

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2012년 4월 20일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국얀센, 김상진	② 문서번호	20110113858(2011.10.12) 20110113862(2011.10.12)		
③ 제 품 명	레졸로정1밀리그램(프루칼로프라이드속신산염) 레졸로정2밀리그램(프루칼로프라이드속신산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 분류번호: 완장제(238)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 프루칼로프라이드 1mg, 2mg				
			1mg (약 186mg 중)	2mg (약 207mg 중)	
	배합 목적	원료명	규 격	분 량	분량 단 위
	주성분	플루칼로프라이드속 신산염	별규	1.321 (프루칼로프라이드로서 1mg)	2.642 (프루칼로프라이드로서 2mg) 밀리 그램
⑥ 성 상	1mg : 흰색의 원형 필름코팅정 2mg : 분홍색의 원형 필름코팅정				
⑦ 신청효능·효과	완하제 투여로 증상완화에 실패한 여성의 만성변비 증상의 치료				
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 경구투여용으로 식사와 관계없이 하루 중 어느 때나 투여 가능하다.</p> <p>성인 여성: 1일 1회 2mg 남성: 남성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (남성에 있어서 이 약의 안전성과 유효성이 대조군 임상시험을 통해 확립되지 않았다.)</p> <p>65세 이상의 고령자 초기 투여량은 1일 1회 1mg이며, 필요 시 1일 1회 2mg로 증량할 수 있다.</p> <p>어린이 및 청소년 이 약은 18세 미만의 청소년 및 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>신장애헌자 중증의 신장애헌자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다.</p>				

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

	<p>경증에서 중등증의 신장애 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>간장애환자</p> <p>중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 간장애 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>이 약의 특수한 작용기전(연동운동의 자극) 때문에 1일 2mg을 초과하는 것은 효과를 증가시키는 것으로 기대되지 않는다.</p> <p>4주간의 1일 1회 투여 후 효과가 없는 경우, 환자를 다시 검사하여 치료 계속 여부에 대해 재평가 하여야 한다.</p> <p>이 약의 효과는 3개월간의 이중맹검 위약 대조군 임상시험에서 확립되었다. 치료 연장에 대한 유익성은 정기적으로 재평가되어야 한다.</p>				
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월				
⑩ 기원 및 개발경위	완화제 투여로 개선되지 않는 만성 변비환자의 증상을 개선하고자 하는 의학적 요구를 충족시키기 위하여 손상된 추진력을 회복시켜 효과적인 치료 접근법을 제시하기 위한 장운동 촉진제 개발				
⑪ 약리작용기전	특수하고 선택적인 5-HT ₄ 수용체 효능제로서 cAMP 및 PDE III/IV(포스포디에스테라제) 억제를 통하여 강력한 장운동 활성을 나타냄				
⑫ 국내외 사용현황	국외: EMA, Resolor (2009.10.15)				
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제5호제2항 관련 별표1, I. 신약				
⑭ 검토결과	시정적합				
<p><참고사항></p> <p>1) 신약 : 한국인이 포함된 아시아태평양지역 다국가임상시험 실시 후 가교자료 제출</p> <p>※ 임상시험 제목 : 만성 변비 피험자에게 12주동안 투여된 프루칼로프라이드 2mg 경구용 정제의 유효성, 안전성, 내약성 평가를 위해 5개 아시아-태평양 지역/국가들에서 수행된 제3상 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 평행군, 3단계(2주 도입기; 12주 치료기; 치료 후 추적관찰) 시험 (PRUCRC3001)</p> <p>2) 제조원</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">[제조원]</td> <td>전공정위탁제조(제조자), Janssen Cilag S.p.A, 이탈리아, Via C. Janssen 04010 Borgo San Michele Latina</td> </tr> <tr> <td>[제조원]</td> <td>수입(수입자), (주)한국안센, 한국, 서울 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 25층</td> </tr> </table> <p>3) 제출자료</p> <p>제1부 : 신청정보 및 행정정보</p> <p>제2부 : 자료개요 및 요약(가교자료)</p> <p>제3부 : 품질평가자료</p> <p>제4부 : 비임상시험자료</p>		[제조원]	전공정위탁제조(제조자), Janssen Cilag S.p.A, 이탈리아, Via C. Janssen 04010 Borgo San Michele Latina	[제조원]	수입(수입자), (주)한국안센, 한국, 서울 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 25층
[제조원]	전공정위탁제조(제조자), Janssen Cilag S.p.A, 이탈리아, Via C. Janssen 04010 Borgo San Michele Latina				
[제조원]	수입(수입자), (주)한국안센, 한국, 서울 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 25층				

제5부 : 임상시험자료

붙임 1. 시정사항

2. 안전성 · 유효성 검토 요약

<붙임 1> 시정사항 - 레졸로정1mg 등 2품목, 한국얀센(주)

신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 저장방법을 아래와 같이 시정하였음

효능·효과

완하제 투여로 증상완화에 실패한 여성~~의~~에서 만성변비 증상의 치료

용법·용량

이 약은 경구투여~~용~~으로~~하며~~ 식사와 관계없이 하루 중 어느 때나 투여 가능하다.

성인

여성: 1일 1회 2mg

~~남성: 남성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (남성에 있어서 이 약의 안전성과 유효성이 대조군 임상시험을 통해 확립되지 않았다.)~~

65세 이상의 고령자

초기 투여량은 1일 1회 1mg이며, 필요 시 1일 1회 2mg로 증량할 수 있다.

~~어린이 및 청소년~~

~~이 약은 18세 미만의 청소년 및 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.~~

신장장애환자

중증의 신장장애환자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 신장장애 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.

간장장애환자

중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 간장애 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.

이 약의 특수한 작용기전(연동운동의 자극) 때문에 1일 2mg을 초과하는 것은 효과를 증가시키는 것으로 기대되지 않는다.

이 약을 ~~4주간~~의 1일 1회 ~~4주간~~의 투여 후 효과가 없는 경우, 환자를 다시 검사하여 치료 ~~계속~~지속 여부에 대해 재평가하여야 한다.

이 약의 ~~효과는 유효성은~~ 3개월간의 이중맹검 위약 대조군 임상시험에서 확립되었다. 치료 연장에 대한 유익성은 정기적으로 재평가되어야 한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 이 약의 첨가제에 과민반응이 있는 환자
- 2) 투석이 필요한 신장애 환자
- 3) 장벽의 기능적 또는 구조적 이상으로 인한 장천공 또는 장폐쇄 환자, 장폐색증(obstructive ileus), 크론병과 같은 장관의 중증 감염 상태, 궤양성 대장염 및 독성 거대결장/거대직장 환자
- 4) 갈락토오스 내성을 갖는 드문 유전적인 문제, 즉 Lapp lactase deficiency 또는 글루코갈락토오스 흡수장애를 가지고 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중투여 할 것

- 1) 신배설은 이 약의 주된 소실 경로이므로 중증의 신장애 환자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1일 1회 1mg의 용량으로 감량하여 주의하여 투여한다.
- 2) 중증이며 임상적으로 불안정한 동반질환(예, 간질환, 심혈관질환, 폐질환, 신경계 또는 정신계이상, 악성종양 또는 에이즈, 기타 내분비장애)을 가진 환자들에 대해서는 연구되지 않았다. 이러한 환자들에게 이 약을 처방할 때 주의를 기울여야 한다.
- 3) 이 약은 부정맥 또는 허혈성 심혈관질환의 병력을 가진 환자들에게는 주의하여 사용하여야 한다.
- 4) 간장애는 이 약의 사람에서의 대사 및 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는다. 경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자들에 대한 자료는 없으므로 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게는 더 낮은 용량이 권장되며 1일 1회 1mg의 용량으로 감량하여 주의하여 투여한다.
- 5) 이 약은 QTc 연장을 일으키는 것으로 알려진 약물과 병용투여시 주의해야 한다.

2.3. 이상반응

만성변비 환자를 대상으로 한 대조군 임상시험에서 약 2,700명의 피험자에게 이 약이 경구로 투여 되었다. 이 환자들 중 약 1,000명의 피험자에게 권장용량인 이 약 1일 2mg을 투약하였고, 약 1,300명의 피험자에게 이 약 1일 4mg을 투약하였다. 임상개발단계에서 이 약의 총 노출은 2,600인년이 넘었다. 이 약과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상약물반응은 두통 및 위장관계 증상(복통, 구역 또는 설사)으로 각각 약 20%의 환자에서 나타났다. 이상약물반응은 치료 초기에 주로 발생하였고 일반적으로 치료가 계속 되면서 ~~빠칠~~ **어내로수일** 이내에 사라졌다. 다른 이상약물반응도 때때로 보고되었다. 이상반응의 대부분은 경증에서 중등증이었다.

다음의 이상반응이 권장용량 2mg의 대조군 임상시험에서 보고되었으며 다음과 같이 분류되었다. 매우 흔하게(>=1/10), 흔하게(>=1/100, **에서** <1/10), 흔하지 않게(>=1/1,000, **에서** <1/100), 드물게(>=1/10,000, **에서** <1/1,000), 매우 드물게(<= < 1/10,000). 각 빈도별로 이상반응은 중대성이 높은 순서로 나타내었다. 빈도는 대조 임상시험 결과에 근거하여 계산되었다.

대사 및 영양장애

흔하지 않게: 식욕부진

신경계 장애

매우 흔하게: 두통

흔하게: 어지러움

흔하지 않게: 떨림

심장 장애

흔하지 않게: 두근거림

소화기계장애

매우 흔하게: 구역, 설사, 복통

흔하게: 구토, 소화불량, 직장출혈, 고창, 창자소리이상

신장 및 비뇨기관 장애

흔하게: 빈뇨증

전신 장애 및 투약부위 장애

흔하게: 피로

흔하지 않게: 열, 권태감

투약이후 첫날부터, 가장 흔한 이상반응은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 유사한 빈도로 나타났으며 (이 약과 위약군에서의 발현 빈도 차이는 1% 미만), 구역과 설사는 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타났으나 현저하지는 않았다(이 약과 위약군에서의 발현빈도 차이는 1%~3%).

심장 두근거림은 위약군에서 0.7%, 이 약 1mg 투여군에서 1.0%, 이 약 2mg 투여군에서 0.7%, 이 약 4mg 투여군에서 1.9%로 보고되었다. 환자의 대부분은 이 약의 치료를 계속하였다. 심장 두근거림이 새로 발생하면 환자들은 담당의사와 상담해야 한다.

3.4. 일반적 주의

1) 남성: 남성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (남성에 있어서 이 약의 안전성과 유효성이 대조군 임상시험을 통해 확립되지 않았다.)

~~신배설은 이 약의 주된 소실 경로이므로 중증의 신장애 환자들에게는 1mg의 용량이 권장된다.~~

~~중증이며 임상적으로 불안정한 동반질환(예, 간질환, 심혈관질환, 폐질환, 신경계 또는 정신계이상, 약성종양 또는 에이즈, 기타 내분비장애)을 가진 환자들에 대해서는 연구되지 않았다. 이러한 환자들에게 이 약을 처방할 때 주의를 기울여야 한다. 특히 이 약은 부정맥 또는 허혈성 심혈관질환의 병력을 가진 환자들에게는 주의하여 사용하여야 한다.~~

2) 중증의 설사의 경우, 경구용 피임약의 효과가 감소할 수 있으므로 경구 피임의 실패 가능성을 막기 위하여 추가적인 피임법의 사용을 권장한다.

~~간장애는 이 약의 사람에서의 대사 및 노출에 임상적으로 의미 있는 정도로 영향을 미칠 것으로 보이지 않는다. 경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자들에 대한 자료는 없으므로 중증의 간장애 환자들에게는 더 낮은 용량이 권장된다.~~

~~이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로 갈락토오스 내성을 갖는 드문 유전적인 문제, 즉 Lapp lactase deficiency 또는 글루코갈락토오스 흡수장애를 가지고 있는 환자는 이 약을 복용하지 않아야 한다.~~

4.5. 상호작용

1) In vitro data는 이 약의 상호작용 가능성이 낮음을 보여주며, 이 약의 치료농도에서는 다른 병용투여 약물의 CYP-매개 대사과정에 영향을 주지 않을 것으로 **나타난다.기대된다.** 이 약이 P-글리코프로테인

(P-gp)에 대한 약한 기질일 수는 있으나, 임상적으로 유의한 농도에서 P-글리코프로테인의 저해제는 아니다.

