개 이상에서 현미경적 변화를 반영한 간 및 위 무게의 유의한 증가가 있었다. 평균 절대 간 무게는 루비프로스톤을 투여받은 모든 그룹에서 증가되었고 0.4 mg/kg/day 암컷에서 현미경적 결과와 상관관계가 있었다. 모든 약물치료군에서, 평균 절대 위 무게는 증가되었고 비선위의 조직병리학적 변화와 상관관계가 있었다. 평균 맹장/결장 무게는 0.1 mg/kg/day 수컷과 0.4 mg/kg/day로 치료받은 수컷 및 암컷에서 증가되었으나, 현미경적 상관관계가 없었다. 절대 장기 무게에서 확인된 기타 유의한 차이도 현미경적 상관관계가 없었다. 다수의 장기-말기 체중 비율은 약물 치료군에서 증가되었고 이는 부분적으로 보다 낮은 체중을 반영하였다.
- 점막 및 벽 비후화의 시험약과 관련된 육안적 관찰결과와 비선위에서 상승된 부위 및/또는 덩어리 존재가 약물 치료군 동물에서 증가되었다. 이러한 비선위 병변이 다양한 비신생물 또는 신생물 병변과 현미경검사하에서 상관관계가 있었다.
- 루비프로스톤 투여에 기인한 조직병리학적 데이터 변화는 다음과 같았다: (1) 0.02, 0.1, 및 0.4 mg/kg/day를 투여한 수컷 및 암컷에서 위의 비선위 점막에서 과형성증, 과다각화증, 부종, 염증, 및 케라틴 낭종; (2) 0.1 및 0.4 mg/kg/day를 투여받은 수컷의 비선위에서 편평세포 유두종 발생률 증가; 및 (3) 0.4 mg/kg/day를 투여한 암컷 랫트에서 간의 호염기성 세포변화의 발생률 및 중증도 증가. 기타 장기 또는 조직에서 약물과 관련된 조직형태학적 변화는 확인되지 않았고 여기에는 흉골 및 대퇴골에서 조사한 뼈와 골수가 포함되었다.
- 현미경적 결과의 통계분석에서, 수컷 및 암컷의 비선위에서 과형성증 및 증식성 병변에 대한 유의한 양성 경향이 확인되었고, 모든 수컷 및 암컷 약물치료군에서 이러한 결과 발생률이 유의하게 증가되었다. 암컷에서, 간의 호염기성 세포 변화는 0.4 mg/kg/day에서 유의하게 증가되었고 확인된 유의한 양성 경향은 고용량 효과에 기인하였다.
- 결론적으로, 최소 104주 동안 루비프로스톤을 투여받은 랫트의 비선위에서 조직병리학적 변화에 대한 NOAEL은 예상되는 과형성증에 대해 0.02 mg/kg/day 미만, 양성 편평세포 유두종에 대해 0.02 mg/kg/day, 악성암에 대해 0.4 mg/kg/day 이상이었다. 이는 동물종 특이적 반응일 수 있다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 골아세포 및 파골세포에 대한 루비프로스톤의 효과는 랫트 골수 세포 배양액을 사용하여 in vitro에서 조사하였다. 유의미한 독성 결과는 관찰되지 않았다.

※ NOAEL 계산

- 인간에서 AUC를 계산할 수 없으므로, AUC 계산을 사용하여 인간과 비교하여 동물에서의 노출량을 결정할 수 없다. 그러므로, 인간 등가용량 (HED)을 사용하여 비교 노출 비를 구하였다.
- 랫트와 개에 대한 장기 독성시험 결과에 근거하여, NOAELs 사용하여 안전성 마진을 계산하였다. 이러한 마진은 랫트 NOAEL (수컷 랫트에 근거함)에 대한 안전성 마진의 최소 16.25배와 개 NOAEL에 대한 안전성 마진의 6.25배였다. 약물의 효과는 국소적이며 동물에서 구토 또는 먹이 섭취량 감소로 발현되는 위장 장애 또는 자극감이 포함된다. 이러한 효과는 인간에서의 용량제한독성과 상관관계가 있다. 랫트에서, 이러한 징후에는 비-선위의 과형성증이 수반된다. 인간은 비-선위가 없으며 위의 과형성증은 개에서 관찰되지 않았다. 마우스에서, 비-선위 및 선위의 과형성증이 발암성 시험에서 확인되었으나 신생물로 진행되지 않았다.

Table 2.6.6.9-1 Comparison of NOAELs to Human Dose

Species	Duration	Gender	NOAEL Dose (mg/kg/day)	HED (mcg/kg/day)	Human Dose[1] (mcg/kg/day)	Ratio to Man
Rat	26 weeks	M	0.08[2]	13	0.8	16.25
Rat	26 weeks	F	0.4[2]	66.7	0.8	83.3
Dog	39 weeks	M/F	0.01[3]	25	0.8	6.25

M: Male

F: Female

[1] Calculated based on a 60 kg human (48 µg/human/day)

[2] In the 26-week rat study, the NOAEL for the males is based on body weight effects and not organ toxicity. The only microscopic change in the rat was the proliferation of basal cells in the limiting ridge of the stomach. This was seen in all treated groups and was not considered to be an adverse event since it is in the nonglandular stomach which is unique to rodents and in the carcinogenicity study in rats the incidence of carcinoma and squamousal cell papillomas in the stomach were not significantly increased.

[3] The NOAEL in dogs is based strictly on clinical signs of loose stools seen at higher doses and urine electrolyte changes seen at the highest dose level. Based on the pharmacology of the drug, this is expected and is not considered to be an adverse event. There were no adverse events in the 39-week dog study at doses up to 0.01 mg/kg/day. In addition, there were no unmonitorable toxicities associated with the doses above the NOAEL.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험 :

- 개략의 치사량 랫드 60mg/kg(수컷), 30mg/kg(암컷), 비글견 >40mg/kg 였음

- 반복투여독성시험 :

- 만성 투여시 NOAEL은 개 0.01mg/kg/day(39주), 랫드 0.08mg/kg/day(26주)으로 HED로 환산하여 임상용량과 비교시 안전역은 각각 6.25배(개), 랫드 16.25배(랫드) 였음.

- 루비프로스톤과 관련이 있는 주요 임상 징후는 묽은 변 또는 설사(마우스, 랫트, 개), 구토(개)를 주로 보였음. 무른변 또는 설사가 랫트에서 1 mg/kg/day 이상 (4주) 및 마우스에서 0.1 mg/kg/day (13주), 및 개에서 0.002 mg/kg/day (39주)에서 관찰되었다. 고용량에서 (마우스에서 5 mg/kg/day 및 랫트에서 1 mg/kg/day), 활동감소 및 복부팽만이 이러한 징후와 관계가 있었다. 무른변, 설사, 및 구토 (오심)는 이 약의 약리학적 효과 또는 국소 자극감과 관련이 있는 것으로 판단됨

- 생식발생독성시험 : 루비프로스톤은 최대 1000 mcg/kg/day의 경구 투여 시, 수컷과 암컷 랫트의 수태 능력과 생식 기능에 어떠한 영향도 끼치지 않았음. 그러나, 착상 부위 및 살아 있는 배자 수는 대조군과 비교하여 1000 mcg/kg/day 용량에서 랫트에서 현저히 감소했음. 1000 mcg/kg/day 용량군에서 죽은 또는 재흡수된 배자수는 대조군보다 더 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았음. 랫트에서 1000 mcg/kg/day 용량은 체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량인 48 mcg/day의 약 169배임

- 임신한 랫트 및 토끼에서 기관형성기동안 루비프로스톤을 최대 2000mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 338배) 및 100mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 34배) 각각 투여하였다. 랫트에서 2000mcg/kg/day를 투여한 군에서 에서 조기 재흡수 및 연조직 기형(situs inversus, cleft palate)이 증가하였으며, 이러한 영향은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있음.

- 기관형성 중에 루비프로스톤을 경구 투여 받은 토끼에서 어떠한 치료관련 발달 영향도 확인되지 않았음.

- 기니픽에서, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 40~53일째 투여된 1, 10 및 25 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 각각 약 0.2, 2, 6배)의 반복 투여 시 용량 의존적인 태자 소실을 유발했는데, 이러한 소실은 모체 독성으로 인해 이차적으로 발생했을 가능성이 있음.

- 원숭이의 경우, 루비프로스톤은 기관형성기 이후 임신 110~130일째 10~30 mcg/kg/day(체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3~10배의 용량)으로 반복 투여되었다. 10mcg/kg 용량 군의 한 마리에서 태아소실이 보고되었으며, 이 종에서 과거 대조군 범위(normal historical range)였음. 원숭이에서 약물과 관련한 바람직

하지 않은 영향은 보이지 않았음.

- 유전독성시험결과: 시험관내 복귀돌연변이시험, 시험관내 마우스 림프종 (L5178Y TK+/－) 전향돌연변이시험, 시험관내 염색체이상시험 및 생체내 마우스 골수 소핵 검사 등에서 유전독성을 나타내지 않았음.
- 발암성: 두 건의 2년 경구 위관투여 발암성 시험(Crl:B6C3F1 마우스 , Sprague-Dawley 랫트)이 루비프로스톤을 사용하여 실시되었음. 마우스를 대상으로 실시한 2년간의 발암성 시험에서, 25, 75, 200 및 500 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 각각 최고 권장 인체 용량의 2, 6, 17, 42배) 등의 루비프로스톤 용량이 사용되었음. 마우스 발암성 시험에서, 종양 발생률의 현저한 증가는 없었음. 2년간 실시된 랫트 발암성 시험에서, 20, 100, 400 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3, 17, 68배)의 루비프로스톤 용량이 사용되었음. 400 mcg/kg/day 용량으로 수컷 랫트에서 고환의 양성 간질세포선종의 발생률에 현저한 증가가 확인되었음. 암컷 랫트에서는, 루비프로스톤을 사용한 치료로 400 mcg/kg/day 용량 (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 68배)으로 간세포선종이 유발되었음
- 능등적 전신 아나필락시스 및 수동적 피부 아나필락시스의 기니픽 모델에서 평가시 항원성 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

Table 2.6.3.2-1 Primary Pharmacodynamics (Test Article: Lubiprostone)

