

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014 년 12 월

담당자	연구관	과 장
조일영	강주혜	최기환

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	(주)드림과마 (주)대웅제약 에스케이케미칼(주) 씨제이헬스케어주식회사 제일약품(주)백암공장	② 문서번호	20140226280 20140228876 20140226468 20140228828 20140228849(2014.12.29.)										
③ 제 품 명	사포디필SR정300밀리그램 안플원서방정300밀리그램 안플라엑스서방정300밀리그램 안플레이드SR정300밀리그램 안프란서방정300밀리그램 (사르포그렐레이트염산염)	④ 구분	<input checked="" type="checkbox"/> 의약품 <input type="checkbox"/> 의약외품 <input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조판매 <input checked="" type="checkbox"/> 339 기타 혈액 및 체액용약										
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(580mg) 중 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 45%;">원료명</th> <th style="width: 10%;">규 격</th> <th style="width: 10%;">분 량</th> <th style="width: 10%;">단 위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>사르포그렐레이트염산염</td> <td>KP</td> <td>300.0</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	주성분	사르포그렐레이트염산염	KP	300.0	밀리그램
배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위									
주성분	사르포그렐레이트염산염	KP	300.0	밀리그램									
⑥ 성 상	흰색의 장방형 필름코팅정												
⑦ 신청효능·효과	만성 동맥폐색증(버거씨병, 폐색성동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증 등)에 의한 괴양, 통증 및 냉감 등의 허혈성 증상 개선												
⑧ 신청용법·용량	성인, 1회 1정 (사르포그렐레이트염산염으로서 300mg), 1일 1회 식후 경구 투여 한다.												
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월												
⑩ 기원 및 개발 경위	기존 1일 3회, 1회 100mg 복용하는 사르포그렐레이트염산염 100 mg 제형을 1일 1회 복용 가능한 300 mg 서방성 정제로 개발하고자 함												
⑪ 약리작용기전	선택적 5-Hydroxytryptamine 2A (5-HT _{2A} , serotonin) 길항제로서 혈관 세포 및 혈소판에 분포하고 있는 5-HT _{2A} 수용체를 차단함에 따라 세로토닌 (serotonin)이 매개하는 혈전 (thrombus) 형성 및 혈소판 응집억제, 혈관내피 세포 증식을 억제												

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	하는 효능을 나타냄
⑫ 국내외 사용현황	- 국내 : (주)유한양행, 안플라그정 50, 100mg (허가 1999.2.9.) - 국외 : 일본, 안플라그정 50, 100mg (허가 1993.7.)
⑬ 관련조항	약사법 제31조 의약품등의 안전에 관한 규칙 제4조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제3조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제27조제1항, [별표 1] 자료제출의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

붙임 1. 시정사항

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

만성 동맥폐색증(버거씨병, 폐색성동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증 등)에 의한 궤양, 통증 및 냉감 등의 허혈성 증상 개선

□ 용법용량

성인: 사르포그렐레이트염산염 서방정 300mg을 1일 1회 식후 경구 투여한다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용하여야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈이 있는 환자(혈우병, 모세혈관위약증, 소화관궤양, 요로출혈, 객혈, 초자체출혈등)(출혈을 증가시킬 가능성이 있다.)
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부·수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 월경기간중인 환자(출혈을 증강시킬 우려가 있다.)
- 2) 출혈경향 및 이러한 소인이 있는 환자(출혈경향을 증강시킬 우려가 있다.)
- 3) 항응고제(와르파린 등) 또는 혈소판응집억제작용이 있는 약제(아스피린, 티클로피딘, 실로스타졸 등)를 투여중인 환자(출혈경향을 증강시킬 우려가 있다.)
- 4) 중증의 신장장애가 있는 환자(배설에 영향을 미칠 우려가 있다.)
- 5) 고령자