- 2) CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸(200mg 하루 2번 투여)은 이 약의 곡선하면적(AUC)을 약 40%까지 증가시킨다. 이 영향의 임상적 유의성은 미미하며 P-gp로 매개되는 신장 수송을 저해시키는기 때문인 것으로 보여 진다. 케토코나졸에서 관찰되는 것과 유사한 정도의 상호작용이 베라파밀, 사이클로스포린 A 및 퀴니딘 같은 강력한 P-gp 저해제에서 일어날 수 있다. 이 약은 또한 다른 신장 수송체를 통해 분비될 수 있다. 이 약의 능동 분비(P-gp 포함)와 연관된 모든 수송체에 대한 저해는 이론상 이 약의 노출을 75%까지 증가시킬 수 있다.
- 3) 건강한 피험자를 대상으로 수행된 연구에서 이 약은 와파린, 디곡신, 알코올 및 파록세틴 또는 경구용 피임약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 끼치지 않는다는 것을 보여주었다. 프루칼로프라이드와 병용치료시 에리스로마이신의 혈중농도가 30% 증가되었다. 이 상호작용에 대한 메커니즘은 완전히 알려져 있지 않지만, 이것은 이 약의 직접적인 영향이라기보다 역동학적으로 에리스로마이신이 높은 내인적 다양성을 가지고 있기 때문임을 지지하는 자료가 있다.
- 4) 프로베네시드, 시메티딘, 에리스로마이신 및 파록세틴의 치료용량은 이 약의 약동학에 영향을 주지 않았다.
- 5) 이 약은 QTc 연장을 야기하는 것으로 알려진 약과 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다.
- 6) 이 약의 작용기전 때문에 아트로핀 유사 물질의 사용은 이 약의 5-HT4 수용체 매개 효과를 감소시킬 수 있다.
- 7) 음식과의 상호작용은 관찰되지 않았다.

5.6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대한 경험은 제한적이다. 임상시험 중 자연유산 사례가 관찰되었으나 다른 위험 요소들이 있었기 때문에 이 약과의 인과관계는 알려지지 않았다. 동물시험에서는 임신, 배태자 발달, 분만 혹은 분만출생 후 발달과 관련된 직접적 또는 간접적인 유해영향을 보이지는 않았다. 이 약을 임신 중에 사용하는 것은 권장되지 않는다. 가임기 여성은 이 약으로 치료받는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약은 유즙으로 분비된다. 그러나 이 약의 치료용량에서 모유를 먹는 신생아 및 유아에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 사람을 대상으로 한 자료가 없으므로 이 약을 수유기간에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 청소년 및 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

6.8. 과량투여시의 처치

건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 이 약은 1일 1회 20mg(1일 치료 권장 용량의 10배)까지 용량을 점차 증량하였을 때 좋은 내약성을 보였다.

과량 투여시 이 약의 알려진 약리 효과가 지나치게 발현되어 두통, 구역 및 설사 등이 나타날 수 있다. 과량 투여시 특별한 조치는 없으나, 환자의 증상에 따라 적절하게 대증적 치료를 하도록 한다.

설사 및 구토로 인한 과량의 체액 손실이 일어난 경우, 전해질 보충이 필요할 수 있다.

7.9. 적용상의 주의

운전하거나 기계를 사용하는 능력에 있어서 이 약의 영향에 관한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 특히 복용 첫날 어지러움 및 피로의 발생과 연관이 있으며 이는 운전과 기계사용에 영향을 줄 수 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 습기를 피하여 원래의 용기에 보관한다.

8.11. 기타

- 1) 이 약은 동물시험에서 수컷 및 암컷의 생식능력에 영향을 끼치지 않았다.
- 2) 심혈관계 파라미터가 강조된 일련의 확장된 안전성 약리시험 결과, 마취된 돼지에 정맥투여 후 관찰된 심박수와 혈압이 중등도로 증가하고 의식있는 개에서 일시(bolus) 정맥주사 후 혈압의 증가가 나타난 점을 제외하고는 이 약은 혈액학적 및 ECG 파라미터(QTc)에 유의한 변화를 나타내지 않았다. 이는 마취된 개나 경구투여 후 유사한 혈장농도에 도달한 개에서는 관찰되지 않았다.

□ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1~30℃)
끝.

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 최초의 선택적인 5-HT₄ 수용제 효능제로 장운동 촉진작용을 통해 만성 변비환자의 증상 개선에 효과가 있음을 확인하였음. 비임상시험 결과와 임상시험결과 치료용량에서 QTc에 유의한 영향이 없을 것으로 예상되나 일부 비임상 안전성약리시험에서 보인 심혈관계 영향을 시정사항에 추가함. 한국인이 포함된 아시아태평양 임상시험자료에서 전체 피험자와 한국인 피험자결과를 비교시 유효성과 안전성에 유의한 차이가 없어 한국인에게 용량 조절 없이 외국 임상시험결과를 그대로 적용

함이 가능할 것으로 사료됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 프루칼로프라이드의 효능은 1998년에 최초로 확인했으며 의약품 개발은 1990년과 2000년 사이에 이루어졌고 개발 중단 후 2007년에 재개되었음
- 만성 변비는 삶의 질에 명백한 영향을 가지는 흔하지만 쇠약하게 하는 의학적 문제이며 환자들이 정의하는 변비란 '배변이 흔하지 않지만 너무 단단하여 보기가 힘들고 불완전하여 불만족스러운 상태'를 말함(일반인 집단의 발생율은 5~20%로 예상)
- 프루칼로프라이드는 강력한 장운동 활성이 있는 dihydrobenzofurancarboxamide-유도체이며 첫 번째 새로운 계열의 선택적인 5-HT₄ 수용체 효능제임 (※5-HT₄ 수용체는 위장관 조직에 고밀도로 분포하고 중추신경계, 방광, 심장, 부신에 존재)
- 프루칼로프라이드의 5-HT₄ 수용체 친화력은 5-HT_{1B} 수용체 및 hERG channel같은 다른 수용체에 비하여 150배 이상이며, 결장의 운동성을 증가시키고 장의 자연적 운동을 회복함으로써 작용함
- 국내 임상시험 : 아시아태평양지역 다국가 임상시험으로 수행
 - 임상시험계획서번호 : PRUCRC3001, Phase 3
 - 임상시험제목 : A double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of prucalopride(Resolor) Tablets in subjects with chronic constipation
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : EMA 허가 (2009.10.15)

1.2. 약리작용기전

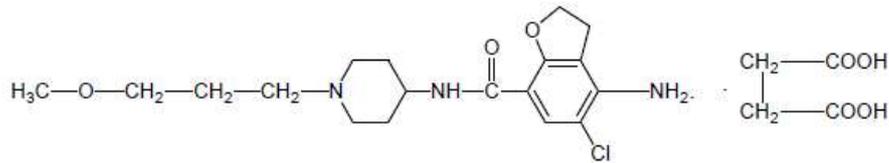
- 강력한 장운동 활성이 있는 dihydrobenzofurancarboxamide-유도체이며 특수하고 선택적인 5-HT₄ 수용체 효능제로서 cAMP 및 PDE III/IV(포스포디에스테라제) 억제제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 원료의약품의 기술명:
 - INN: 프루칼로프라이드
 - USAN: 프루칼로프라이드
 - 화학명: 4-아미노-5-클로로-2,3-디하이드로-N-[1-(3-메톡시프로필)-4-피페리디닐]-7-벤조푸란카르복실산 부탄디오에이트 (1:1)
프루칼로프라이드속신산염
 - 약전명(compendial name): 미수재
 - 화합물 번호: R108512
 - 화학초록서비스(CAS) 179474-85-2

- 구조



R108512

분자식: C₁₈H₂₆ClN₃O₃.C₄H₆O₄

분자량: 485.96

입체화학 프루칼로프라이드숙신산염에는 키랄중심(chiral center)이 없다.

2.2. 기준 및 시험방법

- 기준 및 시험방법 결과 : 적합(소화계약품과-51, 2012.01.13)
- 원료약품 및 그 분량 비교 : 주성분을 제외한 부형제는 **proportionally similar** 하지 않음

2.3. 기타

- 제조원

[제조원]	전공정위탁제조(제조자), Janssen Cilag S.p.A, 이탈리아, Via C. Janssen 04010 Borgo San Michele Latina
[제조원]	수입(수입자), (주)한국안센, 한국, 서울 용산구 한강로2가 191 LS용산타워 25층

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험(온도)
- 제조장소 : Janssen Cilag S.p.A, in Latina, Italy
- 용기형태 및 재질 : blister (Alu/Alu blister)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
 ※ EMA SmPC : 4년, 특별한 조건이 필요하지 않음. 수분을 피하여 보관. (포장용기: blisters; aluminium foil, upper side; PVC/PVDC foil)

3.4. 검토의견

- 안정성요약표에 대한 상세 근거자료 보완요청 후 함량별 안정성시험 요약표 제출함. SmPC에서 사용기간 3년 확인되고 ‘습기를 피하여’ 추가함. 가혹시험자료는 빛에 대해서는 별도로 수행하지 않았으나 용기가 차광 가능한 용기이므로 타당함
- ‘차광기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월’로 시정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

※ *: R093877(hydrochloride salt)로 시험, 무표시: R108512(prucalopride succinate)로 시험

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg bw/day)	GLP 준수	study #	
단회투여 독성시험	마우스	경구	*단회	암컷 - 0, 160, 320, 640 수컷 - 0, 320, 640	Y	N112651/1	
		IV	*단회	0, 80	Y	N112649/1	
	Wistar랫드	경구	*단회	0, 640	Y	N112650/1	
		IV	*단회	0, 40	Y	N112648/1	
		SC	단회	20, 40, 80	Y	N152550	
				160, 320	Y	N151689	
	수컷 비글견	SC	단회	0.31, 1.25, 5, 20, 30, 50	Y	N151688	
		상동	상동	상동	Y	N151691	
반복투여 독성시험	랫드	경구	1개월	R093877 - 0, 0.63, 2.5, 10	N	3170 (별도TK실시)	
				R093877 - 20 R108512 - 20, 40, 80	Y	N119599 (3833) (별도TK실시)	
	랫드	경구	*6개월 6개월, 1개월 회복	1.25, <u>5</u> , 20	Y	3583 (별도TK실시)	
				1.25, <u>5</u> , 20	Y	3156 (별도TK실시)	
	비글견	IV	*1개월	0, 0.31, <u>1.25</u> , 5	N	4094 (별도TK실시)	
				0, <u>0.63</u> , 2.5, 10	Y	3171 (별도TK실시)	
		경구	*1개월	0.31, 1.25, 5	N	3584 (별도TK실시)	
				0.31, 1.25, 5	N	2998 (별도TK실시)	
				R093877 - 10 R108512 - 10, 20, 40	Y	3834 (별도TK실시)	
				0.63, 2.5, 10	Y	3157 (별도TK실시)	
	12개월	2.5, <u>10</u> , 30	Y	4038 (별도TK실시)			
	유전독성 시험	복귀돌연 변이	<i>in vitro</i>	*	test: <u>250, 500, 1000</u> , 2000, 3000, 4000, 5000ug/plate 양성대조군: sodiumazide, 2-aminoanthracene, 2-nitrofluorene, 9-aminoacridine	Y	3543
test: 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000ug/plate					Y	3544	
15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500					N	5302	
염색체 이상		human peripheral lymphocyte	<i>in vitro</i>	*	23, 35, 52, 78, 117, 176, 263, 395, 593, 889, 1333, 2000ug/ml	Y	3375
DNA 손상유도 능력평가		male rat hepatocyte	<i>in vivo</i>	*	40, 160, 548		3425 (별도TK실시)
소핵		L5178Y	<i>in vitro</i>	*	시험1:	Y	3435

		mouse lymphoma cells			-S9mix: 330, 560, 1000, 1780 ug/ml +S9mix: 330, 1000, 1780, 3340 ug/ml 시험2: -S9mix: 330, 1000, 1780, 2380ug/ml +S9mix: 330, 1000, 1780, 2360ug/ml		
		Albino Swiss SPF mice	경구	*단회	80, 160, 320, 640mg 양성대조군: 40mg cyclophosphamide	N	3179
		Albino Swiss SPF mice	경구	*단회	40, 160, 640 양성대조군: 40mg cyclophosphamide	Y	3545
생식, 발생 독성시험	Seg I (수태능)	랫드	경구	수컷 : 4 주 전~교미 암컷 : 2 주 전~임신 후 7일	5, 20, 80	Y	4488
			SC	*수컷 : 4 주 전~교미 암컷 : 2 주 전~임신 후 8일	0, 1.25, 5, 20	Y	3597
	Seg II	암컷랫드	경구	*임신 6일~16일	0, 1.25, <u>5</u> , 20 5, 20, 80	Y Y	3244 5023
			SC	*임신 6일~16일	0, 1.25, <u>5</u> , 20	Y	3587
	Seg II	Cunistar 토끼	경구	*임신 6~18일	0, 1.25, 5, 20	N	3245
			경구	*임신 6~18일	5, <u>20</u> , 80	Y	3443
	Seg III	랫드	경구	임신 6일 ~ 출산 후 3주 (수유기)	5, <u>20</u> , 80	Y	4058
	발암성시험	마우스	경구	24개월	10, 20, 80	Y	4045 (별도TK실시)
수컷랫트		경구	24개월	수컷: 5, 20, 80 암컷: 5, 10, 40	Y	4044	
신생자 CD1마우스		경구	2회	75, 150, 300을 2회 분할 투여 출생 8일: 25, 50, 100 출생 15일: 50, 100, 200	Y	4540	
국소내성시험	albino 토끼	IM,IV,IP,SC,PV	*단회	1.55mg/ml	Y	3494	
	토끼	im, iv, sc, ip, pv	단회	8mg/ml	Y	4468	