Type of Study[1]	Species/Strain	Method of Administration	Doses (mcg/kg)[2]	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings
Chloride channel activation	T_{84} human gastrointestinal epithelial cells	*In vitro*	10, 20, 50, 250 nM	NA	Potent activation of ClC-2 in T_{84} cells with lubiprostone treatment.
	ClC-2-transfected human epithelial kidney cells		5, 10, 20, 50, 100, 500 nM	NA	Strong stimulation of ClC-2 activity in transfected HEK cells with lubiprostone treatment.
	CFTR-transfected human epithelial kidney cells		5, 10, 20, 50, 100, 500 nM	NA	No activation of CFTR in transfected HEK cells with lubiprostone treatment.
Lubiprostone and M3 (U-E230) effects on basolateral ion activation	T_{84} human gastrointestinal epithelial cells	*In vitro*	100 nM lubiprostone 0.5, 10 nM M3	NA	Activation of Cl^- channels on the apical, but not basolateral, membrane with lubiprostone and M3 treatment.
Morphine Inhibition of Intestinal Secretion	Human jejuna	*Ex vivo*	3 nM to 30 mcM	NA	Lubiprostone reversed morphine-induced suppression of mucosal secretion
Effect opioids on lubiprostone-stimulated chloride current	Recombinant hClC-2- and hCFTR-stably transfected HEK293 cells and T_{84} human gastrointestinal epithelial cells	*In vitro*	20, 100, and 250 nM	NA	Diphenylheptane-type opioids (e.g., methadone), but not morphine or other commonly used opioids, inhibit ClC-2 activation by lubiprostone
Recovery of Mucosal Barrier Function	Porcine ileal and colonic tissue segments	*Ex vivo/in vitro*	0.01, 0.1, 1 μM	NA	Stimulation of repair of mucosal barrier function and reorganization of tight junction proteins (occludin) in ischemic intestinal tissue
(PEG-3350 and lubiprostone)	Porcine model of intestinal ischemic injury	*Ex vivo/in vitro*	1 mcM lubiprostone 20 mM PEG	NA	Lubiprostone stimulates recovery of barrier function in ischaemic intestinal tissues whereas the PEG laxative had deleterious effects on mucosal repair.
(Linaclotide and lubiprostone)	Porcine model of intestinal ischemic injury & T84 human gastrointestinal epithelial cells	*Ex vivo/in vitro*	100 nM and 1mcM lubiprostone; 200 nM and 1mcM linaclotide	NA	Lubiprostone, but not active linaclotide, exhibits protection or repair of the epithelial barrier and cell function after stress
Prostaglandin receptor activity	Hartley guinea pig ileum longitudinal muscle (EP1)	*In vitro*	10^{-9} to 10^{-5} M	4M[3]	Lubiprostone demonstrated low affinity for EP1 receptors.
	Hartley guinea pig ileum circular muscle (EP2)		10^{-9} to 10^{-5} M	3M[3]	Lubiprostone was less potent agonist of EP2 receptors than either PGE1 or PGE2.
	Hartley guinea pig vas deferens (EP3)		10^{-10} to 10^{-6} M	3M[3]	Lubiprostone was not a potent agonist of EP3 receptors.
	Beagle iris sphincter (FP)		10^{-9} to 10^{-5} M	3M[3]	Lubiprostone demonstrated low affinity for FP receptors.
Intestinal fluid secretion	C57BL/6 mice	Oral gavage	NT, 0 1, 10, 100, 1000	6M 5M	Dose-dependent increase in intestinal fluid volume, with statistically-significant increases at 100 and 1000 mcg/kg.
	Wistar rats	Oral gavage	0 0.1, 0.5, 1.0	7M 6M	Dose-dependent increase in intestinal fluid volume, with statistically-significant increases at 0.5 and 1.0 mcg/kg.
	Wistar rats	Oral gavage	0 10	6M 5M	Statistically-significant increase in intestinal fluid volume with lubiprostone treatment.
(Lubiprostone and U-E230)	Wistar rats	Oral gavage	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3	5M[3]	U-E230 is pharmacologically active metabolite, producing intestinal fluid volume increases comparable to lubiprostone.
(Lubiprostone[4] and U-E231/ U-E232)	Wistar rats	Oral gavage	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10	6M[5]	U-E231 (low-polar epimer) is devoid of pharmacological activity; U-E232 (high-polar epimer) exhibited comparable activity to lubiprostone.
(Lubiprostone and U-F217)	Wistar rats	Oral gavage	0, 0.1, 0.5, 1, 10, 100	7M	U-F217 is devoid of intestinal fluid secretion activity.
(Lubiprostone[6] and U-E235)	Wistar rats	Oral gavage	0, 0.01, 0.1, 1, 10	6M	U-E235 is devoid of intestinal fluid secretion activity.
(Lubiprostone[6] and U-E236)	Wistar rats	Oral gavage	0, 0.01, 0.1, 1, 10	6M	U-E236 is devoid of intestinal fluid secretion activity.
Electrolyte effects	Wistar rats	Oral gavage	0, 1, 10, 100	7M	Concentration of Na^+ and K^+ decreased although total amount was increased in intestinal fluid; dose-dependent, significant increase in Cl^- concentration and total amount of Cl^- in intestinal fluid; no effect on serum electrolytes.
Gastrointestinal transit	ICR mice	Oral gavage	NT, 0, 0.1, 1, 10, 100	15M	Animals pre-treated with morphine (5 mg/kg) showed dose-dependent increase in intestinal transit with lubiprostone treatment at 1, 10, and 100 mcg/kg.
	ICR mice	Oral gavage	NT, 0, 0.1, 1, 10, 100	15M	Animals pre-treated with oxycodone (5 mg/kg) showed dose-dependent increase in intestinal transit with lubiprostone treatment at 1, 10, and 100 mcg/kg.
	CD-1 mice	Oral gavage	0, 10, 100	10M	Doses of lubiprostone 100 mcg/kg antagonized the constipating effects of morphine (5 mcg/kg) but not methadone (10 mcg/kg).

- 루비프로스톤의 비임상 약리학은 몇몇 in vitro 시스템과 동물 모델에서 조사하였다. 루비프로스톤의 일차 약리학적 효과는 염화물 (Cl-) 채널의 단백질 키나아제 A (PKA) 독립적 활성화이다. 인간 장 (T84) 및 인간 상피 신장 (HEK) 세포주를 사용한 시험은 루비프로스톤이 ClC-2의 활성화에 특이적이며 중앙값 유효농도 (EC50) 값이 13 - 25 nM임을 확인시켜주었다. 랫트에서, 루비프로스톤은 혈청 전해질 레벨에 영향을 미치지 않으면서 위장액에서 Cl- 농도 및 총 Cl-의 용량 관련 증가와 위장액 용량의 용량과 관련된 증가를 발생시켰다.
- 루비프로스톤의 대사체 몇 개를 장액 분비 활성에 대해 평가하였다. 시험에서 대사체 M3 (U-E230; U-E231/U-E232)이 루비프로스톤과 비슷한 약리학적(장액 분비) 활성을 나타내지만, 다른 대사체는 10 mcg/kg의 높은 경구 용량에서 장액 분비에 대한 효과가 없다는 사실을 제시해준다. 루비프로스톤 및 대사체 M3의 국소적 활성을 정의하기 위해 실시된 추가 시험에서 루비프로스톤 및 M3 대사체가 장의 내강 (첨부) 측면에 있는 Cl- 채널을 활성화시키지만 장 상피세포의 기저측부 막에 있는 채널은 활성화시키지 않는 것으로 확인되었다.
- 아편양제제 유도성 변비에서 루비프로스톤의 작용기전에 대한 시험에서, 인간 장조직에서 점막 분비의 모르핀 유도성 억제의 역전이 확인되었고, 이는 장내 뉴런에 대한 직접 효과에 의해 매개되지 않았고 오히려 점막 염화물 채널의 직접 통로를 통한 모르핀 작용의 우회에 기인하였다 (Sun et al., 2011). 별도의 in vivo 시험에서, 루비프로스톤은 모르핀 유도성 운동성저하가 있는 마우스에서 장 내용물의 통과시간도 감소시켰다. 1, 10, 및 100 mcg/kg 용량을 경구 투여하였을 때, 5 mg/kg의 모르핀 염산염으로 치료받은 마우스의 장관을 통한 그래파이트 표지자의 이동이 유의하게 증가되었다. 루비프로스톤은 옥시코돈 (5 mg/kg)으로 치료받은 마우스에서 장통과 시간을 가속화시켰다. 또한, 루비프로스톤 치료는 모르핀의 진통효과에 영향을 미치지 않았다. 비슷한 마우스 모델을 사용하여, 100 mcg/kg 용량 레벨의 루비프로스톤을 투여하였을 때 모르핀의 변비유발 효과가 차단되었으나 메타돈에 대해서는 그렇지 않았다. 이는 ClC-2 이입 인간 HEK293 세포를 사용한 in vitro 시험의 결과와 일치하며, 이 시험에서 메타돈은 루비프로스톤에 의한 ClC-2 활성화를 억제하는 것으로 확인되었다 (최대반수억제 농도 0.075 - 0.1 mcM; Cuppoletti et al., 2013). 기타 흔히 사용되는 아편양제제 (예: 옥시코돈, 옥시모르폰 및 하이드로모르폰)는 5mcM에서 루비프로스톤으로 자극한 염화물의 억제를 나타내지 않았으나 최대반수억제만이 비슷한 용량의 펜타닐 및 로페라마이드에 대해 관찰되었다 (3 mcM).
- 루비프로스톤은 EP1 및 FP 수용체에 대해 거의 활성을 나타내지 않지만 EP2 및 EP3 수용체에 대해서는 약간의 활성을 나타낸다. 정량적으로, EP2 및 EP3 수용체 부위에서 루비프로스톤의 활성은 미소프로스톨의 약 5% 및 2%였다. 그에 따라, 전체적으로, 루비프로스톤의 프로스타글란딘 수용체 프로파일은 약하며 루비프로스톤이 임상현장에서 사용되는 용량으로 이러한 수용체를 통해 매개되는 것으로 알려진 활성을 유도할 것으로 예상되지 않는다. 또한, 루비프로스톤은 단독 자궁, 기관 및 회장을 포함하여 평활근 수축에 제한적인 효과를 나타냈다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[1] (mcg/kg)[2]	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP	Study Number Location
Other - Platelet Aggregation	JW/CSK rabbits	*In vitro*	0, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} g/mL	3M	No effect on platelet aggregation induced by adenosine-5'-diphosphate.	No	RTU/SR99-045 Section 4.2.1.3
Central Nervous System	SD rats	Oral capsule	NT, 0, 10, 100, 1000	5-10M[3]	No effects on spontaneous motor activity, barbiturate sleeping time, or body temperature at any dose.	Yes	RTU/SR99-041 Section 4.2.1.2
Renal System	SD rats	Oral capsule	NT, 0, 10, 100, 1000	10M	No effect on urine volume or electrolytes at 10 µg/kg; statistically significant decrease in urinary Na^+ excretion at 100 µg/kg; statistically significant decrease in urine volume and excretion of Na^+, K^+, and Cl^- at 1000 µg/kg.	Yes	RTU/SR99-041 Section 4.2.1.2
Respiratory System	Beagle dogs	Intraduodenal	NT, 0, 10, 100, 1000	3M	No effect on respiration rate at any dose.	Yes	RTU/SR99-041 Section 4.2.1.2
Cardiovascular System	Beagle dogs	*In vitro*	0, 7.5, 75, 750 pg/mL	3M	No remarkable changes in action potential duration, resting membrane potential, action potential amplitude, or maximum rate of rise of the action potential.	Yes	SPI/SR05-005 Section 4.2.1.3
	Beagle dogs	Intraduodenal	NT, 0, 10, 100, 1000	3M	No effect on heart rate, femoral artery blood flow, or electrocardiogram at any dose. Decrease (34% maximum) in mean blood pressure between 10 and 120 minutes postdose at 1000 mcg/kg; no effect at 10 and 100 mcg/kg.	Yes	RTU/SR99-041 Section 4.2.1.2
	Beagle dogs	Oral capsule	0, 500 mcg/kg/day4 10, 70 mcg/kg/day[4]	5M/5F 3M/3F	QTc significantly lower in females dosed with 0.5 mg/kg/day *vs.* control females; Q-T interval was not changed in this group. Heart rate, however, was lower in the control group and was used for the QTc conversion. Changes considered to be incidental.	Yes	RTU/SR01-075 Section 4.2.3.2
	Beagle dogs	Oral capsule	0, 2, 10, 50 mcg/kg/day[5]	4M/4F	No abnormal changes in heart rate, QRS duration, Q-T interval, QTc, P-R interval, or R wave in males or females.	Yes	RTU/SR01-073 Section 4.2.3.2

[1] Single dose unless otherwise specified; [2] Unless otherwise noted; [3] Five rats per group for spontaneous locomotor activity measurements; ten rats per group for hexobarbital-induced sleeping time and rectal temperature measurements; [4] Administered daily for 4 weeks; [5] Administered daily for 39 weeks
NT: No-treatment group; M: Male; F: Female