3. 이상반응

만성 동맥폐색증 환자 149명 중 74명이 서방성 정제인 이 약을 투여하고 75명이 일반정제를 투여한 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 중 31.1%, 일반정제를 투여한 환자 중 40.0%에서 이상반응이 보고되었다. 이 약 투여군(74명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과 관련된 이상약물반응은 두드러기 1건이었으며 경증으로 나타났다. 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 단 1건이라도 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 감염증 : 비인두염, 결막염, 상기도 감염
- 위장관계 : 소화불량, 변비, 설사, 위염, 위장관 기능 이상
- 대사 및 영양 : 저혈당, 식욕감소
- 근골격계 : 등 통증, 근육 쇠약
- 신경계 : 두통, 감각이상
- 호흡기계 : 기침
- 피부 및 피하조직 : 두드러기

- 혈관계 : 혈압 변동
- 심혈관계 : 심방세동
- 정신계 : 불안
- 신장 및 비뇨기계 : 배뇨곤란
- 검사치 : 혈압 상승
- 일반적인 이상 : 오한, 열감, 발열, 상처

아래에 명시된 정보는 사르포그렐레이트염산염 일반정제의 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 일반정제에서 수집된 정보

이상반응 발현빈도는 때때로 0.1 % 이상 ~ 5 % 미만, 드물게 0.1 % 미만으로 구분하였다.

1) 중대한 이상반응

- (1) 출혈경향 : 때때로 소화관출혈(토혈 및 하혈 등), 뇌출혈, 피하출혈 등의 출혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (2) 혈액장애 : 무과립구증, 때때로 빈혈, 드물게 혈소판 감소, 백혈구 감소 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (3) 급성간염, 간장애 또는 황달 : 때때로 빌리루빈, AST, ALT, ALP, γ -GTP, LDH의 상승 등을 수반하는 간기능장애 및 황달 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 기타 이상반응

- (1) 과민반응 : 홍반, 두드러기, 때때로 발진, 발적, 드물게 구진, 가려움이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
- (2) 소화기계 : 구토, 구내염, 때때로 구역, 이물감(식도), 가슴쓰림, 복통, 변비, 드물게 식욕부진, 복부 팽만감, 설사 등이 나타날 수 있다.
- (3) 순환기계 : 때때로 심계항진, 호흡곤란, 가슴통증, 안면홍조, 손의 부종 등이 나타날 수 있다.
- (4) 정신신경계 : 때때로 졸음, 미각이상, 두통, 드물게 어지럼 등이 나타날 수 있다.
- (5) 신장 : 때때로 단백뇨, 요잠혈, BUN 상승, 크레아티닌상승이 나타날 수 있다.
- (6) 기타 : 인두통, 인두불쾌감, 인두작열감, 때때로 체중증가, 혈청중성지방 상승, 혈청콜레스테롤 상승, 혈청알부민 감소, 혈청칼슘 감소, 요당, 요침사, 드물게 부종, 권태감, 마비감, 발열, 피로 등이 나타날 수 있다.

- 3) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 626명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 11례에서 가슴쓰림, 설사, 두통, 소화관출혈, 비출혈, AST·ALT 상승, 빌리루빈 상승, 콜레스테롤 상승, 트리글리세라이드 상승 등이 보고되었다.

4. 일반적주의

이 약 투여 중에는 정기적으로 혈액검사를 하는 것이 바람직하다.

5. 상호작용

항응고제(와르파린 등) 또는 혈소판 응집억제작용이 있는 약물(아스피린, 티클로피딘, 실로스타졸)과 병

용투여시 출혈을 조장할 수 있으므로 주의한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫트)에서 태자 사망률 증가 및 신생자 생존율 저하가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫트)에서 유즙으로의 분비가 보고되었으므로 수유중인 여성에게는 투여하지 않는 것이 바람직하나 부득이 투여할 경우에는 수유를 피한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 끝.