4.2. 개요

① 단회투여독성시험

- 마우스: 640mg/kg까지의 치료농도 이상의(supra-therapeutic) 단회 용량에서 경구 투여한 프루칼로프라이드로 인해 수컷 생쥐의 경우 320mg/kg 이상 및 암컷 생쥐의 경우 160mg/kg 이상의 용량에서 폐사가 발생. 임상영향이 관찰된 검사된 최저 경구용량은 160mg/kg이었다. 유사하게, 40 및 80mg/kg의 정맥 내 용량에서 생쥐는 생존하였으나 임상반응이 관찰됨
- 랫트: 640mg/kg까지의 단회용량 프루칼로프라이드를 경구 투여한 모든 동물이 생존함. 임상영향이 관찰된 검사된 최저 경구용량은 320mg/kg. 생쥐에서와 같이, 랫트는 40 및 80mg/kg의

정맥 내 용량에서 생존하였으나(암컷만) 임상반응이 관찰되었다. 80mg/kg 정맥 내 용량은 투여한 수컷 랫트 2마리 중 1마리에서 치명적이었음

- 랫트 및 개(추가연구) : 피하로 단회투여시 20mg/kg까지의 랫트 및 1.25mg/kg까지의 개에서 부작용이 확인되지 않았음

② 반복투여독성시험

- 염산 프루칼로프라이드 및 숙신산 프루칼로프라이드로의 경구(위관) 예비 연구 후, 6 및 12개월의 핵심연구를 각각 랫트 및 개에서 수행함 : 사용된 최고 용량은 랫트 및 개에서 각각 80 및 30mg/kg/day.
- **랫트** : 6개월까지의 경구(위관) 투여 후 NOAEL은 5mg/kg/day이었으며, 사람 노출(일일 2mg으로 투여함)과 비교한 이러한 용량에서의 AUC_{0-24h} 노출 비율은 비변화 프루칼로프라이드 만을 바탕으로 한 수컷 및 암컷에서 각각 5 및 12였음. 이러한 용량보다 높은 용량인 20mg/kg에서 간 및 심장 중량 증가와 유선 자극이 확인되었으며 40 및 80mg/kg 투여로 인해, 전립선(프로락틴-중개)(과립구 침윤부터 만성 염증) 및 암컷 유선(선 발달 및 분비 증가)와 생식기(발정주기 활성화 저하 및 난소/질의 가임신 상태)에 변화가 나타남. 이러한 후자의 2가지 용량에서의 다른 변화는 갑상선(여포상피높이 상승), 심장(만성 염증세포의 국소침윤 증가) 및 흉선(경미한 개별세포 괴사)에서 확인되었으며, 부신, 신장, 췌장 및 비장 중량이 증가함.
- **개** : NOAEL은 12개월 경구(위관) 투여 후 10mg/kg/day이었으며 사람 노출(일일 2mg으로 투여함)과 비교한 이러한 용량에서의 AUC_{0-24h}노출 비율은 244였음. 독성은 20 및 30mg/kg에서 유도되었으며, 여기에는 30mg/kg에서의 개 8마리 중 3마리의 치사; CNS-관련 영향(발버둥 및 진정); 기타 경미한 임상결과(제3안검 양상, 깜빡임 증가, 안검 경련 및 안검 돌출); BIL, AST 및 ALT 상승으로 확인된 간 독성과 간 조직학적 변화(국소괴사, 간세포 부종, 착색 및 육주구조 손상); 암컷 생식기(자궁 선발달 저하)가 포함됨. 20mg/kg/day에서의 변화는 상대적으로 경미하였으며 이러한 용량은 치료 임상노출에 비해 568의 노출비율을 가짐. 30mg/kg/day에서의 변화는 최대내성용량 이상인 것으로 생각되었으며 사람치료노출과 비교한 비율은 572였음.

③ 유전독성시험

- 복귀돌연변이시험 : 에임스 시험에서 최고 농도(500µg/plt 이상)의 *Salmonella typhimurium* TA100 주에서만 양성 결과가 확인됨. 이후 추가시험으로 TA97, TA98, TA1535(TA100의 모(母)주), TA1537 및 TA1538주 또는 *Escherichia coli*, 혼합된 균주에 양성 영향 및 Vitotox 검사에서의 음성 결과에 의해 확인되었으며, 여기에서 프루칼로프라이드 처치시 SOS-복구 활성이 증가되지 않았음(즉, DNA 손상이 증가되지 않았음).
- 염색체이상시험 : 프루칼로프라이드는 S9 유무의 체외 포유류 돌연변이(생쥐 림프종) 또는 염색체 이상(사람 림프구)을 유도하지 않았음
- 소핵시험에 대한 양성/음성여부 : 모두 음성. 유전독성 가능성, 염색체 손상 및/또는 유전자 변이는 확인되지 않았음. 640mg/kg까지의 생쥐 소핵시험에서 염색체 수적이상 또는 구조적이상 활성이 확인되지 않았음

④ 생식·발생독성시험

- 수태능 및 초기배발생 연구 : 수컷 또는 암컷 수태능 또는 20mg/kg까지 용량에서 자손에 대한 프루칼로프라이드 관련 영향이 없었음. 80mg/kg 용량에서 교미전 간격, 위임신 및 착상전 소실 증가가 나타남(암컷 프로락틴 증가와 관련)
- 배태자발생연구 : 랫트에서 반복투여독성시험에 사용된 최고용량 80mg/kg/day 투여시 모체 또는 산자에 영향 없었음. 토끼에서 최고용량 80mg/kg/day 투여시 모체 독성이 존재하는 경우

산자에 대한 부작용이 없었으며 체중증가량이 감소함. 80mg/kg/day 투여시까지 최기형성이 없는 것으로 판단됨(사람과 비교하여 랫트에서 Cmax기준 326배, 토끼에서 Cmax와 AUC 기준시 각각 162와 38배 노출도 차이 있음)

- 출생전후 발생연구 : 최고용량 80mg/kg/day 투여시 부모(F0) 암컷에서, 수태능 및 임신율, 임신기간과 착상수 면에 대한 영향이 없었음. 제28일 이유시점에, 20 및 80mg/kg/day를 투여한 동물에서 황체수 저하가 확인되었음. F1 세대에서, 80mg/kg/day를 투여한 암컷 새끼의 체중증가량 저하가 비유 14일부터 확인되었음. 이는 이유 후에 지속되었으나, 증체량은 이후 성장기간 동안 다른 용량군의 경우와 유사하였음. 새끼 생존률의 감소는 양육 행동이 저하된 것으로 보인 단일 암컷 새끼의 폐사율에 의해 나타남. 이러한 용량군에서 F1 동물의 다른 지표 면에 대한 다른 관련 부작용은 없었음. 미투여 F1 새끼의 생식능은 모든 집단에서 유사하였고 5 또는 20mg/kg 용량군의 F1 세대 동물에서 모든 지표에 대한 부작용이 없었음. F2 새끼의 경우, 관련 영향이 확인되지 않았음

⑤ 발암성시험

- 마우스: 수컷 또는 암컷에서 생존율의 관련 변화는 없었으나, 암컷 고용량군(80mg/kg/day)은 예외로 폐사율은 수컷보다 약 40% 더 높은 노출(AUC_{1-4h})에서 증가함. 조직병리를 통해, 암컷에서 유선발달 증가, 뇌하수체 중간엽 비대 및 난소낭종변화, 자궁낭종 및 자궁선발달과 질상피두께 감소가 확인됨. 연령에 따른 경향 분석을 통해, 수컷에서의 양성 라이디히 세포암 및 암컷에서의 자궁내막 기질육종 및 유선암종에 대한 양성 경향이 확인되며 수컷 생쥐에서의 양성 라이디히 세포암 및 암컷 생쥐에서의 자궁내막 기질육종에 대한 양성 경향은 병발하는 것으로 생각됨. 이전의 대조 자료를 통해 발생률이 정상 범위 내에 속하였던 것으로 확인되기 때문에 이러한 결과는 프루칼로프라이드와 관련이 없는 것으로 생각됨. 검사 용량에 따라, 80mg/kg/day까지 투여한 수컷 생쥐 및 20mg/kg/day까지 투여한 암컷 생쥐에서 종양 발생률의 관련된 증가는 없었음
- 랫트 : 암수에서 거의 유사한 노출이 나타나도록 용량조정함. 5 및 20mg/kg/day를 투여한 수컷 및 5 및 10mg/kg/day를 투여한 암컷에서 생존율에 관한 관련 영향은 없었으나 폐사율은 연구 종료시점으로 갈수록 최고용량(수컷 및 암컷에서 각각 80 및 40mg/kg/day)을 투여한 수컷 및 암컷에서 증가함. 40mg/kg/day를 투여한 암컷 랫트에서 체중이 증가하였으며, 주로 수컷(간혹 암컷)에서 다수 장기 중량 변화가 기록됨. * 현미경적 비종양성 변화: 뇌하수체 전엽의 국소 비대 발생률 증가; 부신피질 비대; 배외측 전립선 선내강 내의 과립구 침윤; 간의 호산성 및 호염성 국소 세포변화; 신장의 신우상피비대의 경미한 증가; 심장의 연령관련 변화. 종양 발생률의 통계분석을 통해, 다수의 양성종양이 양성 경향인 것으로 밝혀졌으며 이러한 종양은 폐사율에 영향이 없었으며 늦게 발생하여 대다수가 사후 확인됨. 암수 랫트에서 간세포선종, 갑상선소포선종 및 유선(섬유)선종에 대한 양성 경향이 있었음. 뇌하수체 선종, 췌장선세포선종 및 부신양성크롬친화세포종에 관한 양성 경향이 수컷 랫트에서만 확인됨. 이러한 종양성 변화는 거의 고용량(수컷 및 암컷 랫트에서 각각 80 또는 40mg/kg/day)에서 나타났으며 다만, 간세포선종 발생률은 20mg/kg/day 프루칼로프라이드를 투여한 수컷 랫트에서 약간 증가하였음. 5mg/kg/day를 투여한 수컷 랫트 및 10mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 종양 발생률이 증가하지 않았음

⑥ 기타독성시험

- 국소내성시험 제출

4.3. 검토의견

- 일부 시험에서 유전독성의 위험이 나타났으나 추가시험 실시를 통해 이를 확인하였고 임상에서 사용시 우려할만한 위험은 없는 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 5-HT₄수용체에 대한 프루칼로프라이드의 친화력 및 선택성은 체외 및 체내 위장관 및 비위장관 조직에서 5-HT₄수용체 작용활성과 함께 확립됨. 프루칼로프라이드는 위장관(주로 대장)에서 추진운동 양상 및 연동활성을 촉진시키는 것으로 나타남

[표 1] 프루칼로프라이드의 효력시험 목록

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
Primary Pharmacodynamics						
Receptor binding and neurotransmitter uptake inhibition profile	Membrane preparations from cell lines transfected with human receptors	<i>In vitro</i>	JRF ^a	N125486	M4	4.2.1.1.1
Receptor binding profile and second messenger effects	Membrane preparations and cell lines	<i>In vitro</i>	JRF	N150986	M4	4.2.1.1.2
5-HT ₄ receptor binding and second messenger effects	Membrane preparations and cell lines	<i>In vitro</i>	JRF	Jurzak et al., 1998	M4	4.3
5-HT ₄ receptor binding and second messenger effects via various splice variants	Membrane preparations and cell lines	<i>In vitro</i>	JRF	Bender et al., 2000	M4	4.3
5-HT ₄ receptor binding and second messenger effects via various splice variants	Membrane preparations and cell lines	<i>In vitro</i>	JRF	Pindon et al., 2002	M4	4.3
5-HT ₄ receptor binding, second messenger effects and functional responses	Membrane preparations, cell lines and tissue from guinea pig and human	<i>In vitro</i>	Theravance, USA	Vickery et al., 2007	M4	4.3
Screening data on gastrointestinal pharmacology	Guinea pig, dog, cat	<i>In vitro</i> , i.v., p.o.	JRF	N106503	M4	4.2.1.1.3
5-HT ₄ receptor agonism	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N147710	M4	4.2.1.1.4
5-HT ₄ receptor agonism	Rat, guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N125413	M4	4.2.1.1.5
Screening data on gastrointestinal pharmacology	Membrane preparations and cell lines; guinea pig, rat, dog, rabbit	<i>In vitro</i>	JRF	Briejer et al., 2001	M4	4.3
Effect on proximal colon (non-cholinergic excitation)	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N122100	M4	4.2.1.1.6
Effect on pellet propulsion distal colon	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N230285	M4	4.2.1.1.7
Effect on pellet propulsion colonic segment	Guinea pig	<i>In vitro</i>	Virginia Med. Col., USA	Jin et al., 1999	M4	4.3
Effect on pellet propulsion colonic segment	Guinea pig	<i>In vitro</i>	Virginia med. Col., USA	Foxx-Orenstein et al., 1998	M4	4.3
Effect on compartmented colonic segment	Guinea pig, rat, human	<i>In vitro</i>	Virginia Med. Col., USA	Grider, 1998	M4	4.3