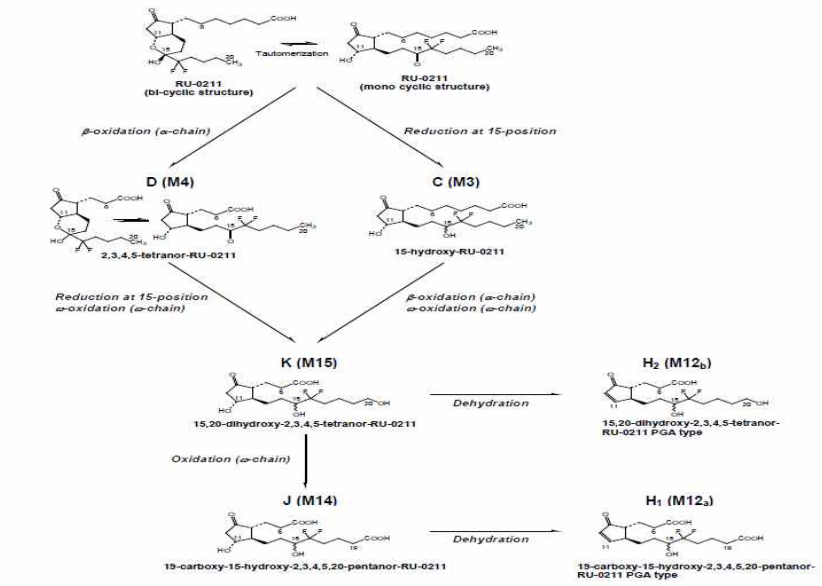
Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mcg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number Location
Effects on concomitant analgesics[1]	ICR mice	Oral gavage	NT, 0, 0.1, 1, 10, 100	18M	Treatment with lubiprostone at doses up to 100 mcg/kg caused no interference with the analgesic effect of morphine	RTU/SR99-039 Section 4.2.1.1
Effects on concomitant analgesics	HEK 293 /T84 cells	*In vitro*	1-1000 nM	NA	Methadone inhibited ClC-2-mediated chloride currents, EC_{50} 105/98 nM.	Data on File
Effect of various opioid types on lubiprostone-stimulated chloride current	HEK293 & T_{84} cells	*In vitro*	20, 100, and 250 nM	NA	Diphenylheptane-type opioids (e.g., methadone), but not morphine or other commonly used opioids, inhibit ClC-2 activation by lubiprostone	NSR0211-12-003-01, Section 4.2.1.1 & Section 4.3 Cuppoletti, 2013

- 루비프로스톤은 최대 100 mcg/kg의 경구용량을 투여한 랫트의 중추신경계 또는 위장관계에 효과를 나타내지 않았다. 1000 mcg/kg에서, 소장통과 가속화가 랫트에서 확인되었다. 10 mcg/kg 경구용량을 투여한 랫트의 신장계에 대한 효과는 없었다. 100 mcg/kg 용량은 나트륨 (Na+)의 요중 배설 감소를 나타냈고, 1000 mcg/kg 용량에서는 Na+, 칼륨 (K+), 및 Cl- 배설 감소와 관련된 배뇨량 감소가 관찰되었다. 이 감소는 루비프로스톤 투여로 인한 장내 수분 분비 증가에 기인하였다.
- 750 pg/mL에거 개의 퍼킨제 섬유 시험에서 루비프로스톤의 두드러진 효과는 없었다. 루비프로스톤은 십이지장에 직접 투여한 최대 100 mcg/kg의 용량에서 마취한 개의 심전도 판독치, 심박수, 호흡, 대퇴동맥 혈류, 또는 혈압에 영향을 미치지 않았다. 1000 mcg/kg 용량은 혈압의 일시적인 감소만을 나타냈다. 더욱이, 최대 39주 동안 루비프로스톤을 반복 투여받은 개에서 QTc 간격에 대한 효과도 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 비임상 약동학 (PK) in vivo 시험에서 동물종에서 3H-루비프로스톤의 경구투여 용량의 34% - >70%가 흡수되는 것으로 확인되었다. 그러나, 방사능은 모약물과 전혀 또는 거의 관계가 없다. 총 방사능의 전혈농도는 혈장에서보다 낮았고 이는 적혈구에 의한 흡수가 거의 또는 전혀 없음을 제시해준다.
- 루비프로스톤의 in vitro 혈장 단백질 결합율은 마우스, 랫트, 개, 인간에서 >90%이며 농도 또는 성별에 의존적인 것으로 판단되지 않는다. 혈장 단백질 결합율도 in vivo에서 조사하였다. In vivo 조건에서 총 방사능의 결합율은 투여후 최대 6시간 후 약 46% - 61%였다. In vivo 조건에서 혈장 단백질 결합율 추정치가 보다 낮은 것은 내인성 결합율이 보다 낮은 대사체의 결합을 반영하는 것일 수 있다. 전체적으로, 단백질 결합 정도는 병용투여 가능한 결합율이 높은 약물과의 결합 상호작용을 발생시킬 정도는 아니다.
- 대부분의 방사능은 경구투여 후 24시간 이내에 배설되었다. 랫트에서는 소변에 비해 대변에서 보다 많은 방사능이 배설되지만, 마우스, 토끼, 개, 원숭이에서 대부분의 방사능은 소변으로 배설된다. 절대 생체이용율은 마우스에서, 51% - 58%, 랫트에서 34% - 50%, 토끼, 개, 원숭이에서 >70%였다.
- 3H-루비프로스톤을 경구 투여후 조직 분포는 주로 위장 내용물에서 검출되었고 대체로 투여후 48시간 이내에 제거되었다.
- 대사체 15-hydroxy-lubiprostone (M3)이 시험을 실시한 모든 동물종의 혈장과 소변에서 확인되었고, 막 첨부 장액 분비 활성 측면에서 루비프로스톤과 동등한 것으로 확인되었다 (Sections 2.6.2.2.8 및 2.6.2.2.9). 다른 대사체도 확인되었으나 장액 분비 활성은 없었다 (Sections 2.6.2.2.10.1; 2.6.2.2.10.2 및 2.6.2.2.10.3). 또한, 15-hydroxy-lubiprostone은 기저측부 막 활성이 없다 (Section 2.6.2.2.2).

Figure 2.6.5.11-1 Proposed Metabolic Pathway of Lubiprostone in Animals



NOTE: Human equivalent metabolite designations shown in parentheses (e.g., M3, M4, etc.).

- 루비프로스톤은 위장관에서 빠르고 광범위하게 대사되며, 이는 경구투여후 혈장에서 루비프로스톤 미변화체 농도가 낮거나 검출 불가능한 레벨인 것과 일치한다. 인간 간 마이크로솜에서 루비프스톤의 15-hydroxy-lubiprostone으로의 대사가 유의한 수준이기는 하지만, 이 과정은 CYP450에 매개되는 것으로 판단되지 않는다. 대신, 카르보닐기 환원효소를 통해 매개되는 것으로 판단된다. 루비프로스톤은 사이토크롬 P450을 유도하거나 억제하지 않으며 그에 따라 대사 기반 약물 상호작용을 발생시킬 가능성이 없다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 루비프로스톤은 강력한 선택적인 ClC-2의 활성제로, 장관 상피세포에 위치한 염소이온통로의 활성화를 통해 장관 내강으로의 염소이온 운반을 증가시키고, 장으로의 장액 분비를 증가시키고 대변 통과를 개선할 것으로 예측됨. 따라서, 제출 효력시험은 변비에 대한 루비프로스톤의 약리기전을 뒷받침하기 위한 자료로 타당함.
- 루비프로스톤은 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 유의한 영향 미치지 않음

- 루비프로스톤은 최대 100 mcg/kg의 경구 용량이 투여된 랫트에서 중추신경계에 영향을 미치지 않았음.
- 루비프로스톤은 최대 1000 mcg/kg의 경구 용량이 투여된 비글견에서 호흡기계에 영향을 미치지 않았음.
- 루비프로스톤은 개의 심장전도근육섬유 분석에서 루비프로스톤의 뚜렷한 영향은 관찰되지 않았음. 마취된 개에서 십이지장으로 직접 투여되는 최대 100 mcg/kg의 용량에서 심전도 판독치, 심박수, 호흡, 대퇴동맥 혈류 또는 혈압에 영향을 미치지 않았음. 1000 mcg/kg 용량은 혈압의 일과성 감소만 가져왔음. 최대 39주 동안 루비프로스톤을 반복 투여받은 개에서 QTc 간격에 대한 영향이 나타나지 않았음

- 경구 투여 후, 투여된 3H-루비프로스톤 용량의 34% ~ >70%가 흡수되지만, 모 화합물과 관련된 방사능은 거의 또는 전혀 없음. 배설 시험에서 동물에서 흡수된 방사능의 73% ~ 95%가 48시간까지 배설된 것으로 나타남. 주요 배설 경로는 인간을 포함한 대다수 종에서 소변이었음. In vitro(시험관 내) 단백질 결합 시험에서 루비프로스톤의 단백질 결합률은 90%를 초과하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

- Phase I Study of RU-0211 Capsule: Single-Dose Study
- Phase I Study of RU-0211 Capsule: Repeated-Dose Study
- Single, Rising Oral Dose Study to Assess the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of RU-0211 in Normal Healthy Volunteer
- Multiple, Rising Oral Dose Study to Assess the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of RU-0211 in normal healthy volunteers
- PLASMA PHARMACOKINETICS, METABOLISM AND EXCRETION OF 3H-RU-0211 AFTER SINGLE ORAL ADMINISTRATION (72μg) IN NORMAL HEALTHY VOLUNTEERS
- PLASMA PHARMACOKINETICS, METABOLISM, EXCRETION, AND FOOD-EFFECT BIOAVAILABILITY OF 3H-SPI-0211 AFTER SINGLE ORAL ADMINISTRATION (72 μg) IN NORMAL HEALTHY VOLUNTEERS
- Multi-center, Open-labeled Study of the Safety and Pharmacokinetics of Oral Lubiprostone in Subjects with Renal Impairment
- A Multi-center, Open-labeled Study of the Safety and Pharmacokinetics of Oral Lubiprostone in Subjects with Hepatic Impairment
- A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lubiprostone for the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation
- Multicentre, Parallel, Double Blind, Placebo Controlled Dose finding Study of the Safety and Efficacy of Oral Lubiprostone with Chronic Idiopathic Constipation Patients
- A Multicentre, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of the Safety and Efficacy of Oral Lubiprostone with Chronic Idiopathic Constipation Patients
- DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER PHASE IIb STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ORAL RU-0211 IN PATIENTS WITH CHRONIC CONSTIPATION MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL RU-0211 FOR THE TREATMENT OF OCCASIONAL CONSTIPATION
- Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation A definitive Phase I study to evaluate the cardiac safety of oral RU-0211 in healthy volunteers
- A Multi-center, Open-labeled Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Lubiprostone in Pediatric Patients with Constipation
- Multicenter, Open-label, Phase III Long Term Administration Study with a Purpose of Examining Safety and Efficacy of Oral Administration of Lubiprostone to Chronic Idiopathic Constipation Patients
- Multi-Center, Open-Label, Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation

- A Phase III 48-Week Open-Label Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation
- Phase III, Multi-Center, 7-Week Randomized Withdrawal and 48-Week Open-Label Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation
- A 12-Week, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Oral SPI-0211 in Subjects with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome
- A 12-Week Multicenter, Double-Blind, Randomized Efficacy and Safety Study of Lubiprostone in Subjects with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome
- A 12-Week Multicenter, Double-Blind, Randomized Efficacy and Safety Study of Lubiprostone in Subjects with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome
- AN OPEN-LABEL SAFETY STUDY OF LUBIPROSTONE FOR CONSTIPATION-PREDOMINANT IRRITABLE BOWEL SYNDROME
- A MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF LUBIPROSTONE IN SUBJECTS WITH OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION
- A MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF LUBIPROSTONE IN SUBJECTS WITH OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION
- A MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF LUBIPROSTONE IN SUBJECTS WITH OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION
- A MULTICENTER, OPEN-LABELED STUDY OF THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF LUBIPROSTONE IN PATIENTS WITH OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION
- A PHASE III, MULTI-CENTER, 7-WEEK RANDOMIZED WITHDRAWAL AND 48-WEEK OPEN-LABEL SAFETY STUDY OF ORAL RU-0211 FOR THE TREATMENT OF OCCASIONAL CONSTIPATION