붙임2. 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; 의약품의 품목허가·신고심사규정 [별표 1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여 경로)>

구분	제출자료		자료번호																비고	
	1	2		3		4				5				6		7	8			
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라			가		나
제출범위	○	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	×	×	×	×	×	×	△	×	△	-	○	×	○	○	주8
제출여부	○	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	○	

○ 검토 자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

- 동 신청품목인 서방정은 기허가된 속방정과 동등한 수준의 안전성 및 유효성을 입증하였으며 1일 1회 투여로 복용순응도를 개선한 바, 장기간 치료제 투여가 필요한 만성 동맥폐색증 환자들의 치료 효과를 유지하는데 기여할 것으로 기대됨

1. 기원 및 개발경위

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 작용기전: 선택적 5-Hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}, serotonin) 길항제로서 혈관 세포 및 혈소판에 분포하고 있는 5-HT_{2A} 수용체를 차단함에 따라 세로토닌 (serotonin)이 매개하는 혈전 (thrombus) 형성 및 혈소판 응집억제, 혈관내피 세포 증식을 억제하는 효능을 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 기허가된 ‘사르포그렐레이트염산염’ 단일제로는 (주)유한양행, 안플라그정 50, 100mg 제제가 있으며 동 품목은 ‘사르포그렐레이트염산염으로서 1회 100 mg을 1일 3회 식후 경구투여’ 해야 하는 바, 1일 1회 복용 가능한 300 mg 서방성 정제를 개발하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 만성 동맥폐색증(버거씨병, 폐색성동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증 등)에 의한 궤양, 통증 및 냉감 등의 허혈성 증상 개선
- 말초동맥질환의 정의: 죽상경화증과 혈전색전 병태생리의 과정에 의해 대동맥과 대동맥의 내장 동맥 분지, 하지 동맥 등의 정상적인 기능과 구조에 이상을 초래하는 모든 혈관 질환을 총칭함. 주로는 죽상경화증에 의해 혈관의 내경이 좁아져 있으며, 이에 따른 동맥 관류의 결손으로 정도에 따라 무증상, 운동 시 파행, 안정 시 통증, 궤양, 혹은 괴저 등의 증상을 나타냄
- 말초동맥질환의 분류
 - ① 급성과 만성적 분류: 말초동맥질환은 만성적으로 경과하지만 급성으로 악화되는 경우가 있는데 이것은 원래 협착되어 있던 말초동맥이 갑자기 막히거나, 혈전증(thrombosis)이 생긴 경우이며 그 원인은 탈수나 다혈증 등으로 혈액 점도가 항진되거나 쇼크 등의 혈류지연을 생각할 수 있음. 보행 시의 하지통을 자각하고 있다가 갑자기 하지 통증, 창백함, 감각 이상과 맥박소실이 있으면 진단할 수 있음. 또 다른 원인으로 색전증(embolism)이 있으며 심장 등에 생긴 혈전이 말초에 흘러가 말초동맥을 급성으로 폐색시킨 병태를 말함. 이 양자를 합쳐 ‘급성 동맥폐색’이라고 총칭하며 급성 동맥폐색은 절단 등의 응급치료가 필요한 치명적인 질환임
 - ② 중증도 분류: 가장 잘 알려진 분류는 Fontaine 분류와 Rutherford 분류이며 I에서 IV로 갈수록 중증화를 의미함

단계	Fontaine 분류		Rutherford 분류	
	임상적 증상	등급	범주	임상적 증상
I	무증상	0	0	무증상
IIa	경도의 파행	I	1	경도의 파행
IIb	중등도-중증 파행	I	2	중등도의 파행
III	허혈성 안정 시 통증	I	3	중증의 파행
IV	궤양 혹은 괴저	II	4	허혈성 안정 시 통증
		III	5	작은 조직 결손
		IV	6	궤양 혹은 괴저

- 말초동맥질환의 진단
 - ① 발목-팔 지수(Ankle/Brachial Index, ABI): ABI는 누운 자세에서 10분 안정 후 양측 팔 동맥과 후경골동맥의 수축기 혈압의 측정으로 산출함. 비정상적 ABI는 0.90 미만으로 ABI가 0.41~0.90이면 경도에서 중등도의 혈류 저하, 0.40 이하이면 중증으로 평가함
 - ② 분절 혈압 측정: 혈량계(plethysmography)를 이용하여 하지의 혈압을 몇 부분으로 나누어 측정하며 측정 부위는 보통 허벅지 윗쪽, 아래 허벅지, 종아리 위, 아래 쪽, 발목 위쪽 등임. 이러한 측정치를 이용하여 비침습적으로 동맥 내 혈압 측정을 추정 할 수 있으며 ABI와 대조적으로, 분절 혈압은 동맥 협착증의 위치를 평가할 수 있음
 - ③ 연속파 도플러 초음파: 연속파 도플러 초음파는 속도 파형을 통해 비침습적으로 말초동맥질환을