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
5-HT ₄ receptor agonism on muscularis mucosae	Rat	<i>In vitro</i>	Syntex Research, USA	Baxter et al., 1991	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on forestomach motility	Rat	<i>In vitro</i>	GlaxoSmith-Kline, UK	Bassil et al., 1991	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on small intestines	Mouse	<i>In vitro</i>	JRF	EDMS-PSDB-6544735	M4	4.2.1.1.8
5-HT ₄ receptor agonism on rectal smooth muscle	Dog	<i>In vitro</i>	JRF	Prins et al., 1999	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on colonic smooth muscle	Dog, human	<i>In vitro</i>	JRF	Prins et al., 2000	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on gastric smooth muscle	Dog	<i>In vitro</i> , i.v.	JRF	Prins et al., 2001a	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on gastric smooth muscle	Dog	<i>In vitro</i>	JRF	Prins et al., 2001b	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on gastric and cardiac smooth muscle	Pig	<i>In vitro</i>	JRF	De Maeyer et al., 2006	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on colonic smooth muscle	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Ghent, BE	Leclere et al., 2005	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on colonic smooth muscle	Human	<i>In vitro</i>	JRF	Prins et al., 2000	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on colonic smooth muscle	Human	<i>In vitro</i>	JRF	Cellek et al., 2006	M4	4.3
5-HT ₄ receptor agonism on gastric smooth muscle	Human	<i>In vitro</i>	JRF	N148145	M4	4.2.1.1.9
5-HT ₄ receptor agonism on gastric smooth muscle	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Ghent, BE	Leclere et al., 2002	M4	4.3
Effects on colonic motility patterns	Dog	i.v., p.o.	JRF	N125154	M4	4.2.1.1.10
5-HT ₄ receptor agonism effect on colonic motility	Dog	i.v., p.o.	JRF	Briejer et al., 2001	M4	4.3
Colonic motility patterns	Dog	Not applicable	Med. Col. Wisconsin, USA	Karas & Sama, 1987	M4	4.3
Involvement of serotonin 5-HT ₄ receptors in effects of R093877 on colonic motility patterns	Dog	s.c., p.o.	JRF	N125155	M4	4.2.1.1.11
Effect on the gastrointestinal transit	Dog	i.v.	Mayo Clinic, USA	Iwanaga et al., 1997	M4	4.3
Effect on antroduodenal motility	Dog	p.o.	JRF	EDMS-PSDB-5885488	M4	4.2.1.1.12
Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
Effects on gastric emptying	Dog	i.v., p.o.	JRF	N113237	M4	4.2.1.1.13
5-HT ₄ receptor agonistic effects on gastric emptying	Dog	p.o.	JRF	EDMS-BEBE-1823858	M4	4.2.1.1.14
General pharmacological profile	Mouse, rat, dog, guinea pig, rabbit, ferret	i.v., s.c., p.o.	JRF	N113195	M4	4.2.1.1.15
Effect on gastrointestinal propulsion	Rat	i.v.	Univ. Xi'an Jiaotong, China	Qi Huis-Bin et al., 2003	M4	4.3
Effects in model of postoperative ileus	Rat	i.v.	Univ. Antwerp, BE	De Winter et al., 1999	M4	4.3
Synergism with 5-HT ₃ antagonist	Dog	p.o.	JRF	N125075	M4	4.2.1.1.16
Synergism with 5-HT ₃ antagonist	Dog	p.o.	JRF	N154173	M4	4.2.1.1.17
Effects on defecation	Cat	p.o.	JRF	N136283	M4	4.2.1.1.18
Effects on defecation frequency and faecal consistency	Cat	p.o.	JRF	N129273	M4	4.2.1.1.19
Effects on defecation frequency and faecal consistency	Cat	p.o.	JRF	N129272	M4	4.2.1.1.20
5-HT ₄ receptor mediated effects of prucalopride and metabolites on muscularis mucosae	Rat	<i>In vitro</i>	JRF	N126995	M4	4.2.1.1.21
Receptor binding profile of prucalopride and its metabolites	Membrane preparations from cell lines transfected with human receptors	<i>In vitro</i>	JRF	N152544	M4	4.2.1.1.22
Secondary Pharmacodynamics						
5-HT ₄ receptor mediated effects on papillary muscle	Rat	<i>In vitro</i>	Univ. Oslo, NO	Qvigstad et al., 2005a	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on papillary muscle	Rat	<i>In vitro</i>	Univ. Oslo, NO	Qvigstad et al., 2005b	M4	4.3
mRNA (5-HT ₄ -receptor) analysis in human atrial fibrillation	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Paris-Sud, FR	Lezoualc'h et al., 2007	M4	4.3
Effect of 5-HT on atrial myocytes (β-blockade)	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Glasgow, UK	Pau et al., 2003	M4	4.3

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
Sensitization of atrial 5-HT ₄ receptors by chronic β-blocker treatment	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Cambridge, UK	Sanders et al., 1995	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Pig	<i>In vitro</i>	JRF	De Maeyer et al., 2006	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Pig, human	<i>In vitro</i>	Univ. Cambridge, UK	N153805	M4	4.2.1.2.1
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Pig, human	<i>In vitro</i>	Univ. Cambridge, UK	Krobert et al., 2005	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Pig, human	<i>In vitro</i>	Univ. Cambridge, UK	N161966	M4	4.2.1.2.2
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial trabeculae	Pig, human	<i>In vitro</i>	Erasmus Pharma, NL	N164966	M4	4.2.1.2.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Cambridge, UK	Kaumann & Sanders, 1994	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial myocytes	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Glasgow, UK	Pau et al., 2005	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on papillary muscle	Rat, human	<i>In vitro</i>	Univ. Oslo, NO	Afzal et al., 2007	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on atrial muscle	Pig	<i>In vitro</i>	Univ. Murcia, ES	Vargas et al., 2006	M4	4.3
5-HT ₄ receptor in the central nervous system	Mouse	<i>In vitro</i>	CNRS-INSERM, FR	Dumuis et al., 1988	M4	4.3
Autoradiographic localization 5-HT ₄ receptor in brain	Rat, human	<i>In vitro</i>	JRF	Langlois et al., 1998	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects on hippocampus	Rat	<i>In vitro</i>	GlaxoSmith-Kline, UK	Spencer et al., 2004	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects amyloid metabolism	Cell line with human receptor	<i>In vitro</i>	Univ. Paris-Sud, FR	Lezoualc'h et al., 2003	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects amyloid metabolism	Mouse	s.c.	Univ. Paris-Sud, FR	Cachard-Chastel et al., 2007	M4	4.3

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
5-HT ₄ receptor mediated effects amyloid metabolism	Cell line with human receptor	<i>In vitro</i>	Univ. Paris-Sud, FR	Lezoualc'h et al., 2005	M4	4.3
5-HT ₄ receptor mediated effects amyloid metabolism	Primary cortical culture, mouse	<i>In vitro</i>	Wyeth Res., USA	Cho & Hu, 2007	M4	4.3
Effects of tegaserod	Human receptors, rat	<i>In vitro</i> , i.v.	Theravance, USA	Beattie et al., 2004	M4	4.3
Case report on tegaserod	Human	p.o.	Univ. Texas, USA	Busti et al., 2004	M4	4.3
Effects on sec. messenger systems 5-HT ₂ -receptor	Membrane preparations from cell lines transfected with human receptors	<i>In vitro</i>	JRF	N151647	M4	4.2.1.2.4
Cholinesterase inhibition	Human red blood cells	<i>In vitro</i>	JRF	N126628	M4	4.2.1.2.5
Interaction on 5-HT _{2a} , 5-HT _{2b} and 5-HT _{2c} -like receptors	Rat, guinea pig, dog	<i>In vitro</i>	JRF	N122102	M4	4.2.1.2.6
Interaction with 5-HT ₃ receptors	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N122435	M4	4.2.1.2.7
Inhibition of nicotinic cholinceptors, motilin receptors or cholecystokinin-A receptors	Guinea pig, rabbit	<i>In vitro</i>	JRF	N135746	M4	4.2.1.2.8
Effect on proximal colon (anti-cholinesterase, M3)	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N122101	M4	4.2.1.2.9
Effect on gastric acid secretion	Rat	<i>In vitro</i>	JRF	N139793	M4	4.2.1.2.10
Effect on gastric acid secretion	Dog	p.o.	JRF	N144540	M4	4.2.1.2.11
Effect on colonic secretion	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N114864	M4	4.2.1.2.12
Effect on chloride secretion	T84 cell line	<i>In vitro</i>	JRF	N161242	M4	4.2.1.2.13
Effect on ileum and colon secretion	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Southampton, UK	N135745	M4	4.2.1.2.14
Effects on isolated blood vessels, heart and trachea	Rat, guinea pig, dog, pig	<i>In vitro</i>	JRF	N119532	M4	4.2.1.2.15
Haemolytic effect	Human blood	<i>In vitro</i>	JRF	N109171	M4	4.2.1.2.16
Prolactin release	Rat	p.o.	JRF	N144646	M4	4.2.1.2.17
Prolactin release	Rat	p.o.	JRF	N139838	M4	4.2.1.2.18
Occupancy of D2 receptors in the pituitary gland	Rat	p.o.	JRF	N152546	M4	4.2.1.2.19

5.2. 안전성약리시험

- 체외 심혈관계 연구, 체내심혈관계 연구, 신경행동 및 운동활성, 호흡기계 안전성 연구 수행

- GLP에 따라 수행
- 체외 심혈관계 연구 결과 : 프루칼로프라이드는 1 μ M(370ng/mL; 사람에서의 치료용량 투여 후의 Cmax보다 약 49배 더 높음)까지의 농도에서 I_{Kr}전류에 대한 영향이 없음. 1 μ M 이상 높은 농도에서, 프루칼로프라이드는 농도에 따라 hERG-형질감염 HEK293 세포 및 기니피그 심장의 심실 심근세포에서 지연된 정류 칼륨 전류 I_{Kr}의 빠르게 활성화되는 성분을 약화시킴. 5가지 연구에서 hERG-HEK293 세포에서의 I_{Kr}억제 EC50은 4.1~22 μ M였음(즉, 권장 치료용량에서의 Cmax보다 200~1100배 더 높았음). 심실 심근세포(기니피그 심장)에서의 I_{Kr}억제 EC50은 동일한 범위에 속하여 3 μ M(1,100ng/mL; 권장 치료용량에서의 Cmax보다 약 150배 더 높았음)이었음.
- ※ 이에 의해 비선택적 5-HT₄수용체 작용제인 시사프라이드와 프루칼로프라이드가 구별되며, 5-HT₄수용체-매개 영향과 I_{Kr}전류에 대한 억제 효과 간의 농도 비율은 5 이하였음.
- 또한, 프루칼로프라이드는 치료 혈장농도를 훨씬(490배) 초과하는 농도에서 I_{K1}, I_{Ks}, I_{Na} 또는 I_{Ca,L}와 같은 다른 막 이온 전류에 대한 영향이 거의 없었음
- 체외 심혈관계 연구 결과 : 기니피그 및 토끼와 같은 동물에서, IV 고용량(\geq 1.25mg/kg)의 프루칼로프라이드 만이 QTcB 간격을 연장시킴. 정맥 내 투여한 프루칼로프라이드는 마취된 돼지에서 경미하고 일시적인 심박수 상승 및 혈압 변화를 나타냄. 사람에서의 치료용량(20nM, ~7.5ng/mL) 후 도달한 프루칼로프라이드 혈장농도 이상의 농도에서 다양한 동물종에서 연구된 바와 같이 심혈관 및 심장 전기생리학적 지표에 관한 다른 영향이 없었음. 전체적으로, 사람에서의 심혈관 이상영향의 과도한 위험은 없는 것으로 사료됨
- 중추신경계 안전성 : 프루칼로프라이드는 항경련작용, 중추신경계 및 자율신경계의 다양한 수용체, 운동활성, 구토예방 등에 유의한 영향이 없었으나 반복투여독성연구에서 최대 내성 용량 이상의 용량에서 일부 CNS관련 변화(발버둥 및 진정)이 확인됨
- 호흡기계 안전성 : 마취된 개 또는 돼지에서 호흡기에 대한 급성 영향이 없었으며 호흡수에 유해한 영향을 미치지 않음