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
	생물약제학 시험				
1상	RTU/RU02 1 1 -99101	Determine safety, tolerance, and pharmacokinetic profile of single doses of lubiprostone in normal healthy volunteers.	건강한 지원자 17/16 (F:M=7/10)	6 mcg Oral Capsule 12 mcg Oral Capsule 24 mcg Oral Capsule	With the exception of one sample from one subject in the 96 mcg cohort, plasma concentrations of lubiprostone were below the validated lower limit of the assay at all sampling times for both the 96 mcg and 72 mcg cohorts. Consequently, samples from the lower doses were not analyzed. No pharmacokinetic parameters could therefore be estimated.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
1상	RTU/RU02 1 1 -99102	Determine safety, tolerance, and pharmacokinetic profile of multiple doses of lubiprostone in normal healthy volunteers	건강한 지원자 17/16 (F:M=7/10)	Oral Capsule 24 mcg TID 30 mcg TID 36 mcg TID 7일 투여	Plasma concentrations of lubiprostone were below the validated lower limit of the assay at all sampling times for the 36 mcg cohort at steady-state. Consequently, samples prior to steady-state from the 36 mcg cohort and all samples from the lower doses were not analyzed. No pharmacokinetic parameters could therefore be estimated.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	대상 환자	투여용량 및 방법	결과				
					Analyte	Cmax (ngequiv/mL or pg/mL	Tmax (h)	AUC (h•ng•equiv/mL or h•pg/mL)	t1/2 (h)
	임상약리시험								
1상	SPI/0211 SA-0011	PK, metabolism, and excretion in men	건강한 지원자 4/4(4M/0F)	72 mcg (344 μCi) Oral Capsule	Plasma ^{3}H	0.58±0.16	2.4±0.75	2.64±0.27	2.98±0.39
1상	SPI0211SA-0312	PK, metabolism, and excretion under fed/fasted	건강한 지원자 14/14 (7M/7F)	72 mcg (344 μCi)	Plasma ^{3}H Fed	0.26±0.090	7.4±3.1	3.24±0.87	6.25±2.83
					Fasted	0.56±0.11	2.9±0.97	2.86±0.51	3.09±1.09
1상	SPI/0211 SC-0411	Cardiac safety in men and women	건강한 지원자 24mcg군: 44/44 (22M/22F)	24 mcg Oral Capsule 1 × 24 mcg	U-E232 (M3)	41.5±15.8	1.10±0.61	57.1±22.3	1.18±1.48
			144mcg군: 51/51 (32M/19F)	144 mcg Oral Capsule 6 × 24 mcg		118±41	1.46±0.87	310±126	2.28±2.94
1상	SPL/0211 NA-0311	PK in Japanese men and women	건강한 지원자 8/8 (4M/4F)	24 mcg	U-E232 (M3)	21.2±9.6	0.800±0.481	10.9±9.4	1.20±0.47
			8/8 (4M/4F)	48 mcg		38.6±19.4	1.13±0.42	35.6±17.4	1.95±2.94
			8/8 (4M/4F)	72 mcg Oral Capsules Single Dose		53.1±30.2	1.50±1.16	66.0±58.1	1.52±1.91
1상	SPL/0211 NA-Japanese 0611	PK in Japanese men	건강한 지원자 9/9 (9M/0F) Day 1	24 mcg BID Oral Capsule	U-E232 (M3)	45.5±32.0	2.111±1.024	102±71	NC
			Day 7	×7 days		46.1±23.9	2.444±1.074	108±37	NC
1상	SPI/0211 SC-0641	PK in paediatrics 18/17	소아변비환자 3/3(1M/2F)	12 mcg <24kg	U-E232 (M3)	112±37.4	0.500±0.00	117±36.0	0.532±0.0805
			6/5 (4M/2F)	<36kg		26.4±17.5	0.875±0.250	82.0±33.8	2.47±2.02
			9/9 (4M/5F)	≥36kg		19.5±12.8	2.06±1.95	121(NC)	3.06(NC)

			6/6 (0M/6F)	24 mcg	≥36kg		41.8±17.0	1.00±0.548	103±65.5	1.75±2.13
1상	SPI/0211 SPK-0641	PK in patients with renal impairmen	중증신장애 (CrCl<20mL/min) 8/8 (5M/3F)	24 mcg Oral Capsule		U-E232 (M3)	39.4±15.9	1.19±0.320	104±53.2	0.877±0.499
1상	SPI/0211 S P K - 0642	PK in patients with hepatic impairment	중등도 간장애 4/4 (2M/2F)	12 mcg		U-E232 (M3)	40.1±26.3	1.13±0.424	58.0±28.1	NC
			중증 간장애 9/9 (7M/2F)				79.5±43.	0.972±0.458	113±52.3	0.904±0.398
			중등도 간장애 8/8 (4M/4F)	24 mcg			70.9±43.5	1.31±0.530	119±104	1.56±1.61
			중증 간장애 8/8 (6M/2F)				114±59.4	1.47±0.818	234±61.6	1.26±0.828

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

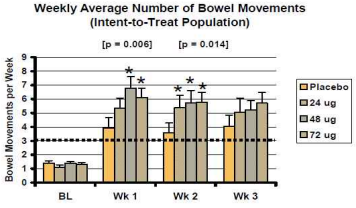
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ Efficacy : Chronic Idiopathic Constipation							
2b상	SPI/CTR02-004 *SC9921* (2000) (미국)	이중맹검, 무작위배정, 다기관 위약대조	Patients with Chronic Constipation 127	Lubiprostone (RU-0211); Placebo, 24 mcg QD, 24 mcg BID, or 24 mcg TID; Oral	3주	<일차> 일일 평균 SBM 횟수	<유효성> -투여1주시점의 전반적으로 유의한 차이를 보였음(p=0.006). 48, 72mcg 투여군은 투여 1, 2주시점의 일일 평균 자발적 배변횟수에 대해 위약대비 유의한 차이를 보였음(p=0.002, 0.003)
2상	CSR0211-11-003-	이중맹검, 무작위배	만성특발성 변비환자	루비프로스톤 8, 16, 24 mcg	14일	<일차> 투여	<유효성>

Table 2.7.3.2-2 Summary of Daily Average Number of Spontaneous Bowel Movements for Intent-to-Treat Subjects in SC9921

		Treatment Group					
		Placebo N=33	Lubiprostone 24 mcg N=29	Lubiprostone 48 mcg N=32	Lubiprostone 72 mcg N=33	Total N=127	p-value[1]
Baseline	n	31	29	32	32	124	0.241
	Mean	0.20	0.16	0.20	0.19	0.19	
	Std	0.133	0.130	0.117	0.127	0.126	
Week 1	n	32	28	27	30	117	0.006
	Mean	0.56	0.76	0.97	0.87	0.78	
	Std	0.616	0.556	0.603	0.501	0.585	
	p-value[2]	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	N/A	
Week 2	n	28	27	26	30	111	0.014
	Mean	0.51	0.77	0.82	0.83	0.73	
	Std	0.518	0.671	0.643	0.555	0.604	
	p-value[2]	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	N/A	
Week 3	n	26	25	25	27	103	0.298
	Mean	0.58	0.72	0.74	0.81	0.71	
	Std	0.604	0.744	0.487	0.567	0.604	
	p-value[2]	0.005	0.001	<0.001	<0.001	N/A	

[1] P-value is based on CMH test, stratified by investigator, using modified ridit scores testing the hypothesis of no differences among treatment groups
[2] P-values for change from baseline are from a paired t-test with the null hypothesis that the change from baseline is zero
N/A = Not applicable; Cross-reference: Section 5.3.5.1, Study SC9921, Table 11.4.1.1.1; Table 16.4.2.1

Figure 11.4.1.1.1 Weekly Average Number of Spontaneous Bowel Movements (Intent-to-Treat Population)



[ ] = statistically significant overall p-value based on a Cochran-Mantel Haenszel (CMH) test using modified ridit scores, controlling for site, and using Shaffer's modified sequentially rejective multiple test procedure.
* = statistically significant pairwise comparison based on a Cochran-Mantel Haenszel (CMH) test comparing placebo to active drug using modified ridit scores, controlling for site and using Shaffer's modified sequentially rejective multiple test procedure.