진단하는 전통적 검사로 병소의 위치, 중증도, 추적 검사에서 질환의 진행 및 혈관재형성술의 효과 평가 등이 가능하게 되었음

- ④ 운동부하검사: 정시 측정된 ABI가 정상일 때 하지 말초혈관질환 진단의 확정 / 하지 말초혈관질환에 의한 파행 증상의 객관적 평가 / 파행 치료 반응의 객관적 측정 / 가성 파행 (pseudoclaudication)의 감별진단 / 운동의 안정성 평가와 운동처방의 개별화
- ⑤ 이중초음파: 이중 초음파는 하지의 말초동맥질환에서 협착 위치와 정도의 진단에 사용되며, 혈류 속도 분석을 통해 평가함
- ⑥ 자기공명 혈관 조영술: 사지의 자기공명 혈관조영술은 말초혈관질환의 협착 정도와 해부학적위치 진단에 유용하며, 전통적인 혈관조영술과 비슷한 정도로 동맥혈관의 영상을 얻을 수 있음
- ⑦ 조영제 혈관 조영술: 조영제를 이용한 혈관 조영술은 혈관의 해부와 병태 확인의 표준으로 이용되어 왔으나 최근 비침습적인 초음파나 MR 혈관 조영술 등이 선호되고 있음

- 말초동맥질환 치료제: 약물요법은 침습적 치료로 얻을 수 있는 동맥의 협착·폐색병변을 직접 개선 (재개통) 시키는 효과는 없으나 약리학적 작용으로 혈전 형성의 억제, 혈관 경련 감소, 부측 순환로 발달, 항동맥경화 작용, 미세순환 개선 효과 등으로 증상 개선 기대가 가능하며 항혈소판 작용에 의한 병변의 진행 예방도 기대됨. 또한 약물요법은 심혈관 event의 예방에 의해, 생명 예후를 개선하는 역할도 중요함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질

- 사르포그렐레이트염산염(KP)

3. 안정성시험자료

- 제출자료 : 장기보존(25℃/60%) 36개월 (3배치: #DP11002, #P105D, #P108D)
- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
*직접포장용기 재질 : 병포장(HDPE, PP, LDPE, PP, ABS)

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 약리작용시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #	GLP 준수
약물동태 시험	비글견	경구	1일	* R: 1일 3회, 1회 인플라그정 100mg * T: 1일 1회 사포디필SR정 300mg * 군당 수컷 각각 6마리 * 절식 및 사료급여 - R: 12시간 절식 후 1차 투여, 2차 및 3차 투여 2시간 후에 사료 공급 - T: 12시간 절식 후 1차 투여, 이후 10시간 췌에 사료 공급 * 채혈시간 - R: 투여 전, 0.17, 0.25, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 8.17, 8.25, 8.33, 8.5, 8.75, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 12, 14, 16, 16.17, 16.25, 16.33, 16.5, 16.75, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 20, 22, 24hr - T: 투여 전, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24hr	10-DK-362N	○

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 사르포그렐레이트 및 활성대사체 M-1의 분석법은 밸리데이션을 통해 검량선의 직선성, 정확성, 정밀성, 검체의 냉해동 안정성을 확인하였음

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2) 및 배설

- 두 제제간 사로그릴레이트 및 활성대사체 M-1의 최고 혈중농도 (C_{max}) 및 곡선하면적 (AUC)은 서로 유의적인 차이를 보이지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 비글견에게 사르포그렐레이트 속방정 100mg을 8시간 간격으로 3회 투여했을 때와 서방정 300mg을 단회 투여했을 때 T_{max} , C_{max} , AUC, CI/F는 서로 유사한 바, 약동학적 파라미터들의 유의적인 차이는 없다고 보여짐. 따라서 서방정의 개발 용량을 300mg으로 선택한 것은 적절하다고 보여짐