Safety Pharmacology						
Effect on ion currents in cardiac myocytes	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N147361	M4	4.2.1.3.1
Effect on the HERG channel	Human	<i>In vitro</i>	JRF	N135800	M4	4.2.1.3.2
Effect on the HERG channel	Human	<i>In vitro</i>	JRF	N126875	M4	4.2.1.3.3
Effect on the HERG channel	Human	<i>In vitro</i>	JRF	N156600	M4	4.2.1.3.4
Effect on the HERG channel	Human	<i>In vitro</i>	Univ. Helsinki, FI	Chapman & Pasternack, 2007	M4	4.3
Effect on the HERG channel	Human	<i>In vitro</i>	Hôpital Hôtel-Dieu, FR	Potet et al., 2001	M4	4.3
Electrophysiological effects on Purkinje fibers	Dog, guinea pig	<i>In vitro, i.v.</i>	JRF	N115227	M4	4.2.1.3.5
Electrophysiological effects on Purkinje fibers	Rabbit	<i>In vitro</i>	JRF	N135773	M4	4.2.1.3.6
Electrophysiological effects on isolated heart	Rabbit	<i>In vitro</i>	Hondeghem Pharm., BE	N143434	M4	4.2.1.3.7
Electrophysiological effects on isolated heart	Rabbit	<i>In vitro</i>	Hondeghem Pharm., BE	N156146	M4	4.2.1.3.8
Electrophysiological effects in papillary muscle	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N126893	M4	4.2.1.3.9
Electrophysiological effects in papillary muscle	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N136344	M4	4.2.1.3.10
Electrophysiological effects in papillary muscle	Guinea pig	<i>In vitro</i>	JRF	N136366	M4	4.2.1.3.11
Effects on cardio-haemodynamic and electrophysiological parameters	Guinea pig	<i>i.v.</i>	JRF	N135519	M4	4.2.1.3.12
Effects on cardio-haemodynamic and electrophysiological parameters	Guinea pig	<i>i.v.</i>	JRF	N139584	M4	4.2.1.3.13
Potential proarrhythmic effects	Rabbit	<i>i.v.</i>	JRF	N136280	M4	4.2.1.3.14
Cardio-hemodynamic and pulmonary effects	Dog	<i>i.v.</i>	JRF	N135547	M4	4.2.1.3.15

Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study number	Location Module	Section
Cardiovascular, electrophysiologic and pulmonary effects	Dog	i.v.	JRF	N136000	M4	4.2.1.3.16
Cardiovascular and behavioural parameters	Dog	p.o.	JRF	N092871	M4	4.2.1.3.17
Cardiovascular and behavioural parameters	Dog	p.o.	JRF	N136391	M4	4.2.1.3.18
Cardiovascular and behavioural parameters	Dog	i.v.	JRF	N101078	M4	4.2.1.3.19
Cardio-hemodynamic, cardio-electrophysiologic and pulmonary effects	Pig	i.v.	JRF	EDMS-PSDB-7025921	M4	4.2.1.3.20
Interaction with the convulsant pentylenetetrazole	Rat	s.c., i.v.	JRF	N113240	M4	4.2.1.3.21

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular	guinea pig heart ventricular myocytes	<i>in vitro</i>	10 nM-10 μ M	-	Prucalopride tested up to 1 μ M has only minimal effects on I_{Kr} . At high concentrations of 3-10 μ M (150-490x the therapeutic plasma level), prucalopride clearly did attenuate I_{Kr} , whereas I_{Ks} , I_{K1} or I_{Na} or $I_{Ca,L}$ were not affected even at 10 μ M.	no	N147361
Cardiovascular	human hERG transfected HEK293 cells	<i>in vitro</i>	100 nM-100 μ M	-	Prucalopride has no significant effects on potassium current in hERG-transfected HEK cells at concentrations up to 1 μ M (49x therapeutic plasma levels). From 3 μ M upwards a concentration dependent inhibition of the current was observed. The IC_{50} value for this effect was 22 μ M or 8140 ng/ml i.e. more than 1000x the therapeutic plasma level.	no	N135800
Cardiovascular	human hERG transfected HEK293 cells	<i>in vitro</i>	3 μ M	8	Application of 3 μ M prucalopride to the cells resulted in a reduction of the hERG current with 17%. After 5 min in drug free conditions an almost complete recovery of the hERG current was obtained. Thus a high concentration of prucalopride (150x the therapeutic plasma level) has a small and reversible effect on the hERG channel.	no	N126875
Cardiovascular	human hERG transfected HEK293 cells	<i>in vitro</i>	10 nM-100 μ M	-	At concentrations up to 1 μ M, prucalopride did not relevantly affect I_{Kr} . High concentrations attenuated the I_{Kr} current (IC_{50} =11 μ M; i.e. more than 500x the therapeutic plasma level). Prucalopride was administered in combination with 3 μ M ketoconazole, 30 nM terfenadine or 10 μ M erythromycin. The experiments provide no indication for a (Bliss or Loewe) synergism between the co-administered compounds in the block of I_{Kr} in hERG transfected HEK293 cells.	no	N156600
Cardiovascular	human hERG transfected HEK293 cells	<i>in vitro</i>	300 nM-30 μ M	7	Using whole cell patch clamp technique, it was demonstrated that prucalopride attenuated hERG channel activity with an IC_{50} value of 4.1 μ M (200x the therapeutic plasma level). The sensitivity to block is unaltered by the hERG K897T polymorphism as are the prucalopride induced changes in the biophysical properties of the channel.	no	Chapman and Pasternack, 2007
Cardiovascular	human hERG transfected COS-7 cells	<i>in vitro</i>	30 nM-30 μ M	8	The IC_{50} value for prucalopride to attenuate potassium current in hERG transfected COS-7 cells was 5.7 μ M (280x the therapeutic plasma levels).	no	Potet et al., 2001

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular	dog Purkinje fibers	<i>in vitro</i>	10 nM-10 μ M	7	Prucalopride did not significantly change electrophysiological parameters at concentrations up to 1 μ M in conditions of normokalaemia (KCl 4 mM) and normal rhythm (1 Hz). At a very high concentration of 10 μ M (490x the therapeutic plasma level), prucalopride increased the duration of the action potential (APD_{90}) at 90% repolarization by 14%, but other electrophysiological parameters were not affected.	no	N115227 Part A of report <i>in vitro</i>
Cardiovascular	rabbit Purkinje fibers	<i>in vitro</i>	1-10 μ M	8	Prucalopride at 1 μ M (i.e. 49x the therapeutic plasma level) has no effect on the action potential duration (APD). While high concentrations of prucalopride (3-10 μ M) prolong the APD, they do not elicit, however, abnormal action potentials. Prucalopride up to 10 μ M (490x therapeutic plasma levels), has no significant effect on other electrophysiological parameters including the resting membrane potential, the maximum rate of depolarisation during upstroke, and the amplitude of the action potential, either at a normal or at a bradycardic rate of stimulation.	no	N135773
Cardiovascular	isolated rabbit heart (Langendorff)	<i>in vitro</i>	100 nM-10 μ M	8	Prucalopride up to 1 μ M (49x therapeutic plasma levels) is devoid of untoward effects on cardiac electrophysiology. At the higher concentrations (3 and 10 μ M) it slightly prolongs the APD, slows repolarization, induces some instability and a slight reverse use-dependence, but did not induce significant proarrhythmia.	no	N143434
Cardiovascular	isolated rabbit heart (Langendorff)	<i>in vitro</i>	100 nM-10 μ M	10	Prucalopride induces no electrophysiological effects when administered alone or in combination with erythromycin or ketoconazole up to a concentration of 1 μ M (49x therapeutic plasma levels). At 3 μ M, it starts to elicit prolongation of the action potential. No additional prolongation of the action potential was observed with prucalopride in the presence of erythromycin or ketoconazole. At 3 μ M, prucalopride induced some triangulation that became apparent in the presence of erythromycin. Most importantly, prucalopride did not elicit significant proarrhythmia up to 10 μ M (490x therapeutic plasma levels).	yes	N156146
Cardiovascular	guinea pig isolated papillary muscles	<i>in vitro</i> superfusion	10 nM-10 μ M single conc / experiment	7	Prucalopride has no or only minor (7% prolongation of APD_{90} at 1 μ M) effects on the parameters of the action potential and no effect on the contractile force of guinea pig isolated papillary muscles in conditions of normokalaemia and a normal rhythm of electrical stimulation of 1 Hz. The prolongation of the action potential duration (APD_{10} and APD_{90}) is more pronounced (13-14%) at the concentration of 10 μ M (490x therapeutic levels).	no	N126893

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular	guinea pig isolated papillary muscles	<i>in vitro</i> superfusion	3-10 µM single conc / experiment	7	This study shows that prucalopride, at concentrations 150-490x therapeutic plasma levels, has no (3 µM) or only minor (10 µM) effects on electrophysiological and mechanical parameters of guinea pig isolated papillary muscles in conditions of bradycardia and tachycardia in a normokalaemic solution with the exception of the APD ₉₀ at 10 µM (prucalopride 18% vs. solvent 4% at 0.25 Hz).	no	N136344
Cardiovascular	guinea pig isolated papillary muscles	<i>in vitro</i> superfusion	10 nM-10 µM single conc / experiment	9	Prucalopride up to 1 µM has no or only minor (7-11% prolongation of APD ₉₀ at 0.1-1 µM) effects on electrophysiological and mechanical parameters of guinea pig isolated papillary muscles in conditions of hypokalaemia 2.7 mM and at normal rhythm. APD was significantly prolonged at the highest concentration tested (10 µM, 490x therapeutic peak plasma levels); at this concentration, prucalopride prolongs the APD ₅₀ and APD ₉₀ (19 and 22% vs. solvent 3 and 2% respectively) but without affecting the other electrophysiological parameters.	no	N136366
Cardiovascular	anaesthetized guinea pig	i.v. 5 min infusion	1.25 mg/kg	9M	Prucalopride at 1.25 mg/kg iv had no effect on heart rate and on duration of the PQ, QRS, QT and QTc intervals of the ECG. A small increase in mean arterial blood pressure (10%) was noted 5 and 20 minutes after the onset of the infusion, but not at 10 and 30 minutes. The ECG morphology remained comparable to that of the solvent treated group in terms of presence of P waves, association between PQ and a normal QRS complex, absence of atrio-ventricular blocks, ventricular premature beats, ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Thus, prucalopride at a dose of 1.25 mg/kg infused in 5 minutes (plasma level 30 minutes after administration: 137 ng/ml, i.e. 18x the therapeutic level), has no major cardio-electrophysiological effects in anaesthetized guinea pigs.	no	N135519
Cardiovascular	anaesthetized guinea pig	i.v. bolus	0.08, 0.16, 0.32, 0.64, 1.25 mg/kg cumulative, every 15 min (total dose 2.44 mg/kg)	8	Prucalopride up to 0.32 mg/kg i.v. (total dose 0.56 mg/kg i.v.) largely exceeding the therapeutic doses, has no cardiac electrophysiological effects. At the dose of 0.63 and 1.25 mg/kg i.v. (total dose of 2.44 mg/kg i.v.), prucalopride increased ventricular repolarization by 8 and 11%.	no	N115227 Part B of report <i>in vivo</i>

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular	anaesthetized guinea pig	i.v. 5 min infusion	1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg single dose / experiment	13M	Cardio-haemodynamic effects: Limited effects on heart rate were observed from 5 mg/kg onwards. A slight decrease of the heart rate was seen at 5 min after onset of infusion (5% compared to solvent), whereas no effects were noted at 10, 20 and 30 min after onset of infusion. After infusion of 10 mg/kg the heart rate decreased by 9 to 13% at 5 to 30 min after onset of infusion. No effects were seen on mean arterial blood pressure at high doses of prucalopride (5 and 10 mg/kg) although small increases were observed after infusion of 1.25 and 2.5 mg/kg. ECG-parameters: Small decreases of a few msec on PQ-interval duration were observed at 1.25 and 5 mg/kg but not at 2.5 and 10 mg/kg. No effects on QRS-duration was observed at any concentration tested. From 2.5 mg/kg onwards limited effects were seen on QT and QTcB at 5 and 10 min after onset of infusion. After infusion of 2.5 mg/kg (plasma level at 5 min: 714 ng/ml, 95x therapeutic levels) the maximum increase in QT amounted 8% vs. solvent, and in QTc 7% vs. solvent. After infusion of 5 mg/kg (plasma level at 5 min: 1325 ng/ml, 177x therapeutic levels), the maximum increase in QT amounted 12% vs. solvent, and in QTc 9% vs. solvent. For 10 mg/kg (plasma level at 5 min: 3286 ng/ml, 438x therapeutic level), the maximum QT increase was 22% compared to solvent and in QTc 12% vs. solvent. Furthermore no changes in the ECG morphology were observed in 12/13 animals medicated with 10 mg/kg iv of prucalopride. In 1 animal an atrioventricular block was observed during the infusion of the compound.	no	N139584
Cardiovascular	anaesthetized rabbits (α ₁ -adrenoceptor stimulation)	i.v. infusion	0.04, 0.08, 0.16, 0.31 mg/kg/min for 60 min, single dose / experiment; on top of i.v. infusion with 15 µg/kg/min methoxamine	7M	Potential pro-arrhythmic effects of prucalopride during α ₁ -adrenoceptor stimulation with methoxamine were investigated. Prucalopride at 0.04 and 0.08 mg/kg/min for 60 min i.v. (total dose 4.8 mg/kg; plasma level 1135 ng/ml, 151x therapeutic plasma levels) did not significantly change HR, mean arterial blood pressure or ECG parameters. At 0.16 mg/kg/min no changes in heart rate, mean arterial blood pressure, dispersion of QT and QTc-intervals or amplitudes of R and P-wave were observed. Prucalopride at this dose (total dose 9.6 mg/kg; plasma level 2654 ng/ml, 354x therapeutic plasma levels) increased QT, QTc (36% vs 5% after solvent), JT and JTC-intervals. At concentrations of 0.04, 0.08 and 0.16 mg/kg, no conduction disturbances, AV-block, ventricular premature beats, polymorphic ventricular tachycardia, ventricular fibrillation or torsades de Pointes were observed. Prucalopride at 0.31 mg/kg/min i.v. for 60 min (total dose of 18.6 mg/kg, yielding plasma levels of 4812 ng/ml (642x the therapeutic level), did not induce cardiac arrhythmias and did not change heart, mean arterial blood pressure, PR-interval, amplitude of R and P-wave. At this concentration, QT, QTc, JT, and JTC were increased ~30% vs. solvent. Cardiac arrhythmias were not induced at this high concentration.	no	N136280