<table>
<tr>
<td></td>
<td>01
CC0721
(2007-88)
(일본)</td>
<td>정,
다기관
용량탐색</td>
<td>170</td>
<td>BID;
위약;
경구</td>
<td></td>
<td>1주시점의 SBM빈도 변화량</td>
<td>
Table 2.7.3.2-4 Change from Baseline in the Number of SBMs at Week 1 for ITT Subjects in CC0721
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="4">Treatment Group</th><th></th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>Placebo
N=42</th><th>LBP
16 mcg
N=41</th><th>LBP
32 mcg
N=43</th><th>LBP
48 mcg
N=44</th><th>Overall
p-value[1]</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>n</td><td>42</td><td>41</td><td>43</td><td>43</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td></td><td>Mean ± SD</td><td>2.0 ± 0.7</td><td>1.9 ± 0.7</td><td>1.9 ± 0.8</td><td>2.0 ± 0.7</td><td></td></tr>
<tr><td>Week 1</td><td>n</td><td>42</td><td>41</td><td>43</td><td>43</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td></td><td>Mean ± SD</td><td>3.5 ± 2.5</td><td>4.3 ± 2.5</td><td>5.3 ± 3.1</td><td>8.8 ± 7.1</td><td></td></tr>
<tr><td>Change[2]</td><td>n</td><td>42</td><td>41</td><td>43</td><td>43</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td></td><td>Mean ± SD</td><td>1.5 ± 2.4</td><td>2.3 ± 2.3</td><td>3.5 ± 3.1</td><td>6.8 ± 7.4</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>P-value[3]</td><td></td><td>0.1249</td><td>0.0017</td><td><0.0001</td><td></td></tr>
</table>
LBP = lubiprostone; SBM = spontaneous bowel movement; ITT = Intent-to-Treat; SD = standard deviation
1 Contrast test for dose response of changes from baseline
2 Change = Week 1 - baseline
3 P-value is calculated by t-test applying the closed test procedure t-test compared to placebo group
N/A = Not applicable; Cross-reference: Section 5.3.5.1, Study CC0721, Table 11-8.
</td>
</tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>SPI/CTR05-002
SC0131
(pivotal)
(2001-2)
(미국)</td>
<td>이중맹검,
무작위배정,
다기관,
위약대조</td>
<td>Patients with Chronic Constipation
242/240
(F:M 217/25)</td>
<td>Lubiprostone; Placebo BID, or 24 mcg BID; Oral</td>
<td>4주</td>
<td><일차> 투여 1주시점의 SBM빈도</td>
<td>
<유효성>
Table 11-2. Spontaneous Bowel Movement Frequency at Baseline
<table>
<tr><th>Population</th><th>Placebo</th><th>48 µg RU-0211</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Mean ± SD</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects with LOCF</td><td>1.47 ± 1.325</td><td>1.37 ± 0.873</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects without LOCF</td><td>1.47 ± 1.325</td><td>1.37 ± 0.873</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects who were completers</td><td>1.47 ± 1.344</td><td>1.34 ± 0.853</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Subjects</td><td>1.37 ± 0.854</td><td>1.35 ± 0.845</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Median (Min, Max)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects with LOCF</td><td>1.5 (0.0,12.5)</td><td>1.5 (0.0, 4.0)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects without LOCF</td><td>1.5 (0.0,12.5)</td><td>1.5 (0.0, 4.0)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects who were completers</td><td>1.5 (0.0,12.5)</td><td>1.5 (0.0, 3.1)</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Subjects</td><td>1.5 (0.0, 3.5)</td><td>1.5 (0.0, 3.1)</td></tr>
</table>
Table 11-3. Spontaneous Bowel Movement Frequency During Week 1
<table>
<tr><th>Population</th><th>Placebo</th><th>48 µg RU-0211*</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Mean ± SD</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects with LOCF</td><td>3.46 ± 2.285</td><td>5.69 ± 4.417</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects without LOCF</td><td>3.46 ± 2.285</td><td>5.69 ± 4.417</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects who were completers</td><td>3.49 ± 2.308</td><td>5.63 ± 4.432</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Subjects</td><td>3.65 ± 2.062</td><td>6.03 ± 4.378</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Median (Min, Max)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects with LOCF</td><td>3.0 (0.0, 12.0)</td><td>5.0 (0.0, 24.0)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects without LOCF</td><td>3.0 (0.0, 12.0)</td><td>5.0 (0.0, 24.0)</td></tr>
<tr><td>ITT Subjects who were completers</td><td>3.0 (0.0, 12.0)</td><td>5.0 (0.0, 24.0)</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Subjects</td><td>3.0 (0.0, 11.0)</td><td>5.0 (0.0, 24.0)</td></tr>
</table>
*p≤0.0002 for all 4 populations compared to the respective placebo group data (van Elteren's test stratified by center)
</td>
</tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>SPI/CTR04-006
SC0232 (2002-3)
(pivotal)
(미국)</td>
<td>이중맹검,
무작위배정,
다기관</td>
<td>Patients with Occasional Constipation
237/240
(F:M 209/28)</td>
<td>Lubiprostone; Placebo BID, or 24 mcg BID; Oral</td>
<td>4주</td>
<td><일차> 투여 1주시점의 SBM빈도</td>
<td>
<유효성>
Table 11-3. Summary of SBM Frequency Rates [1] (Intent-to-Treat Subjects with LOCF)
<table>
<tr><th>Week</th><th>Placebo
(N = 118)</th><th>RU-0211 48 µg
(N = 119)</th><th>P-value[2]</th><th>Overall
P-value[3]</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>118</td><td>118</td><td>0.0126</td><td></td></tr>
<tr><td>Mean (Std Dev)</td><td>1.52 (0.801)</td><td>1.28 (0.881)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Median</td><td>1.5</td><td>1.5</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Min,Max)</td><td>(0.0, 2.9)</td><td>(0.0, 3.0)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Week 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>116</td><td>111</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>Mean (Std Dev)</td><td>3.99 (2.706)</td><td>5.89 (4.022)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Median</td><td>3.5</td><td>5.0</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Min,Max)</td><td>(0.0, 12.0)</td><td>(0.0, 25.0)</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>CSR0211-11-004-01
CC0831 (2009) (일본)
(pivotal)</td>
<td>이중맹검,
무작위배정,
다기관,
위약대조</td>
<td>Patients with Chronic Constipation
124/116
(F:M 109/15)</td>
<td>Lubiprostone; 24 mcg BID; Placebo; Oral</td>
<td>28일</td>
<td><일차> 투여 1주시점의 SBM빈도 변화량</td>
<td>
<유효성>
-1주차의 SBM 빈도가 두 그룹 모두 증가하여, 위약군의 평균은 2.93(±1.82), 중앙값은 2.75로 증가했고 루비프로스톤 그룹의 평균은 5.37(±2.78), 중앙값은 5.00으로 증가했음. 그 결과 위약군은 베이스라인으로부터 1.21(±1.701)의 SBM 빈도 변화가 있었고 루비프로스톤 그룹은 3.50(±2.555)의 SBM 빈도 변화가 있었음 (p<0.0001).
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="8">§ Efficacy : Opioid induced Constipation</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>SPI/0211OBD-0631 (2007-9) (미국, 캐나다)</td><td>이중맹검, 무작위배정, 다기관 위약대조</td><td>Patients with Opioidinduced constpation 420/439 (F:M 280/158)</td><td>Capsule; Placebo BID, 24 mcg BID; Multiple-Dose, Oral</td><td>12주</td><td><일차> 투여 8주 시점의 SBM 빈도 변화량</td><td><유효성>
Table 14.2.1.1 Summary of Change from Baseline SBM Frequency at Week 8 in Subjects Without Dose Reduction
Intent-to-Treat Subjects
Treatment Group
Timepoint / Variable Statistic | Placebo (N=217) | Lubiprostone (N=221) | p-Value¹
Change from Baseline
N 169 164 0.0188*
Mean 2.4 3.2
SD 3.25 3.35
Median 1.4 2.7
Min -2.7 -2.2
Max 15.5 20.5
p-Value² <0.001* <0.001*</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>SPI/0211OBD-0632 (2007-9) (미국, 캐나다)</td><td>이중맹검, 무작위배정, 다기관 위약대조</td><td>Patients with Opioidinduced constpation 420/437</td><td>Capsule; Placebo BID, 24 mcg BID; Multiple-Dose, Oral</td><td>12주</td><td><일차> 투여 8주 시점의 SBM 빈도 변화량</td><td><유효성>
Table 14.2.1.1 Summary of Change from Baseline SBM Frequency at Week 8 in Subjects Without Dose Reduction
Intent-to-Treat Subjects
Treatment Group
Timepoint / Variable Statistic | Placebo (N=212) | Lubiprostone (N=223) | p-Value¹
Change from Baseline
N 175 168 0.8416
Mean 2.4 2.6
SD 3.20 3.26
Median 1.8 2.0
Min -4.1 -2.7
Max 20.5 16.0
p-Value² <0.001* <0.001*</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>SMR/0211OBD-1033 (2010-11) (미국, 유럽)</td><td>이중맹검, 무작위배정, 다기관 위약대조</td><td>Patients with Opioidinduced constpation 420/439 (F:M 266/169)</td><td>Capsule; Placebo BID, 24 mcg BID; Multiple-Dose, Oral</td><td>12주</td><td><일차> 전반적 SBM 반응자 비율</td><td><유효성>
Table 11-3. Overall SBM Response (ITT Population)
n (%)
Status | Placebo (N = 220) | Lubiprostone (N = 219) | p-Value CMH (Breslow-Day) Test
Responder 41 (18.6) 59 (26.9) 0.035 (0.497)[a]
Nonresponder 179 (81.4) 160 (73.1) 0.041 (0.593)[b]
Source: Table 14.2.1.1.1.
SBM = spontaneous bowel movement; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat.
Subjects with at least 9 weeks of nonmissing weekly SBM rates were overall SBM responders if they had ≥1 additional SBM compared to baseline during each week data were available and ≥3 SBMs/week for at least 9 weeks.
[a]p-Values for overall SBM response rates comparing treatment groups analyzed using CMH test stratifying by pooled site.
[b]p-Values for overall SBM response rates comparing treatment groups analyzed using CMH test stratifying by secondary pooling implemented to achieve a responder cell count of at least 5 in all cells.
*전반적인 SBM 반응 즉, 12주 치료 기간 중 최소 9주에 대한 전체 반응 (주당 ≥3 SBM)과 베이스라인 SBM 빈도 대비 최소 ≥1의 SBM 개선</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<임상결과 요약>

<table>
<tr><td>만성특발성변비</td><td>Table 2.7.3.3-7 Summary of SBM Frequency Rates at Weeks 1-4 for Pivotal, Well-controlled Studies of Lubiprostone in CIC Patients (ITT with LOCF for SC0131 and SC0232; ITT without LOCF for CC0831)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">SC0131</th><th colspan="2">SC0232</th><th colspan="2">CC0831</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo (N = 122)</th><th>LBP 48 mcg (N = 120)</th><th>Placebo (N = 118)</th><th>LBP 48 mcg (N = 119)</th><th>Placebo (N = 62)</th><th>LBP 48 mcg (N = 62)</th></tr>
<tr><td>Baseline (n)</td><td>122</td><td>120</td><td>118</td><td>118</td><td>62</td><td>61</td></tr>
<tr><td>Mean (Std Dev)</td><td>1.58 (1.312)</td><td>1.43 (0.843)</td><td>1.53 (0.806)</td><td>1.29 (0.897)</td><td>1.68 (0.77)</td><td>1.65 (0.78)</td></tr>
<tr><td>Median (p-value²)</td><td>1.5</td><td>1.5 (0.4858)</td><td>1.5</td><td>1.5 (0.0410)</td><td>2.00</td><td>2.00 (0.6370)</td></tr>
<tr><td>Mean p-value³</td><td></td><td>0.3579</td><td></td><td>0.0174</td><td></td><td>0.6343</td></tr>
<tr><td>Mean p-value (t-test)⁴</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.873</td></tr>
<tr><td>Week 1 (n) [1]</td><td>122</td><td>116</td><td>116</td><td>111</td><td>62</td><td>61</td></tr>
<tr><td>Mean (Std Dev)</td><td>3.46 (2.285)</td><td>5.69 (4.417)</td><td>3.99 (2.706)</td><td>5.89 (4.022)</td><td>2.93 (1.82)</td><td>5.37 (2.78)</td></tr>
<tr><td>Median (p-value²)</td><td>3.0</td><td>5.0 (<0.0001)</td><td>3.5</td><td>5.0 (<0.0001)</td><td>2.75</td><td>5.00 (<0.0001)</td></tr>
<tr><td>Mean p-value³</td><td></td><td>0.0001</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>Mean p-value (t-test)⁴</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><0.001</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Table 2.7.3.3-8 Summary of Changes from Baseline in SBM Frequency Rates at Weeks 1-4 for Pivotal, Well-controlled Studies of Lubiprostone in CIC Patients (ITT with LOCF for SC0131 and SC0232; ITT for CC0831; Post hoc Analysis)
마약성 진통제 (opioid) 유발성 변비	<SMR/0211OBD-1033> **Table 11-3. Overall SBM Response (ITT Population)**

	SC0131		SC0232		CC0831	
	Placebo (N = 122)	LBP 48 mcg (N = 120)	Placebo (N = 118)	LBP 48 mcg (N = 119)	Placebo (N = 62)	LBP 48 mcg (N = 62)
Week 1 (n)	122	116	116	110	62	62
Mean CFB (Std Dev)	1.88 (2.242)	4.26 (4.339)	2.46 (2.613)	4.62 (4.083)	1.21 (1.701)	3.50 (2.555)
Median CFB	1.5	3.5	1.5	3.8	1.1	2.9
Median p-values[1]		<0.0001		<0.0001		<0.0001
Mean p-values[2]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

Status	n (%) Placebo (N = 220)	Lubiprostone (N = 219)	p-Value CMH (Breslow-Day) Test
Responder	41 (18.6)	59 (26.9)	0.035 (0.497)[a]
Nonresponder	179 (81.4)	160 (73.1)	0.041 (0.593)[b]

Source: Table 14.2.1.1.1.
SBM = spontaneous bowel movement; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat.
Subjects with at least 9 weeks of nonmissing weekly SBM rates were overall SBM responders if they had ≥1 additional SBM compared to baseline during each week data were available and ≥3 SBMs/week for at least 9 weeks.
[a]p-Values for overall SBM response rates comparing treatment groups analyzed using CMH test stratifying by pooled site.
[b]p-Values for overall SBM response rates comparing treatment groups analyzed using CMH test stratifying by secondary pooling implemented to achieve a responder cell count of at least 5 in all cells.

[안전성 평가 결과요약]

○ 만성 특발성 변비

1. 이상반응

1) PSG 코호트 (48 mcg 루비프로스톤 vs. 위약)

- 48 mcg 루비프로스톤을 복용한 시험대상자의 적어도 5%가 메스꺼움(26.9%), 설사 (9.6%), 두통 (9.0%), 복통 (6.0)를 보고하였으며, 두통을 제외하고 이 AE의 빈도는 위약군의 2배 이상임.
- 위약군보다 2배 이상 발생한 AE에는 헛배부름, 구토, 복부 불쾌감, 어지러움 및 말초 부종이 있었고, 흉부 불쾌감, 호흡곤란, 가슴 두근거림 및 일과성 열감은 루비프로스톤 시험대상자에서만 보고되었음
- 위장계 AE만이 위약과 비교하여 통계학적으로 의미있게 더 자주 발생하였으며 루비프로스톤의 작용 기전을 고려하였을 때 메스꺼움, 설사, 복부 팽창, 복통 및 헛배부름은 예상되는 증상들임.