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 개요

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료: 총 4건, 1상 3건, 3상 1건
 - 1상 시험으로 속방정과 서방정의 단회 투여, 반복투여 시 약동학 비교

- 1상 시험으로 서방정의 식이영향평가
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 임상시험인 DP-CTR202-III-04 Study

6.1.2 검토의견

- 동 임상시험은 만성동맥폐색증 환자를 대상으로 궤양, 통증 및 냉감 등의 허혈성 증상 개선을 위해 기허가된 치료제인 사르포그렐레이트 성분의 ‘안플라그정(속방정, 1일 3회 식후 투여)’ 또는 개발 중인 동일 성분의 서방정 ‘사포디필 SR정 300mg’을 투여하여 하지 통증 VAS 감소 효능에 대하여 속방정 대비 서방정의 비열등성을 입증함으로써 유효성을 확인하고 안전성을 평가하기 위해 실시한 국내 3상 임상시험임
- 그 결과, 일차 유효성 평가변수인 ‘베이스라인 대비 12 주 시점의 하지 통증 VAS 변화량(베이스라인 -12 주 시점)’에 대해 PPS 분석 결과, 군간 평균 변화량의 차이(시험군-대조군)는 5.18 mm [95% 양측 신뢰구간 (-2.06, 12.41)]이며 신뢰구간의 하한치가 비열등성 한계치인 -10 mm을 초과하므로 대조군 대비 시험군의 비열등성이 입증되었으며 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며(p =0.1592) 이는 FAS 분석에서도 유사한 결과를 보였음. 이차 유효성 평가변수 각 항목에 대해서도 PPS 및 FAS 분석 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음
- 통증 감소는 파행이 발생할 때까지의 거리, 즉 파행거리(caludication distance)의 개선을 의미하는데 두 군 모두 4 주, 8 주, 12 주 시점에 통증 VAS 가 점점 감소하였고 이차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12 주 시점의 최대보행거리(MWD), 무통증보행거리(PFWD)는 증가한 바, 이와 같은 상관관계를 입증하였다고 보여지며 투여기간과 통증의 감소량도 연관성이 있다고 보여짐
- 이 밖에도 두 군 모두 시간이 경과함에 따라 냉감 증상이 점점 감소하였고 삶의 질의 대한 설문 조사 (SF-36)를 통해 사르포그렐레이트의 허혈성 증상개선 효과를 입증하였으며 이는 두 군간 유사한 수준의 결과를 보여 통계적으로 유의한 차이가 없었음
- 시험대상자들의 Fontaine stage에 따른 하위그룹별 유효성 평가 결과, stage III 환자들은 일차 유효성 평가변수에 대해 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하지 못하였으나 이는 해당 시험대상자가 시험군, 대조군 각각 10명, 13명으로 예수가 충분하지 않은 바, 동 결과가 유의하다고 보기는 어려움
- 안전성 측면에서는 두 군간 이상반응 발현률의 유의한 차이가 없었으며 사르포그렐레이트 성분의 기보고된 안전성 범주 이내의 결과를 보였음

6.2 임상시험

- 요약표
 - 1상 3편

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
(DP-SACL-I-001) 건강한 남성 피험자를 대상으로 염산 사르포그렐레이트 방출조절제와 염산 사르포그렐레이트 속방정 경구 투여 시 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2군, 2기, 교차 임상시험							
1상	DP-SA CL-I-0 01	건강한 남성자원을 대상으로 사포디필 SR정 300mg 1일 1회와 속방정인 안플라그정 100mg 1일 3회	무작위배정 공개 2×2 교차	건강한 성인 남성 36명 A군: 18명 B군: 18명	1기 2기 A군 대조약 시험약 B군 시험약 대조약 ·대조약: 공복시 안플라그정 100mg을 1정 투여하고 이후 6시간 간격으로 1정씩 투여(총 3회)	<약동학> ·사르포그렐레이트 및 활성대사체 M1의 Cmax, AUClast <안전성> ·활력징	<약동학> ·하단 표 참조 ·사르포그렐레이트 Tmax 및 Cmax는 시험약과 대조약이 유사한 양상을 보였는데 이는 서방정의 이층정 구조(1층은 서방부,