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular Pulmonary	anaesthetized dog	i.v. bolus	0.02 up to 1.25 mg/kg cumulative, every 30 min (total dose 2.5 mg/kg)	7M	Prucalopride at doses of 0.02 up to 1.25 mg/kg i.v. (total cumulative dose of 2.5 mg/kg i.v.) has no major effects on cardio-haemodynamic function (e.g. diastolic and systolic blood pressure, ECG characteristics and heart rate) nor on respiratory function (e.g. dynamic lung compliance, airway resistance) at doses exceeding the therapeutically plasma levels by a factor of 134 (plasma concentration after 1.25 mg/kg i.v.: 1002 ng/ml).	no	N135547
Cardiovascular Pulmonary	anaesthetized dog	i.v.	0.63 up to 5 mg/kg cumulative, every 30 min (total dose 9.38 mg/kg)	7	At high i.v. doses, prucalopride stimulated left ventricular contractility and relaxation from 0.63 mg/kg i.v. onwards (median plasma level 293 ng/ml; 39x the therapeutic plasma level) concomitantly with a modest increase in heart rate and cardiac output from 2.5 mg/kg onwards (median plasma level 1748 ng/ml; 233x the therapeutic plasma level). The duration of the QT interval and of APD ₉₀ , APD ₅₀ , APD ₇₀ and APD _{90c} slightly shortened following the administration of the 5 mg/kg dose (total dose 9.38 mg/kg i.v.; median plasma level 3793 ng/ml; 506x the therapeutic plasma level). Prucalopride at a total dose of 9.38 mg/kg i.v. also had no relevant effect on pulmonary parameters and on cardio-electrophysiological and haemodynamic parameters including systolic and diastolic blood pressures, duration of the PQ, QRS and QTc intervals and the amplitude of the R-wave of the surface ECG, rest potential, dV/dtmax and the amplitude of the monophasic action potential. A survey of the MAP (monophasic action potential) tracings, shows no occurrence of EAD or DADs (early or delayed after depolarisations); a survey of the ECG tracings shows no rhythm abnormalities after administration of the compound. No influence is observed on blood pressures and other peripheral haemodynamic variables including carotid vascular resistance.	no	N136000
Cardiovascular	instrumented awake dogs	p.o. gavage	0.31 mg/kg	7M	Prucalopride had no relevant consistent effects on cardiovascular parameters nor behaviour at 0.31 mg/kg (8x the therapeutic plasma concentration).	no	N092871
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular	instrumented awake dogs	p.o.	2.5 mg/kg	9M	The single oral dose of 2.5 mg/kg of prucalopride induced an increase in heart rate, diastolic and systolic blood pressure, pressure rate product, LV dp/dt max, LV dp/dt max/p, LV dp/dt min and cardiac output. The plasma levels measured during the study (670, 505 and 310 ng/ml) at 30, 60 and 240 min respectively after dosing exceeded the therapeutic plasma levels by a factor 89, 67 and 41. This high dose of prucalopride had no significant, consistent effect on the following cardiovascular parameters, monitored throughout a 240 min observation period after medication: relaxation time constant, stroke volume, total systemic resistance and the duration of the QRS, QT, QTc Bazett and QTc Janssen-intervals of the ECG. No effect of the compound was noted on the duration of the PQ interval with manual analysis of the ECG, while the computerized analysis showed a slight trend for a reduction (~10%), associated with the heart rate increase, during the post medication period.	no	N136391
Cardiovascular	instrumented awake dog	i.v. bolus	0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31 mg/kg cumulative, every 30 min (total dose 0.63 mg/kg)	7M	Prucalopride induced an increase in systolic and diastolic blood pressure, which was statistically significant after injection of 0.04 and 0.08 mg/kg (plasma levels 5 min after iv administration were 15 and 36 ng/ml, i.e. 2-5x the therapeutic plasma concentrations). Consequently, the pressure rate product increased significantly after the injection of 0.08 mg/kg. Total systemic resistance increased significantly but transiently after injection of 0.04 mg/kg only. Apart from a brief episode of vomiting in 3/7 dogs at 0.04 mg/kg iv, no behavioural changes were noted. Prucalopride had no consistent effects on cardiac contractility and relaxation, cardiac output, stroke volume, coronary blood flow, ECG characteristics and heart rate up to the highest dose tested (plasma levels 5 min after iv administration of 0.31 mg/kg was 174 ng/ml, 23x the therapeutic plasma concentrations).	no	N101078
Cardiovascular Pulmonary	anesthetized pig (juvenile)	i.v.	0.02 up to 0.16 mg/kg cumulative, every 30 min (total dose 0.30 mg/kg)	6	Increases in heart rate were noted from a dose of 0.02 mg/kg upwards (plasma level 6.7 ng/ml). These responses were transient at 0.02-0.04 mg/kg. Maximal effect was seen at 0.16 mg/kg (plasma level 80 ng/ml). Diastolic and systolic aortic blood pressure were also enhanced at 0.02 mg/kg iv, but not at the higher doses tested. A survey of the original tracings of the electrocardiogram shows absence of aberrant supraventricular or ventricular ECG complexes during the experiments.	no	EDMS-PSDB-7025921 Part A
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Conc./Doses	Sex and No./ Group	Noteworthy findings	GLP compl.	Study Number
Cardiovascular Pulmonary	anesthetized pig (juvenile)	i.v.	0.16 up to 1.25 mg/kg cumulative, every 30 min (total dose 2.36 mg/kg)	6	Changes in some cardiovascular parameters (increase in heart rate (max. effect +20 % vs. solvent, systolic aortic blood pressure (max. effect +9% vs solvent and diastolic aortic blood pressure (max. effect +18% vs. solvent) were already maximal at 5 min after administration of the first dose of this series i.e. 0.16 mg/kg at a plasma value of 70 ng/ml. Subsequent administration of higher doses remained without effect. Prucalopride up to the highest dose (plasma level 757 ng/ml) did not affect systolic and diastolic pulmonary artery pressure, LV end-diastolic pressure, LV contraction and relaxation, cardiac output, stroke volume, and systemic and pulmonary vascular resistance. The duration of the PQ interval, the QRS complex, the QT and QTcB, QTcF and QTcVDW intervals of the ECG did not change significantly relative to solvent after the various doses of prucalopride. A survey of the ECG tracings shows that no aberrant ECG complexes such as irregular RR interval, supraventricular arrhythmias and ventricular premature beats, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation occurred during the course of the experiments. Relative to solvent, normal P-wave generation was observed in all animals that received prucalopride up to 1.25 mg/kg. The blood gas and oximetry values and the concentrations of metabolites and electrolytes obtained in both doses groups after the various administrations were not significantly different from those obtained in the solvent group.	no	EDMS-PSDB-7025921 Part B

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

- 랫트에 R093877을 0.64mg(base eq)/kg로 단회 정맥 또는 경구 투여시 약동학, 절대 생체이용율, 조직분포(N111732/1)
 - R093877은 광범위하게 대사됨. 항정상태에서 Vd는 4.9 l/kg이고 절대 경구생체이용율은 8% 이하
 - 모약물과 대사체는 조직으로 광범위하게 분포되며 iv 또는 경구투여시 모두 위장관계 조직에서 높은 농도가 관찰됨
- 랫트에 5mg 14C-프루칼로프라이드 숙신산염/kg의 용량으로 단회 정맥투여시 혈중 약동학 및 동일 용량을 단회 경구투여시 흡수와 조직 분포(N149366)
- 토끼에 0.31mg(base eq)/kg로 R093877을 단회 정맥 및 경구 투여시 약동학 및 절대 생체이용율
 - R093877은 광범위하게 대사됨. 항정상태에서 Vd는 4.3 l/kg이고 절대 경구생체이용율은 5% 이하
- 의식있는 비글개에 0.31mg/kg로 단회 경구투여시 R093877의 혈중 농도
- 수컷 개에서 R108512(prucalopride succinate)를 2.5mg(base eq)/kg 또는 R103451(N-oxide of prucalopride)을 2.61mg/kg로 단회 경구투여시 혈중농도
 - R103451을 경구투여시 전신노출도는 R108512에 비하여 매우 낮았음 : R103451의 AUC는 R103451과 R108512합의 0.9-2.2%를 차지. 이는 R103451을 경구투여시 장내세균에 의해 R108512로 환원되기 때문인 것으로 보임. 이는 사람에게도 외삽 가능할 것으로 보임

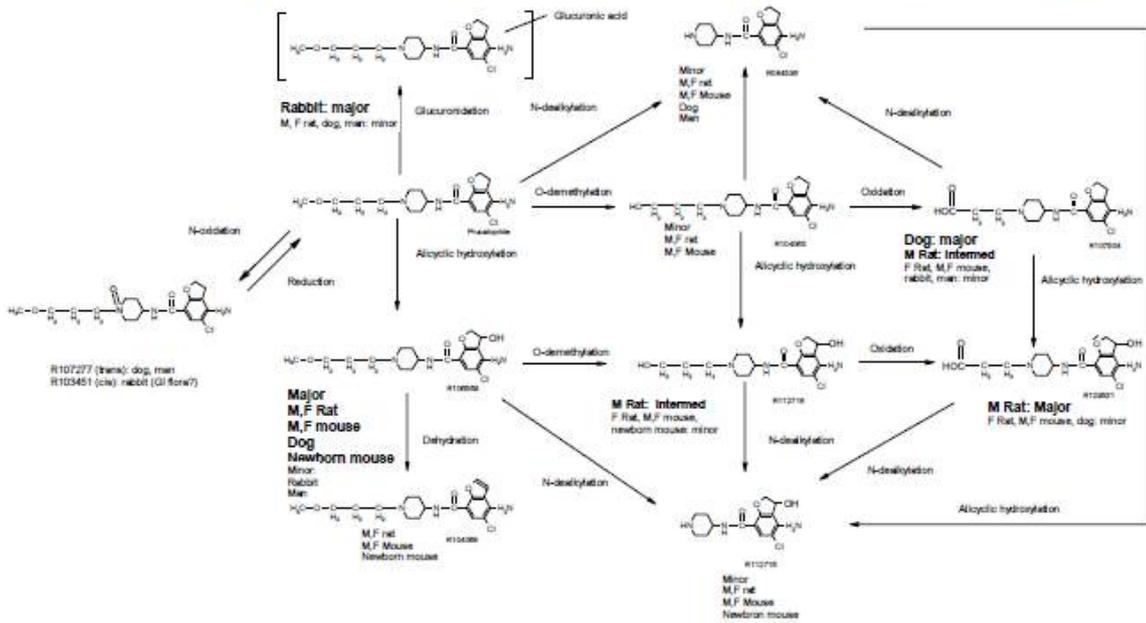
5.3.2. 분포

- R093877은 혈장 단백질결합률이 낮은 것으로 보이며 종간 차이도 적음
 - : 28.9±1.4% (사람, 10ng base-eq/ml), 26.8±1.5% (개), 29.5±1.1%(수컷 랫트), 30.7±0.5%(암컷 랫트), 30.7±0.4%(수컷 마우스), 36.3±0.8%(암컷 토끼, 500ng base-eq/ml)
 - blood to plasma concentration ratio : 1.6(사람), 1.69(개), 1.52(수컷 랫트), 1.44(암컷 랫트), 1.39(마우스)
- 수컷 랫트에서 14C-R108512을 5mg eq/kg로 단회 경구투여시 조직 분포(whole body autoradiography)
- 5mg base eq/kg 프루칼로프라이드와 그 대사체의 랫트에서 단회 경구투여시 조직분포 및 태반 이행(whole body autoradiography)
 - 태반, 태아, 유즙으로의 이행 : 태반, 난소, 유선에서 혈중농도의 2-3배로 검출

5.3.3. 대사

- 대사가 약물의 주요 소실 경로가 아님(신배설이 주요 제거경로)
 - 사람에서 2mg 정맥 및 경구투여 후 용량의 약60%가 소변에서 불변상태로 회수됨
- 대사경로 scheme(in vitro 관찰자료)

Figure 2.4-1: Metabolic Pathways of Prucalopride in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Man In Vivo. Newborn Mouse: Observation In Vitro Only



5.3.4. 배설

주로 신장으로 배설됨

5.4. 검토의견

- 5-HT4 수용체에 선택적으로 작용하여 약리학적 기전상 약물의 부작용에 우려할 사항은 없는 것으로 판단되나 안전성약리시험 중 심혈관계 평가시 개와 돼지에서 일부 심박수 혈압상승 등 반응 나타남. 따라서 허가사항 중 기타항 2)에 다음의 정보 추가하여 주의하는 것이 필요함.