2. 중대한 이상반응

1) WCG 코호트 통합군

- 5.1% 위약 시험대상자와 8.1% 루비프로스톤 시험대상자가 적어도 한 건의 중대 AE를 보고 했다. 중대한 AE는 위장계 질환이 가장 많았으며 루비프로스톤 복용 환자의 ≥1%에서 보고된 중대한 AE에는 구토증상 (0.8-3.3%), 두통(0.8-1.7%), 그리고 호흡곤란(0-1.7%)이 있었다. 일본 핵심 시험에서 보고된 중대한 AE는 환자의 자발적 유산 1건이었다.

2) GS 코호트 통합군

- 4명의 위약 시험대상자 (1.3%)와 32명의 루비프로스톤 48 mcg 시험대상자 (2.9%)에서 SAE가 보고됨. 위장 질환 (0.6%)만이 48 mcg 루비프로스톤 복용 시험대상자의 > 0.5% 빈도를 나타냈고 충수돌기염, 게실염, 실신, 흉통 및 탈수 등이 있었다.

3) 7개 모든 코호트

- 루비프로스톤 복용시 위약과 비교하여 AE가 증가하였지만 중대한 AE의 발생 빈도는 매우 낮아 SAE 및 치료

와 관련된 SAE 빈도에 있어서 위약과 루비프로스톤 48 mcg 사이에 눈에 띄는 차이는 없었다.

3. 약물이상반응

1) WCG 코호트 통합군

- 루비프로스톤 복용 환자의 절반까지 약물이상반응을 경험하였고, 대부분 위장계 증상이었 다. 가장 자주 발생한 약물이상반응은 구토 증상으로 위약 복용 환자의 1.6-4.2%와 비교하였을 때 루비프로스톤 복용 환자의 14.5-30.8%에서 발생하였다. 루비프로스톤 복용 환자의 ≥5% 에서 발생한 다른 약물이상반응으로 설사, 복통, 헛배부름, 어지러움 및 두통이 있음.
- 위약 복용 환자와 비교하였을 때 루비프로스톤 복용 환자에서 흉부 불쾌감, 말초 부종 및 호흡곤란의 발생률이 높게 관찰되었는데, 이러한 AE는 루비프로스톤 복용중인 환자의 약 2%에서 나타났으나, 위약 복용중인 환자에서는 나타나지 않았다. 이러한 AE의 부분은 치료와 관련되었으나 심각성은 경증에서 보통 수준인 것으로 판단되었다.

  SAE는 없었으나, 일부는, 특히 호흡곤란의 경우에서, 치료 중단을 초래했다

2) 치료와 관련된 설사, 복부 팽창, 묽은 변, 말초 부종은 WCG 코호트와 비교하였을 때 기간이 더 긴 코호트(LTS, GS 및 OS)에서 증가하였다. 시험대상자의 변비가 시간에 따라 호전되었다면, 설사 및 묽은 변과 같은 치료와 관련된 부작용의 일부는 24 mcg 1일 1회로 용량을 줄여서 완화되었을 수도 있다.

4. 중대한 이상약물반응

- 두 건이 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 판단됨

  - 48 mcg 루비프로스톤을 복용하는 동안 임신하여 기형 발이 있는 아이 출산 1례

  - 약제 관련 가능성이 있는 것으로 판단되는 중대하고 심한 설사 1례

- 일본 임상시험에서, 루비프로스톤 48 mcg를 복용중인 1명의 환자가 회전 현기증과 감각저하를 경험하였으며, 이는 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 판단됨

5. 약물 중단과 관련된 이상 반응

- 통합군의 WCG 코호트에서, 1.5%의 위약 시험대상자와 10.7%의 48 mcg 루비프로스톤 시험대상자가 AE 때문에 중단하였고, 이 차이는 통계학적으로 의미가 있었다
- 48 mcg 루비프로스톤 시험대상자의 1% 이상에서 약물 중단을 유발한 위장관 AE에는 구 토 증상 (5.2%), 설사 (1.5%), 복통 (1.5%) 및 헛배부름 (1.5%)가 있었다.
- 호흡기, 흉부 및 종격동의 AE로 인해 루비프로스톤 시험대상자의 2.6%에서 약제를 중단하였음. 약제 중단과 관련된 AE에는 호흡곤란 (1.8%), 목 건조 (0.4%), 인후통 (0.4%) 및 목조임 (0.4%) 등이 있었음.

Table 2.7.4.2-8 Summary of Treatment-Related AEs Reported by more than 1% of Lubiprostone All Active Doses Subjects (SES)

SYSTEM/ORGAN/CLASS Preferred Term	Cohort Well-controlled Group N=333 n (%)	Pivotal Study Group[1] N=301 n (%)	Long-term Safety[1] N=878 n (%)	General Safety N=1175 n (%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	92 (27.6)*	71 (23.6)*	225 (25.6)	341 (29.0)*
Diarrhea	26 (7.8)*	25 (8.3)*	141 (16.1)	174 (14.8)*
Abdominal pain	17 (5.1)*	13 (4.3)*	44 (5.0)	63 (5.4)*
Flatulence	11 (3.3)*	10 (3.3)*	47 (5.4)	64 (5.4)*
Abdominal discomfort	8 (2.4)*	8 (2.7)*	14 (1.6)	25 (2.1)*
Abdominal distension	8 (2.4)	4 (1.3)	59 (6.7)	72 (6.1)*
Abdominal pain upper	5 (1.5)	4 (1.3)	10 (1.1)	16 (1.4)
Dyspepsia	4 (1.2)*	4 (1.3)	14 (1.6)	18 (1.5)
Dry mouth	4 (1.2)*	3 (1.0)*	10 (1.1)	14 (1.2)*
Vomiting	4 (1.2)*	2 (0.7)*	29 (3.3)	39 (3.3)*
Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.4)	12 (1.0)*
Nervous system disorders				
Headache	33 (9.9)	24 (8.0)	85 (9.7)	129 (11.0)*
Dizziness	15 (4.5)*	14 (4.7)*	23 (2.6)	39 (3.3)*
General disorders and administrative site conditions				
Fatigue	7 (2.1)	6 (2.0)*	13 (1.5)	23 (2.0)*
Oedema peripheral	4 (1.2)*	3 (1.0)*	19 (2.2)	27 (2.3)*
Chest discomfort	5 (1.5)*	6 (2.0)*	10 (1.1)	17 (1.4)*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dyspnoea	7 (2.1)*	5 (1.7)*	13 (1.5)	24 (2.0)*

○ Opiod induced constipation [안전성 결과]

1. 이상반응

- 루비프로스톤 치료 시험대상자의 66.1%, 위약 치료 시험대상자의 52.5%가 최소 1개 이상의 이상반응을 보고했다. 연구 약물로 인한 이상반응은 루비프로스톤 치료 시험대상자의 32.1%에서, 위약 치료 시험대상자의 20.2%에서 확인되었다. 위약 치료 시험대상자들보다 더 높은 비율의 루비프로스톤 치료 시험대상자들이 이상반응 때문에 연구를 중단했다 (6.6% vs. 2.5%).
- 루비프로스톤 치료 시험대상자들이 경험한 심각한 이상반응 중 연구 약물에 의해 유발된 경우는 없었다.
- 루비프로스톤으로 치료를 받던 889명의 시험대상자 중 2건의 사망이 보고되었으며, 전체 사망률은 0.2%였다. 2건 모두 (1건은 다중 약물 중독, 1건은 패색전, 식도 종양, 흉막삼출, 패혈쇼크, 호흡부전, 급성 신장부전) 루비프로스톤에 의해 유발된 것이 아니었다

2. 약물이상반응

- 최소 1번 이상의 치료 관련 이상반응을 경험한 것으로 보고된 시험대상자는 루비프로스톤 치료 시험대상자의 32.1%(889명 중 285명), 위약 치료 시험대상자의 20.2%(652명 중 132명) 이었다
- GI 관련 이상반응이 가장 흔한 치료 유발성 이상반응으로 루비프로스톤 치료 시험대상자 889명 중 244명(27.4%), 위약 치료 시험대상자 652명 중 97명(14.9%)이 이를 경험하였다. 루비프로스톤군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 메스꺼움(13.9%) 이었고 그 다음은 설사(11.4%), 복통(5.3%), 구토(5.3%) 순이었고 빈도는 위약군에서의 1.3-3.3배로 나타났다.
- 말초부종, 요통, 관절통, 불면증도 루비프로스톤군에서 발생 빈도가 2배 이상 더 높았다.

3. 중대한 이상반응

- 위약 치료 시험대상자의 3.2%와 루비프로스톤 치료 시험대상자의 6.6%가 최소 1번 이상 심각한 이상반응을

경험했다. 심각한 관상동맥 질환(3명, 0.3%), 위장염(3 명, 0.3%), 폐렴(3명, 0.3%), 담낭염(2 명, 0.2%), 세포염(3 명, 0.3%), 요통(3 명, 0.3%), 편두통(2 명, 0.2%), 만성 폐쇄성 폐질환(2 명, 0.2%), 흉막삼출(2 명, 0.2%), 폐색전(2 명, 0.2%), 호흡부전 (2 명 0.2%)이 루비프로스톤 치료 시험대상자 1명 이상에서 보고되었고, 그 외 심각한 이상반응들은 각각 1명의 시험대상자에서만 보고되었다.

- 루비프로스톤 치료 시험대상자들이 경험한 중대한 이상반응 중 연구 약물에 의해 유발된 것은 없었다

4. 이상반응으로 인한 약제 중단

- 루비프로스톤군에서 연구 중단으로 이어진 이상반응 중 가장 흔하게 보고된 것은 설사와 메스꺼움 이었다. 연구 중단으로 이어진 그 외 이상반응들은 루비프로스톤 시험대상자의 1% 미만에서 보고 되었다.

○ 과민성 장 증후군

1. 이상반응

1) 이중눈가림 치료 기간

- 적어도 하나 이상의 AE를 보고한 시험대상자의 비율은 위약 51.7%, 루비프로스톤 16 mcg 51.2%로 서로 비슷했으며 루비프로스톤 32 mcg과 48 mcg 그룹보다 낮았다.
- 위장관계의 AE, 즉 오심, 설사, 복통, 복부 팽만, 고창이 가장 흔한 AE였으며, 오심을 제외하면(루비프로스톤 16mcg 10.9% vs. 위약 6.4%) 보고된 AE 빈도는 루비프로스톤 16mcg와 위약 시험대상자들에게 비슷했다.
- 위장관 질환 이외 호흡기, 흉부 및 종격동 질환 등에서 시험대상자의 1% 이상이 AE를 보고하였다.

2) OLE 치료 기간

- 전체적으로 시험대상자의 62.1%가 적어도 하나의 AE를 보고했고, 치료 그룹별로는 P/P/L 시험대상자의 61.5%, L/P/L 시험대상자의 60.0%, L/L/L 시험대상자의 63.2%가 적어도 하나의 AE를 보고했다
- 위장관 질환(28.8%), 감염 및 체내침입(28.5%), 근골격계 및 결합조직 장애(11.0%), 신경계 장애(10.0%)가 시험대상자의 적어도 10%가 AE를 보고한 SOC였다.

2. 약물이상반응

1) 이중눈가림 치료 기간

- 하나 이상의 치료 관련 AE를 보고한 시험대상자는 위약 시험대상자의 20.9%, 루비프로스톤 16mcg 시험대상자의 22.4%이었다.
- 시험대상자의 1% 이상이 보고한 치료 관련 AE의 대부분은 본질적으로 위장 관련 AE이었으나 오심과 설사를 제외하면, 대부분의 AE에 대한 빈도는 루비프로스톤 16mcg 그룹에서 위약 그룹에 비해 비슷하거나 더 낮았다.