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
		경구투여시 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가함			<p>·시험약: 공복시 사포디필SR정 300mg을 1일 1회 1정 투여</p> <p>·휴약기: 3일 이상 14일 이하</p> <p>·채혈</p> <p>- 대조군: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 6.33, 6.67, 7, 7.5, 8, 9, 12, 12.33, 12.67, 13, 13.5, 14, 15, 16, 24 hr</p> <p>- 시험군: 0, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6., 8, 12, 16, 24 hr</p>	후, 신체검진, 심전도, 임상실험실 검사	2층은 속방부)에 의해 초기에 속방정과 유사한 흡수속도를 보이기 때문임. 이후 서방정은 속방정에 비해 긴 반감기를 나타냄. 서방정은 속방정에 비해 약물 노출이 더 컸음

(DP-SACL-I-003) 건강한 남성 피험자를 대상으로 사르포그렐레이트염산염 방출조절제제와 사르포그렐레이트염산염 속방정 경구투여 시 약동/약력학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복 투여, 2군 2기 교차 임상시험

1상	DP-SA CL-I-0 03	건강한 남성자원을 대상으로 사포디필SR정 300mg 1일 1회와 속방정인 안플라그정 100mg 1일 3회 경구, 반복투여시 약동/약력학적 특성을 비교 평가함	무작위배정 공개 반복투여 2x2 교차	건강한 성인 남성 36명 A군: 18명 B군: 18명	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1기</th> <th>2기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A군</td> <td>대조약</td> <td>시험약</td> </tr> <tr> <td>B군</td> <td>시험약</td> <td>대조약</td> </tr> </tbody> </table> <p>·대조약: 조식 2시간 후에 안플라그정 100mg을 1정 투여하고 이후 6시간 간격으로 1정씩 투여(1일 총 3회)하고 이를 3일간 반복</p> <p>·시험약: 조식 2시간 후에 사포디필SR정 300mg을 1일 1회 투여하고 이를 3일간 반복</p> <p>·휴약기: 3일 이상 14일 이하</p> <p>·채혈</p> <p>- 대조군: 1일째, 2일째, 3일째 0hr, 48, 48.25, 48.5, 48.75, 49, 49.5, 50, 51, 52, 54, 54.33, 54.67, 55, 55.5, 56, 57, 60, 60.33, 60.67, 61, 61.5, 62, 63, 64, 72hr</p> <p>- 시험군: 1일째, 2일째, 3일째 0hr, 48, 48.25, 48.5, 48.75, 49, 49.5, 50, 51, 51, 52, 53, 54, 56, 60, 64, 72 hr</p>		1기	2기	A군	대조약	시험약	B군	시험약	대조약	<p><약동학></p> <p>·사르포그렐레이트 및 활성대사체 M1의 Cmax,ss, AUCτ</p> <p><약력학></p> <p>·최고혈소판 응집값 (MPA, maximum platelet aggregation)</p> <p><안전성></p> <p>·이상반응, 활력징후, 신체검진, 심전도, 임상실험실 검사</p>	<p><약동학></p> <p>·하단 표 참조</p> <p>·사르포그렐레이트 Tmax 및 Cmax는 시험약과 대조약이 유사한 양상을 보였고 서방정은 속방정에 비해 약물 노출이 더 컸음</p> <p><약력학></p> <p>·혈소판 응집능시험에서 항혈소판효과(inhibition of platelet aggregation)는 첫 투약 전과 3일째 투약 전 값을 기준으로 투약 전후 변화를 평가하였을 때 시험약과 대조약 간에 유의한 차이가 없었으며, residual platelet aggregation 또한 두 군 간 차이가 유의하지 않으므로 두 약물간의 항혈소판 효과는 유사할 것으로 판단됨</p> <p><안전성></p> <p>·대부분의 이상반응이 각 약물에 대해 예상 가능한 이상반응으로 경증~중등증으로 나타났음. 다만, 시험약군에서 경증의 헤모글로빈 증가(이상약물반응)로 1명이 시험을 중단하였음</p> <p>·대조군과 시험군의 안전</p>
	1기	2기														
A군	대조약	시험약														
B군	시험약	대조약														