“심혈관계 파라미터가 강조된 일련의 확장된 안전성 약리시험 결과, 마취된 돼지에 정맥투여 후 관찰된 심박수와 혈압이 중등도로 증가하고 의식있는 개에서 일시(bolus) 정맥주사 후 혈압의 증가가 나타난 점을 제외하고는 이 약은 혈액학적 및 ECG 파라미터(QTc)에 유의한 변화를 나타내지 않았다. 이는 마취된 개나 경구투여 후 유사한 혈장농도에 도달한 개에서는 관찰되지 않았다.”

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

완하제 투여로 증상완화에 실패한 여성의 만성변비 증상의 치료

- 신청 용법·용량 :

이 약은 경구투여용으로 식사와 관계없이 하루 중 어느 때나 투여 가능하다.

성인

여성: 1일 1회 2mg

남성: 남성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. (남성에 있어서 이 약의 안전성과 유효성이 대조군 임상시험을 통해 확립되지 않았다.)

65세 이상의 고령자

초기 투여량은 1일 1회 1mg이며, 필요 시 1일 1회 2mg로 증량할 수 있다.

어린이 및 청소년

이 약은 18세 미만의 청소년 및 어린이에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

신장질환자

중증의 신장질환자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 신장질환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.

간질환자

중증의 간질환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 간질환자에게는 용량조절이 필요하지 않다.

이 약의 특수한 작용기전(연동운동의 자극) 때문에 1일 2mg을 초과하는 것은 효과를 증가시키는 것으로 기대되지 않는다.

4주간의 1일 1회 투여 후 효과가 없는 경우, 환자를 다시 검사하여 치료 계속 여부에 대해 재평가하여야 한다.

이 약의 효과는 3개월간의 이중맹검 위약 대조군 임상시험에서 확립되었다. 치료 연장에 대한 유의성은 정기적으로 재평가되어야 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 77건, 1상 임상자료 42건, 2상 임상자료 25건, 3상 임상자료 10건
 - 만성 변비 환자 대상 임상시험
 - 기타 적응증
 - 1) 아편 유사제-유발 변비 (1건) PRU-INT-8
 - 2) 기타 (5건)
 - 대표적인 임상시험 결과 요약
- ※ 1차 유효성 평가변수 : 주당 3회 이상의 SCBM이 있는 환자 비율(%)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology								
BA	건강한 성인에서 캡슐과 용액으로 R093877의 비교 경구 생체이용률 및 식이의 영향에 대한 평가 (PRU-BEL-4)	OL, RD, 3-way CO	건강한 피험자 12명 (남6, 여6)	<ul style="list-style-type: none"> R093877 2mg 용액, 캡슐을 공복에 투여 R093877 2mg 캡슐을 표준식이 후 즉시 투여 	단회	없음	AUC Cmax tmax	R093877의 Cmax=4.4ng/ml AUC= (공복) 110±25ng.h/ml(용액), 100±20ng.h/ml(캡슐) (식후) 96.9±21.1ng.h/ml(캡슐) T _{max} = 2~5h 용액과 캡슐은 생물학적으로 동등함 캡슐의 BA는 식이에 의해 영향받지 않음
BA	건강한 성인에서 1mg 투여후의 R108512 정제 및 경구액제의 비교 경구생체이용률 평가 (PRU-BEL-14)	OL, RD, 2-way CO	건강한 피험자 12명	<ul style="list-style-type: none"> R093877 1mg 정제를 공복에 투여 R 0 9 3 8 7 7 0.2mg/ml 5ml 용액을 공복에 투여 	단회	없음	AUC _{last} AUC _∞ Cmax tmax	R093877의 경구용액과 정제는 생물학적으로 동등함
BA	음식물의 영향 PRU-BEL-32	OL, RD, 2-way CO	건강한 피험자 14명	<ul style="list-style-type: none"> 정제: 2mg po 용액: 2mg iv 	단회	없음		
BE	제제간 생물학적동등성시험 PRU-BEL-33	OL, RD, 2-way CO	건강한 피험자 24명	용액과 정제: 2mg	단회	없음		
BA	제제간 생체이용률 비교 PRU-BEL-12	OL, RD, 2-way CO	건강한 피험자 16명	캡슐과 정제 2mg	단회	없음		
BA	제제간 생물학적동등성시험 PRU-BEL-29	OL, RD, 3-way CO	건강한 피험자 18명	정제 2mg, po	단회	없음		
BE	제제간 생물학적동등성시험 PRU-BEL-30	OL, RD, 3-way CO	건강한 피험자 24명	정제 2×1mg, 경구	단회	없음		
BE	제제간 생물학적동등성시험 PRU-BEL-31	OL, RD, 3-way CO	건강한 피험자 24명	정제, 2mg, 경구	단회	없음		
BE	제제간 생물학	OL,	건강한 피	정제 1×2mg vs	단회	없음		

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
	적동등성시험 PRU-USA-29	RD, 3-way CO	협자 30명	2×1mg po				
BE	제제간 생물학 적동등성시험 PRU-USA-31	OL, RD, 3-way CO	건강한 피 협자 38명	정제 2×2mg vs 1×4mg po	단회	없음		
BE	제제간 생물학 적동등성시험 PRU-USA-32	OL, RD, 3-way CO	건강한 피 협자 30명	정제 2×0.5mg vs 1×1mg po	단회	없음		
PK	방사선동위원소 를 이용한 약동 학 연구 PRU-BEL-16	OL	건강한 피 협자 3명	¹⁴ C용액 0.5mg, 경구	단회	없음		
PK	정맥투여시 약 동학과 안전성 평가 PRU-BEL-3	DB PBO RD	건강한 피 협자 27명	용액 0.0625-5mg, iv	단회	없음		
BA	정맥투여와 피 하투여간 비교 생체이용률 시 험 PRU-BEL-5	OL RD 2-way CO	건강한 피 협자 8명	용액 1mg sc 또는 iv	단회	없음		
PK	단회 용량증량 시 약동학과 내 약성 평가 PRU-BEL-1	DB,PB O,RD	건강한 피 협자 18명	용액 0.125-4mg, po	단회	없음		
PK	반복 용량증량 시 약동학과 내 약성 평가 PRU-BEL-2	SB,PB O,RD	건강한 피 협자 24명	용액 0.5,1,2mg bid, po	1주	없음		
PK	용량증가시험 PRU-USA-2	DB,PB O,RD, 3-way CO	건강한 피 협자 12명	캡슐 0.5-4mg, od, po	2주	없음		
PK	약동학, 내약성, 심장 안전성 평 가 PRU-GBR-9	DB,PB O,RD, 2-way CO	건강한 피 협자 33명	정제 2-10mg, od, po	8일	없음		
PK	약동학, 내약성, 심장 안전성 평 가 PRU-GBR-10	DB,PB O,RD, 2-way CO	건강한 피 협자 32명	캡슐 2-20mg, od, po	13일	없음		
PK	단회 및 반복투 여 후 약동학, 용량 비례성, 안전성 평가	OL,RD ,2-wa y CO	건강한 피 협자 24명	캡슐 1-6mg, od, po	11일	없음		

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
	PRU-BEL-15							
PK	피하투여시 약 동학 및 내약성 연구 PRU-BEL-9	DB,RD ,4-way CO	건강한 피 험자 8명	용액, 0.5-4mg, sc	단회	없음		
PK	피하투여시 약 동학, 내약성 연구 PRU-BEL-10	DB,RD ,PBO	건강한 피 험자 18명	용액, 0.5-4mg, od, sc	1주	없음		
PK	신장애 환자에 서의 약동학 PRU-USA-6	OL,PL	신장애 환 자 34명	캡슐, 2mg 경구	단회	없음		
PK	노인과 성인 피 험자에서의 약 동학 PRU-NED-5	OL,PL	건강한 노 인 및 성인 피험자 24 명	정제 1mg, od, po	11일	없음		
PK	소아 환자에서 의 약동학 PRU-USA-12	OL	소아 피험자 38명	용액 0.03mg/kg, po	단회	없음		
PK	소아 환자에서 의 약동학 PRU-USA-24	OL	소아 피험 자 37명	용액 0.01-0.03mg/kg, od, po	8주	없음		
PK	유즙으로의 분 비 연구 PRU-RSA-1	OL	건강한 피 험자 8명	정제 2mg, od, po	4일	없음		
DDI	와파린과의 상 호작용 연구 PRU-BEL-20	DB PBO RD 2-way CO	건강한 피 험자 12명	정제, 2mg, od, po	10일	없음		
DDI	디곡신과의 상 호작용연구 PRU-NED-11	DB,PB O,RD, 2-way CO	건강한 피 험자 16명	정제, 4mg, od, po	11일	없음		
DDI	알코올과의 상 호작용 연구 PRU-BEL-25	DB,PB O,RD, 2-way CO	건강한 피 험자 16명	정제, 4mg, od, po	4일	없음		
DDI	프로베네시드와 시메티딘과의 상호작용 연구 PRU-NED-7	OL,RD ,PBO, 3-way CO	건강한 피 험자 18명	정제, 2mg, od, po	1주	없음		
DDI	에리스로마이신 과의 상호작용 연구 PRU-NED-14	OL, RD, 3-way CO	건강한 피 험자 18명	정제, 2mg, od, po	7일	없음		
DDI	케토코나졸과의 상호작용 연구	DB,PB O,	건강한 피 험자 14명	정제, 2mg, od, po	6일	없음		

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
	PRU-NED-6	RD, 2-way CO						
DDI	파 록 세 틴 과 의 상호작용 연구 PRU-NED-12	OL,RD ,3-way CO	건강한 피 험자 18명	정제, 2mg, od, po	7일	없음		
DDI	안전성에 대한 음식물의 영향 PRU-BEL-27	DD, RD, CO	건강한 피 험자 16명	정제, 4mg, od, 4일, po	4일	없음		
PD	심박수와 혈압 에 대한 영향 PRU-NED-15	DB, PDO, 2 period CO	건강한 피 험자 32명	정제, 2mg 또는 4mg, od, po	11일	없음		
PD	결장 통과시간 에 대한 영향 PRU-GBR-1	DB, PBO, RD, 3-way CO	건강한 피 험자 18명	용액, 1mg 또는 2mg, iv	단회	없음		
PD	위장관 통과시 간에 대한 영향 PRU-GBR-2	DB, PBO, RD, 3-way CO	건강한 피 험자 17명	캡슐, 1mg 또는 2mg, od, po	1주	없음		
PD	위장관 통과시 간, 직장항문기 능, 배변습관에 대한 영향 PRU-NED-1	DB, PBO, RD, 2-way CO	건강한 피 험자 24명	캡슐, 1 또는 2mg, od, po	1주	없음		
PD	PRU-NED-8	DB, PBO, RD, 2-way CO	건강한 피 험자 22명	캡슐, 4mg, od, po	10일	없음		
PD	PRU-USA-7	DB,PB O,RD, PL	건강한 피 험자 50명	캡슐 0.5-4MG, OD, PO	1주	없음		
안전 성약 리	TQT/QTC 연구 M0001-C102	DB,PB O,PC, PL,CO	건강한 피 험자 120명	정제, 2-10mg 용량 증가, od, po	13일	없음		
PD	위장관 통화 및 섭식에 대한 결 장 반응의 영향 PRU-FRA-1	DB,PB O,RD, PL+OL	만성 변비 환자 37명	• 정제 1mg 또는 2mg, od, 4주 • 2mg od, 24주	4주+ 24주			
PD	결장 통과 및 운동성에 대한 영향	DB,PB O,RD, 2-way	만성 변비 환자 8명	정제, 4mg, od, po	10일 +10 일			