Table 2.7.4.2-9. Related Adverse Events Reported by ≥ 1% of Subjects during Double-blinded Treatment (Safety Evaluable Subjects)

System Organ Class/ Preferred Term (MedDRA v7.0)	Placebo (N=435) n (%)	Lubiprostone 16 mcg (N=832) n (%)
Gastrointestinal disorders		
Nausea	17 (3.9)	68 (8.2)
Diarrhea	18 (4.1)	49 (5.9)
Abdominal pain	18 (4.1)	23 (2.8)
Abdominal distension	10 (2.3)	16 (1.9)
Flatulence	11 (2.5)	20 (2.4)
Dyspepsia	4 (0.9)	8 (1.0)
Nervous system disorders		
Headache	12 (2.8)	19 (2.3)
Dizziness	6 (1.4)	9 (1.1)

2) OLE 치료 기간

- 시험대상자의 1% 이상이 보고한 치료 관련 AE의 과반수는 본질적으로 위장과 관련되며, 루비프로스톤 치료 시 예상된다.
- 설사, 오심, 복통, 묽은 변은 P/P/L 시험대상자들 사이에 가장 흔했고, 어지럼증은 L/P/L 시험대상자들 사이에 가장 흔했으며, 복부 팽만 및 상복부 통증은 L/L/L 시험대상자 사이에 가장 흔했다.

3. 중대한 이상반응

- 전체적으로 1361명의 시험대상자 중 14명(약 1.0%)이 이중눈가림 치료 중에 적어도 하나의 중대한 AE를 보고했다.
- 통계적으로 유의한 치료 그룹 간 차이는 없었고, 이들은 모두 연구 약물과 무관한 것으로 간주되었다.

4. 사망

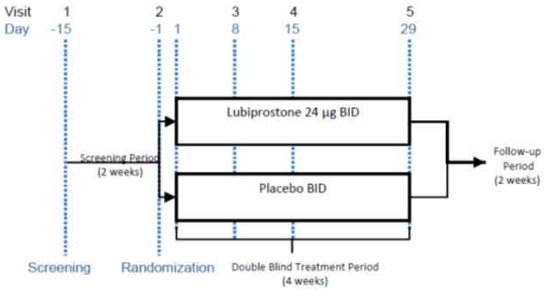
- 루비프로스톤 16mcg 그룹의 한 시험대상자가 이중눈가림 치료 중에 사망했다. 비정상적인 심장 병력이 있는 시험대상자는 연구 약품과 관계가 없는 것으로 여겨지는 치명적인 심정지를 겪었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 별도로 가교시험 수행

구분	국내가교시험(Lubiprostone-3002)
pivotal 여부	non-pivotal 3상 임상시험
시험목적	위약과 비교하여 만성 특발성 변비(CIC)가 있는 시험대상자들을 대상으로 4주간 루비프로스톤 24 ㎍ 1일 2회 (BID) 경구 투여의 유효성 및 안전성 평가 - 계획/등록 시험대상자수 : 150명/156명 - 임상시험설계 : 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조
대상환자	**만성특발성 변비가 있**는 19세의 남녀 시험대상자들은 6개월 이상 그리고 스크리닝 기간 동안 동일한 SBM 빈도가 확인된

	자들에 대해 평균 주당 3회 미만의 자발적 장운동(SBM) 빈도를 갖는 것으로 정의된 변비의 병력이 있어야 함
대상약물	- 시험약 및 위약 : 루비프로스톤 24 μg 연질 젤라틴 캡슐 또는 위약 1일 2회
투여방법 및 기간	-시험약 또는 위약 1일 2회 4주(28일) 투여 
유효성 평가결과	**1. 1차 유효성 평가변수** -(투여 제1주의 SBM 빈도) 제 1주의 빈도율 평균 및 중앙값은 루비프로스톤 치료군에서 통계적으로 유의하게 더 높았다(p=0.007). **Table 11.g Statistical Analysis (van Elteren Test) of SBM Frequency at Week 1, LOCF (FAS)** Study Visit / Treatment Group / N (a) / Mean (SD) / Median / Min, Max / 95% CI for the Mean Difference (Lubiprostone-Placebo) / Median Value of CI / p-value Baseline / Lubiprostone 24 μg BID / 82 / 1.7 (0.84) / 2.0 / 0, 4 Placebo / 74 / 1.6 (0.72) / 1.5 / 0, 4 Week 1 / Lubiprostone 24 μg BID / 82 / 4.4 (2.65) / 4.0 / 0, 14 / (0.1, 1.9) / 1.0 / 0.007 Placebo / 74 / 3.1 (1.75) / 3.0 / 0, 9 Change from baseline / Lubiprostone 24 μg BID / 82 / 2.7 (2.54) / 2.0 / -1, 12 Placebo / 74 / 1.5 (1.84) / 1.5 / -2, 7 Source: Table 15.2.6.1.1. SBM, using van Elteren Test was stratified by center. Centers with fewer subjects were pooled based on geographical proximity. CI was estimated by inverting the hypothesis test. Max=maximum, Min=minimum. (a) N for each group is the number of subjects that were used in the analysis. **Table 11.h Statistical Analysis (van Elteren Test) of SBM Frequency at Week 1, LOCF (PPS)** Study Visit / Treatment Group / N (a) / Mean (SD) / Median / Min, Max / 95% CI for the Mean Difference (Lubiprostone-Placebo) / Median Value of CI / p-value Baseline / Lubiprostone 24 μg BID / 64 / 1.7 (0.76) / 2.0 / 0, 3 Placebo / 69 / 1.6 (0.69) / 1.5 / 0, 3 Week 1 / Lubiprostone 24 μg BID / 64 / 4.4 (2.52) / 4.0 / 0, 12 / (0.1, 1.9) / 1.0 / 0.012 Placebo / 69 / 3.2 (1.80) / 3.0 / 0,9 Change from baseline / Lubiprostone 24 μg BID / 64 / 2.7 (2.39) / 2.2 / -1, 11 Placebo / 69 / 1.6 (1.89) / 1.5 / -2, 7 Source: Table 15.2.6.1.2. SBM, using van Elteren Test was stratified by center. Centers with fewer subjects were pooled based on geographical proximity. CI was estimated by inverting the hypothesis test. Max=maximum, Min=minimum. (a) N for each group is the number of subjects that were used in the analysis.
안전성 평가결과	이상반응, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 영구중단의 개요 **Table 12.c Overview of TEAEs, Including SAEs (SAF)** Placebo (N=74) / Lubiprostone 24 μg BID (N=81) / Total (N=155) Events / Subjects (%) / Events / Subjects (%) / Events / Subjects (%) AEs / 24 / 13 (17.6) / 79 / 38 (46.9) / 103 / 51 (32.9) Related (a) / 15 / 8 (10.8) / 53 / 29 (35.8) / 68 / 37 (23.9) Not related / 9 / 5 (6.8) / 26 / 9 (11.1) / 35 / 14 (9.0) Mild / 24 / 13 (17.6) / 60 / 31 (38.3) / 84 / 44 (28.4) Moderate / 0 / 0 / 15 / 5 (6.2) / 15 / 5 (3.2) Severe / 0 / 0 / 4 / 2 (2.5) / 4 / 2 (1.3) Leading to discontinuation / 2 / 2 (2.7) / 18 / 8 (9.9) / 20 / 10 (6.5) SAEs / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 Related (a) / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 Not related / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 / 0 Leading to discontinuation /	0 / 0 / 0 / 0 / 0 Deaths / 0 / 0 / 0 Source: Table 15.3.1.1. (a) A treatment-related AE was defined as an AE that followed a reasonable temporal sequence from administration of a drug (including the course after withdrawal of the drug), or for which possible involvement of the drug could not be ruled out, although factors other than the drug, such as underlying diseases, complications, concomitant drugs and concurrent treatments, might have also been responsible. **Table 12.f TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation by SOC and PT (SAF)** Number (%) of Subjects SOC / PT / Placebo (N=74) / Lubiprostone 24 μg BID (N=81) / Total (N=155) Subjects with any TEAE leading to study drug discontinuation / 2 (2.7) / 8 (9.9) / 10 (6.5) **Gastrointestinal disorders** / 2 (2.7) / 8 (9.9) / 10 (6.5) Nausea / 0 / 6 (7.4) / 6 (3.9) Dyspepsia / 2 (2.7) / 4 (4.9) / 6 (3.9) Diarrhea / 0 / 2 (2.5) / 2 (1.3) Frequent bowel movements / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) **Metabolism and nutrition disorders** / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) Decreased appetite / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) **Nervous system disorders** / 0 / 3 (3.7) / 3 (1.9) Dizziness / 0 / 2 (2.5) / 2 (1.3) Headache / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) Dyspnea / 0 / 1 (1.2) / 1 (0.6) Source: Table 15.3.1.12.1.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 루비프로스톤은 전신 생체이용률이 낮으며,혈장 농도가 정량한계 미만(10pg/mL)이었음 · 활성대사체 M3의 AUC는 용량의존적으로 증가하는 경향을 보였음(24, 144mcg)
Pharmacodynamic	Flat	Steep	· 용량 증가에 따른 임상적 효과(일일 평균 자발적 배변횟수)가 완만한 경향을 보였음 - 루비프로스톤 24mcg QD, BID, TID 투여한 용량탐색시험(SC9921)에서 일일 평균 SBM횟수가 완만한 경향을 보였음
Therapeutic range	Wide	Narrow	· 건강한 시험대상자를 대상으로 루비프로스톤 최대 144mcg 단회, 1일 최대 108 mcg 7일 반복투여 또는 변비환자를 대상으로 최대 1일 최대 72mcg 3주 투여시 특별히 안전성 이슈 없었음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 사람 및 동물시험에서 루비스톤이 15-postiion reduction, α-chain β-oxidation, ω-chain ω-osidation에 의해 광범위하게 대사됨을 확인하였음. 간 cytochrome P450에 의해 매개되지 않으며, 흔히 존재하는 carbonyl reductase가 다소 관여하는 것으로 보임 · 루비프로스톤은 carbonyl group의 환원에 의해 활성대사체로 M3이 사람 및 동물에서 모두 생성되며, 방사성 표지된 루비프로스톤의 10% 미만을 차지하였음
Bioavailability	high	Low	· 루비프로스톤은 경구투여 후 혈장에서 정량한계 미만(10pg/mL)으로 검출되며, 전신이용률이 낮은 편임
Protein binding	Low	High	· 사람 혈장단백결합율 94%
Drug interaction	Little	High	· 생체내 약물상호작용시험 수행하지 않았음 · 루비프로스톤은 혈장에서 검출되지 않으며 cytochrome P450에 의해 대사되거나, 이에 영향을 주지 않음. · 메타돈과 같은 디페닐헵탄 오피오이드와 잠재적 상호작용이 있을 수 있음. 비임상시험에서 메타돈과 같은 디페닐헵탄 계열의 오피오이드의 경우 루비프로스톤에 의한 ClC-2의 활성이 용량의존적으로 감소되었음. 그러므로 디페닐헵탄계열 오피오이드 투여하는 환자에서 아미티자의 유효성이 용량의존적으로 감소될 가능성 있음
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 루비프로스톤은 전신 생체이용률이 낮으며, 국소적으로 작용하는 염화물 채널 활성제(chloride

	Less	More likely	Comments
			channerl activator, ClC-2 activator)임
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨.
Multiple co-mediciation	Little	High	· 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비의 치료제로 사용됨에 따라 마약성 진통제와 함께 병용투여될 수 있음