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
							성은 유사한 양상을 보였음
(DP-SACL-I-002) 건강한 남성 피험자를 대상으로 사르포그렐레이트염산염 방출조절제제의 경구투여 시 약동학적 특성에 미치는 식이의 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 단회, 2군, 2기, 교차 임상시험							
1상	DP-SA CL-I-0 02	건강한 남성 자원자를 대상으로 사포디필 SR정 300mg 공복 시 또는 식후 단회 경구로 투여했을 때, 약동학적 특성에 미치는 식이의 영향을 평가	무작위배정 공개 단회투여 2x2 교차	건강한 성인 남성 24명 A군: 12명 B군: 12명	1기 2기 A군 대조군 시험군 B군 시험군 대조군 ·대조군: 사포디필SR정 1정을 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 투여 ·시험약: 고지방식을 20분 이내에 섭취하게 한 다음 식사 시작 후 30분 경과 시 사포디필SR정 1정을 투여 ·휴약기: 3일 이상 14일 이하 ·채혈 - 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24hr	<약동학> ·사르포그렐레이트 및 활성대사체 M1의 Cmax, AUClast <안전성> 이상반응, 활력징후, 신체검진, 심전도, 임상실험실 검사	<약동학> ·하단 표 참조 ·고지방식이 조건에서는 공복시 보다 AUC 및 Cmax가 각각 25%, 50% 감소하였음 ·식이 조건에서 Tmax는 유의하게 지연되었으나 반감기는 지연되지 않으므로 소실율은 흡수속도에 영향을 받지 않는 것으로 판단됨 <안전성> ·모든 이상반응이 경증이었고 예상 가능한 이상반응으로 나타났음. ·대조군과 시험군의 안전성은 유사한 양상을 보였음

- 3상 1편

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목
3상	DP-CTR20 2-III-04	이중눈가림 무작위배정 활성대조 평행설계 다기관	만성동맥색증 환자 152명 <계획> 시험군: 76명 대조군: 76명 <등록> 시험군: 75명 대조군: 76명	·치료기간: 12주 ·투여방법: ① 시험군(사포디필SR정 300mg): 1일 1회 아침 식후에 300mg 투여, 안플라그정 위약은 1일 3회, 1회 100mg을 식후에 투여 ② 대조군(안플라그정 100mg): 사포디필SR정 위약은 1일 1회 아침 식후에 300mg 투여, 안플라그정은 1일 3회, 1회 100mg을 식후에 투여	<유효성> ·1차 유효성 평가변수 1) 베이스라인 대비 12 주 시점의 하지 통증 (VAS) 변화량 ·2차 유효성 평가변수 1) 베이스라인 대비 4 주, 8 주 시점의 하지 통증 (VAS) 변화량 2) 베이스라인 대비 4 주, 8 주, 12 주 시점의 냉감 척도 (coldness 5-point scale) 변화량 3) 베이스라인 대비 4 주, 8 주, 12 주 시점의 ABI 변화량 4) 베이스라인 대비 4 주, 8 주, 12 주 시점의 족관절 수축기 혈압 (ankle systolic pressure, ASP) 변화량 5) 베이스라인 대비 4 주, 8 주, 12 주 시점의 삶의 질 평가지표 (SF-36) 변화량 6) 베이스라인 대비 12 주 시점의 최대보

					행거리 (MWD) 변화량 7) 베이스라인 대비 12 주 시점의 무통증 보행거리 (PFWD) 변화량 8) 베이스라인 대비 4 주, 8 주, 12 주 시 점의 시험자의 전반적인 평가 (VAS) 변 화량 <안전성> 이상반응 활력징후, 임상실험실검사, 신체검사
--	--	--	--	--	--

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교자료

- 제출