6.6.3. 가교자료평가

구분	한국인 대상 가교시험	CC0831 (일본)	SC0131 (미국)(pivotal)	SC0232 (미국)(pivotal)
	제 3상, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조 시험	3상, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 시험	3상, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 시험	
	CIC 환자 156명	CIC가 있는 일본인 시험대상자 124명	CIC 환자 242명 및 237명 (미국, 주로 백인 시험대상자)	
유효성 평가 결과	•일차 평가변수 제 1주의 빈도율 평균 및 중앙값은 루비프로스톤 치료군에서 통계적으로 유의하게 더 높았다(p=0.007).	•일차 평가변수 1주째에 치료 효과는 위약군에 비해 루비프로스톤군에서 유의하게 더 높았다(p<0.001).	•일차 평가변수 1주째에 평균 SBM 빈도는 위약군에 비해 루비프로스톤군에서 유의하게 더 높았다(p<0.0001).	
유효성 평가결과	1. SBM frequency at Week 1-4 **Table 6.a Summary of SBM Frequency at Weeks 1, 2, 3, and 4**			

	Lubiprostone-3002		CC0831		SC0131		SC0232	
	Placebo (N=74)	Lubiprostone 24 µg BID (N=82)	Placebo (N=62)	Lubiprostone 24 µg BID (N=62)	Placebo (N=122)	Lubiprostone 24 µg BID (N=120)	Placebo (N=118)	Lubiprostone 24 µg BID (N=119)
Baseline								
N	74	82	62	61	119	120	118	118
Mean (SD)	1.6 (0.72)	1.7 (0.84)	1.7 (0.77)	1.7 (0.78)	1.5 (1.33)	1.4 (0.87)	1.5 (0.80)	1.3 (0.88)
Median	1.5	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5	1.5
Min, max	0, 4	0, 4	0, 3	0, 3	0, 13	0, 4	0, 3	0, 3
p-value				0.873		0.6120		0.0126
Week 1								
N	74	82	62	61	122	116	116	111
Mean (SD)	3.1 (1.75)	4.4 (2.65)	2.9 (1.82)	5.4 (2.78)	3.5 (2.29)	5.7 (4.42)	4.0 (2.71)	5.9 (4.0)
Median	3.0	4.0	2.8	5.0	3.0	5.0	3.5	5.0
Min, max	0, 9	0, 14	0, 9	0, 15	0, 12	0, 24	0, 12	0, 25
p-value		0.007		<0.001		≤0.0001		<0.0001
Week 2								
N	74	82	60	58	122	116	116	111
Mean (SD)	3.2 (1.80)	4.2 (2.39)	3.0 (2.02)	4.4 (2.45)	3.2 (2.53)	5.1 (4.08)	3.6 (2.67)	5.0 (4.21)
Median	3.0	4.0	3.0	4.1	3.0	4.0	3.0	4.0
Min, max	0, 8	0, 11	0, 8	0, 10	0, 15	0, 17	0, 14	0, 21
p-value		0.003		<0.001		0.0017		0.0487
Week 3								
N	74	82	61	57	122	116	116	111
Mean (SD)	3.4 (1.98)	4.1 (2.42)	3.2 (2.20)	4.4 (2.56)	2.8 (2.23)	5.3 (4.88)	3.4 (2.76)	5.6 (4.56)
Median	3.0	4.0	3.0	4.0	2.0	5.0	3.0	5.0
Min, max	0, 11	0, 11	0, 10	0, 13	0, 13	0, 31	0, 17	0, 22
p-value		0.063		0.005		0.0002		0.0004
Week 4								
N	74	82	60	59	122	116	116	111
Mean (SD)	3.2 (1.75)	4.0 (2.31)	3.3 (2.52)	4.3 (2.88)	2.9 (2.36)	5.3 (4.74)	3.5 (2.86)	5.4 (4.80)
Median	3.0	3.8	3.0	4.0	2.3	4.0	3.0	4.3
Min, max	0, 8	0, 12	0, 13	0, 11	0, 12	0, 31	0, 19	0, 27
p-value		0.036		0.044		0.0002		0.0068

Source: Takeda CSR Lubiprostone-3002 Tables 15.2.6.1.1 and 15.2.6.1.8, and Sucampo CSRs Study CC0831 Table 14.2.1.3, Study SC0131 Table 14.2.1.1, and Study SC0232,Table 14.2.1.1.

구분	한국인 대상 가교시험	CC0831 (일본)	SC0131 (미국)(pivotal)	SC0232 (미국)(pivotal)

안전성 평가결과

Table 6.b Proportion of Subjects With an SBM Within 24 Hours After the First Dose

	Lubiprostone-3002 (a)		CC0831 (b)		SC0131 (a)		SC0232 (a)	
	Placebo (N=74)	Lubiprostone 24 µg BID (N=82)	Placebo (N=62)	Lubiprostone 24 mcg BID (N=62)	Placebo (N=122)	Lubiprostone 24 µg BID (N=120)	Placebo (N=118)	Lubiprostone 24 µg BID (N=119)
N	74	81	62	62	122	120	118	119
Responders (%)	26 (35.1)	46 (56.8)	19 (30.6)	36 (58.1)	45 (36.9)	68 (56.7)	37 (31.4)	73 (61.3)
Nonresponders (%)	48 (64.9)	35 (43.2)	43 (69.4)	26 (41.9)	77 (63.1)	52 (43.3)	79 (66.9)	43 (36.1)
p-value		0.008		0.004		0.0024		<0.0001

Source: Takeda CSR Lubiprostone-3002 Table 15.2.6.2.1, and Sucampo CSRs Study CC0831 Table 11.4-11, Study SC0131 Table 14.2.5.1, and Study SC0232 Table 14.2.5.1.
(a) Analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test.
(b) Analyzed using Fisher's exact test.

Table 6.h Summary of TEAEs Occurring in ≥5% of Subjects in Any Treatment Group

	Number (%) of Subjects							
	Lubiprostone-3002		CC0831		SC0131		SC0232	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=74)	Lubiprostone 24 µg BID (N=81)	Placebo (N=62)	Lubiprostone 24 µg BID (N=62)	Placebo (N=122)	Lubiprostone 24 µg BID (N=120)	Placebo (N=118)	Lubiprostone 24 µg BID (N=119)
GI disorders								
Vomiting	0	3 (3.7)	0	4 (6.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
Nausea	3 (4.1)	19 (23.5)	1 (1.6)	11 (17.7)	7 (5.7)	42 (35.0)	8 (6.8)	29 (24.4)
Dyspepsia	5 (6.8)	6 (7.4)	0	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (5.0)
Diarrhea	2 (2.7)	5 (6.2)	0	10 (16.1)	2 (1.6)	8 (6.7)	1 (0.8)	5 (4.2)
Abdominal pain	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.6)	3 (4.8)	2 (1.6)	9 (7.5)	3 (2.5)	5 (4.2)
Flatulence	2 (2.7)	0	0	0	1 (0.8)	7 (5.8)	2 (1.7)	4 (3.4)
Nervous system disorders								
Headache	0	5 (6.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	10 (8.2)	14 (11.7)	5 (4.2)	8 (6.7)
Dizziness (excl vertigo) (a)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.8)	7 (5.8)	2 (1.7)	6 (5.0)
Infections and infestations								
Nasopharyngitis	2 (2.7)	4 (4.9)	4 (6.5)	7 (11.3)	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Dyspnoea	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)	0	6 (5.0)

Source: Takeda CSR Lubiprostone-3002 Table 15.3.1.2.1, and Sucampo CSRs Study CC0831 Table 14.3.1.4, Study SC0131 Table 14.3.2, and Study SC0232 Table 14.3.2).
GI=gastrointestinal.
(a) Studies Lubiprostone-3002 and CC0831 AE term is dizziness.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

만성 특발성 변비:

- 여러 임상시험에서, 아미티자는 만성 특발성 변비 또는 만성 변비(장기 질환에 기인한 변비는 제외함)가 있는 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. 아미티자 24 mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 1주차 동안 그리고 나머지 시험 주간 동안 자발적 장운동의 보다 높은 빈도를 나타냈다. 아미티자는 위약 대비 투여 후 최초 24시간 이내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들보다 아미티자를 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급과 치료 효과뿐만 아니라 복부 팽만, 복부 불쾌감, 대변 굳기 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 아미티자 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다. 아미티자로 치료 후, 아미티자의 사용중단은 반동(rebound) 효과로 이어지지 않았다.

마약성 진통제(opioid) 유발성 변비:

- 여러 임상시험에서, 아미티자는 비암성 통증을 가진 마약성 진통제 유발 변비 환자들에게서 효과적인 것으로 입

증되었다. “전반적 반응자” (자료가 입수된 전체 치료 주간 동안 베이스라인 대비 ≥1 SBM 개선 그리고 치료 12주 중 최소 9주간 ≥3 SBMs/week을 갖는 것으로 정의됨)로 간주된 아미티자로 치료 받은 환자들의 비율은 위약으로 치료 받은 환자들의 비율보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 12주간 아미티자 24mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 8주째 자발적 장운동의 더 높은 빈도 또는 전체 치료기간에 걸쳐 자발적 장운동의 보다 높은 전체 빈도를 나타냈다. 아미티자는 위약과 비교할 때 투여 후 최초 4, 8, 12, 24 및 48시간 내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 최초 자발적 장운동까지의 시간은 위약을 투여 받은 환자들 보다 아미티자를 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 중증도 등급뿐만 아니라, 복부 팽만, 대변 굳기, 복통 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 아미티자 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다.

과민성 장 증후군:

- 변비형 과민성 장 증후군 3상 임상시험에서 루비프로스톤이 위약 대비 우월성을 입증하였으나, 임상시험에서 사용된 일차평가변수 및 효과차이 등을 종합적으로 고려할 때, 루비프로스톤의 변비형 과민성 장 증후군에 대한 유효성에 대하여 중앙약사심의위원회의 부의하고자 함

  - 중앙약사심의위원회 회의결과(2019.04.09.) 동 품목의 변비형 과민성 장 증후군 치료제에 대한 유효성 인정되지 않음

- 신청 허가사항 중 임부에 관한 투여 : 임부에서 이 약 사용시 안전성에 대한 자료가 제한적이며, 기니픽등 비임상시험결과 및 임부에 대한 임상자료 및 시판후 보고등 등을 종합적으로 고려할 때, 임부에서 이 약을 투여하지 않도록 설정이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 Amitiza(lubiprostone), capsule 8 mcg, 24 mcg, Sucampo Pharmaceuticals LLC 2006.01.31. 허가
- 영국 Amitiza 24mcg Takeda UK Limited 2012.09.10. 허가
- 일본 Amitiza 24mcg Sucampo Pharma Ltd 2012.06.29. 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 레졸로정1밀리그램(프루칼로프라이드숙신산염), 레졸로정2밀리그램(프루칼로프라이드숙신산염) 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2019.05.17.
제품명	아미티자연질캡슐8마이크로그램(루비프로스톤) 아미티자연질캡슐24마이크로그램(루비프로스톤)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0
주성분 및 함량	루비프로스톤 8, 24mcg		
효능·효과	1. 성인에서 만성 특발성 변비의 치료 2. 만성 비암성 통증 성인환자에서 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비의 치료. - 디페닐헵탄 마약성진통제(예. 메타돈)을 복용하는 환자에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
■ 구역 ■ 설사 ■ 호흡곤란 ■ 흉부 불쾌감/통증 ■ 과민반응	▸일반적인 의약품 감시활동 ※호흡곤란, 흉부 불쾌감/통증 이상사례 추적보고서 포함 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	첨부문서 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
■ 유산촉진 또는 최기형성 효과 ■ 간장애 ■ 허혈성 대장염*	▸일반적인 의약품 감시활동 ※허혈성 대장염 이상사례 추적보고서 포함 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	첨부문서 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
■ 임부에서의 안전성 ■ 소아에서의 유효성 및 안전성	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사, 6년)	첨부문서 환자용 사용 설명서

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