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
	PRU-NED-13	CO						
PD	위장관 통과시 간에 대한 영향 PRU-NED-2	DB, PBO, RD, 2-way CO	만성 변비 환자 25명	캡슐 1 mg 및 2mg, od, po	4주			
PD	위장관 및 결장 통과에 대한 영 향 PRU-USA-21	DB, PBO, RD, PL	만성 변비 환자 40명	정제, 2 및 4mg, od, po	7일			
PD	안전성과 유효 성, 삶의 질 평 가 PRU-INT-1	DB, PBO, RD, PL	만성 변비 환자 174명	캡슐 0.5-2mg, od, po	4주			
2상	안전성과 유효 성을 위한 용량 결정시험 PRU-INT-2	DB, PBO, RD, PL	만성 변비 환자 37명	정제, 0.5-2mg, bid, po	12주			
2상	안전성과 유효성을 위한 용량 결정시험 PRU-USA-3	DB PBO RD PL	만성 변비 환자 279명	캡슐, 0.5, 1, 2, 4mg, od, po	4주	완화제	주당 3회 이 상 의 S C B M 이 있는 환자 (%)	2mg와 4mg가 SCBM 을 3회 이상 경험한 환자의 비율을 유의 하게 증가시킴

§ Efficacy : 만성 변비

3상	만성 변비환자 에 대한 안전성 과 유효성 PRU-INT-6 (pivotal)	PBO DB RD PL	18세 이상 만성 변비 환자 716명 (476 PRU, 240 PBO)	정제, 2mg 및 4mg, od, po 위약	12주	완화제	주당 3회 이 상 의 S C B M 이 있는 환자 (%) 주당 1회이 상 SCBM 이 평균1회 이상 증가 한 환자(%) 등	위약과 비교시 시험 약군에서 유의하게 SCBM이 많은 피험자가 3회 이상 SCBM 횟수가 증가함. 2mg 투여군 과 4mg 투여군간에 유의적인 차이는 없 음 안전성: 위약과 비교 시 시험약군에서 이 상반응이 약간 높게 나타났으나 두통, 오 심, 복통 등으로 경미 함.
	만성 변비환자 에 대한 안전성 과 유효성 PRU-USA-11 (pivotal)	PBO DB RD PL	18세 이상 만성 변비 환자 620명 (411 PRU, 209 PBO)	정제, 2mg 및 4mg, od, po 위약	12주	완화제	주당 3회 이 상 의 S C B M 이 있는 환자 (%) 주당 1회이 상 SCBM 이 평균1회 이상 증가 한 환자(%) 등	위약과 비교시 시험 약군에서 유의하게 SCBM이 많은 피험자가 3회 이상 SCBM 횟수가 증가함. 2mg 투여군 과 4mg 투여군간에 유의적인 차이는 없 음 안전성: 위약과 비교 시 시험약군에서 이

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	이전치료	평가항목	결과
								상반응이 약간 높게 나타났으나 두통, 오심, 복통 등으로 경미함.
	만성 변비환자에 대한 안전성과 유효성 PRU-USA-13 (pivotal)	PBO DB RD PL	18세 이상 만성 변비 환자 641명 (429 PRU, 212 PBO)	정제, 2mg 및 4mg, od, po 위약	12주	완화제	상동	상동
	만성 변비환자에 대한 안전성과 유효성 PRU-BEL-6	DB,PB O, RD PL	18세 이상 만성 변비 환자 53명 (27 PRU, 26 PBO)	캡슐, 4mg, od, po 위약	4주	완화제		
§ Efficacy : 노인에서의 만성 변비								
2상	요양시설에 있는 노인 변비환자에서의 안전성 PRU-USA-26	PBO DB RD PL	요양시설에 있는 65세 이상의 노인 변비환자 89명	용액, 0.5, 1, 2mg, od, po 위약	4주	완화제	피험자의 변비증증도에 대한 전반적 평가, PAC-SYM, PAC-QOL 이상반응	안전성: 위장관계 이상반응이 주로 나타났으며 일시적임. 빈맥이 나타난 사람은 없었음. 유효성: 시험약 투여군에서 위약 투여군에 비해 변비 증상의 중증도, 삶의 질이 개선됨 (탐색적)
3상	PRU-INT-12	PBO DB RD PL	65세 이상의 남녀 만성 변비환자 303명 (PLA 72, PRU 1mg 76, 2mg 75, 4mg 80)	1mg, 2mg, 4mg 위약	4주	완화제	주당 3회 이상의 SCBM이 있는 환자 (%) 주당 1회 이상 SCBM이 평균1회 이상 증가한 환자(%) 등	모든 용량이 위약과 비교시 유효하였으며 특히 1mg에서 가장 유효하였음(용량 증가할수록 효과 감소하는 경향 나타남) 노인 만성변비 피험자에서 안전하고 잘 내약되었음. 주요 이상반응은 중대하지 않았고 이 약의 약리작용과 관련된 이상반응임(위장관계)

PBO : 위약대조, DB : 이중맹검, SB: 단일맹검, RD: 무작위배정, PL: 평행군, CO:교차

6.1.2. Efficacy

- 기존 완화제 투여로 증상 완화에 실패한 만성 변비환자에서 프루칼로프라이드 2mg 1일 1회 투여는 12주까지 SCBM을 3회 이상 증가한 피험자율과 주요 2차 평가변수를 비교한 결과 위약보다 우월한 효과를 나타내어 유효하였음. 변비 증상 개선과 함께 삶의 질도 개선되는 것으로 나타남
- 투여 첫 4주간의 위약대비 우월한 효과가 12주의 장기 기간동안 일관되게 유지되었으나 효과 크기는 약간씩 감소하는 경향 있었음

6.1.3. Safety

- 3상 임상시험결과와 QT/QTc 연구에서 얻어진 안전성 자료 검토결과 심혈관계에 대하여 우려되는 이상반응은 나타나지 않았음
- 프루칼로프라이드 2mg의 이상반응 발생률은 위약보다 높았음 : 두통, 메스꺼움, 설사, 복통이 가장 흔히 나타나며 용량 관련성도 보이고(경증~중등도) 이로 인하여 투약을 중단하는 경우 있었으나 전반적으로 잘 내약되고 안전한 것으로 판단됨

6.1.4. 검토의견

- 2mg와 비교시 4mg에서 이상반응의 유의한 증가는 없는 것으로 보이나 유효성에 큰 개선이 없었으므로 상용량은 2mg이 타당함

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성 : 제출된 임상시험자료는 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 설정에 타당하게 제출됨

6.1.2.5 시정사항 : 붙임1 참조

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	0.125~6mg 단회용량 투여시 선형 약동학 1~20mg 1일 1회 투여 후 정상상태에서 선형 약동학 프로파일 나타냄
Pharmacodynamic	Flat	Steep	임상시험에서 0.5~4mg/day간에 일관되게 배변습관을 통계적으로 유의하게 개선하였고 용량간에 급격한 효과의 차이 없었음 (PRU-USA-3).
Therapeutic range	Wide	Narrow	3상 임상시험결과에서도 2mg와 4mg간에 유효성 측면에서 유의한 차이 없었음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	생체내에서 대사는 주요 제거경로가 아님(신배설이 주요 제거경로) 2mg 정맥 및 경구투여 후 용량의 약60%가 소변에서 불변상태로 회수됨
Bioavailability	high	Low	경구투여시 절대생체이용율은 90%이상
Protein binding	Low	High	혈장단백결합은 28~33%, 전혈에서는 66%가 혈구에 분포함
Drug interaction	Little	High	생체외 자료에 근거시 병용투여약물과의 대사 상호작용은 예상되지 않고 낮은 혈장단백결합률로 인해 단백질결합 약물의 치환에 의한 약물 상호작용은 예상되지 않음 DDI연구에서 와파린, 디곡신, 프로베네시드, 시메티딘과 상호작용 없었으나, 에리스로마이신과 케토코나졸을 병용투여시 각각 전신노출을 30%와 40% 증가시킴

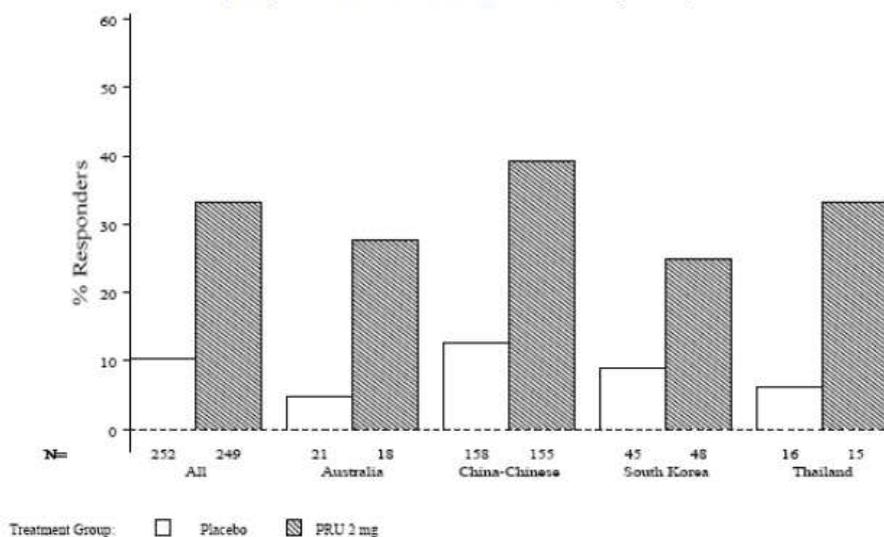
	Less	More likely	Comments
Mode of action	Non-systemic	Systemic	위장관에 고밀도로 분포하고 있는 5-HT4 수용체에 작용하여 장 운동을 활성화시킴
Inappropriate use	Little potential	High	전문의약품이고 2차 치료제이므로 오용 가능성 낮음
Multiple co-medication	Little	High	비사코딜 등 완화제 치료에 실패한 만성변비 증상 치료에 사용되는 약물은 없음

6.2.2. 외국임상시험과의 비교

구분	한국(93명) (PRU 48: 위약 45)	아시아태평양 전체(501명) (PRU 249: 위약 252)	외국(pivotal) PRU-USA-11 (PRU 190: 위약193)
대상환자	18-65세 남녀 만성 변비 병력이 있는 환자 : 주당 2세 미만의 SBM을 가지고 지난 3개월 동안 최소 1/4의 시간에 아래의 증상을 1개 이상 있었던 환자(증상 발현은 스크리닝 전 최소 6개월전에 시작되어야 함) - very hard (little balls) and/or hard stools in more than 25% of BMs - sensation of incomplete evacuation in more than 25% of BMs - straining at defecation in more than 25% of BMs - sensation of ano-rectal obstruction or blockage in more than 25% of BMs - a need for digital manipulation to facilitate evacuation in more than 25% of B		18세 이상 남녀 만성 변비 병력이 있는 환자 : 주당 2세 미만의 SBM을 가지고 지난 6개월 동안 최소 1/4의 시간에 아래의 증상을 1개 이상 있었던 환자 - very hard (little balls) and/or hard stools for at least a quarter of the stools; - sensation of incomplete evacuation following at least a quarter of the stools; - or straining at defecation at least a quarter of the time.
대상약물	시험군: 프루칼로프라이드 2mg 대조군: 위약		시험군: 프루칼로프라이드 2mg, 4mg 대조군: 위약
투여방법 및 기간	1일 1회 2mg, 아침 식전 , 12주간 투여		1일 1회 2mg 또는 4mg을 아침 식후 12주간 투여
유효성 평가결과 (12주때)	시험약 25.0% 위약 9.9% *효과차이(%) 95%CI : 16.1(1.3, 30.9)	시험약 33.3% (2mg) 위약 10.3% *효과차이(%) 95%CI : 23.0(16.1, 30.0)	시험약 28.9% (2mg) 위약 13.0% *효과차이(%) 95%CI : 15.9%(-24.0; -8.0)
	*참고사항 • 1차 평가변수: 12주 이중맹검기 동안 주당 3회이상 SCBM이 있는 환자(반응자) 비율 (%) • 2차 평가변수: 4주간 주당 3회이상 SCBM이 있는 환자(반응자) 비율		
안전성 평가결과	이상반응 발생률과 종류는 두통, 오심, 설사, 고창, 부비동염, 구토가 빈번히 발생 유사하였음. 시험약을 투여한 1명의 피험자에서 심근 허혈의 ECG 결과가 나타남(SAE 1건 발생: 2.1%) *참고사항 : 사망은 없었음		
종합의견	아시아태평양 지역 전체 피험자군에서 위약대비 프루칼로프라이드는 우월한 결과를 나타내었으며 3개국(호주, 중국, 한국)에서 일관된 경향을 보였고 한국인에서도 2mg 투여군에서 위약과 비교시 우월한 효과가 나타났으며 전체 결과와 유사하게 나타났으므로 한국인에게 외국의 임상시험결과를 용량 조정 없이 적용 가능하다고 사료됨		

1) 1차 평가변수

Figure 3: Percentage of Subjects with 3 or More SCBMs Per Week During Weeks 1 through 12 by Country/Region (Study PRUCRC3001: Intent-to-Treat Analysis Set)

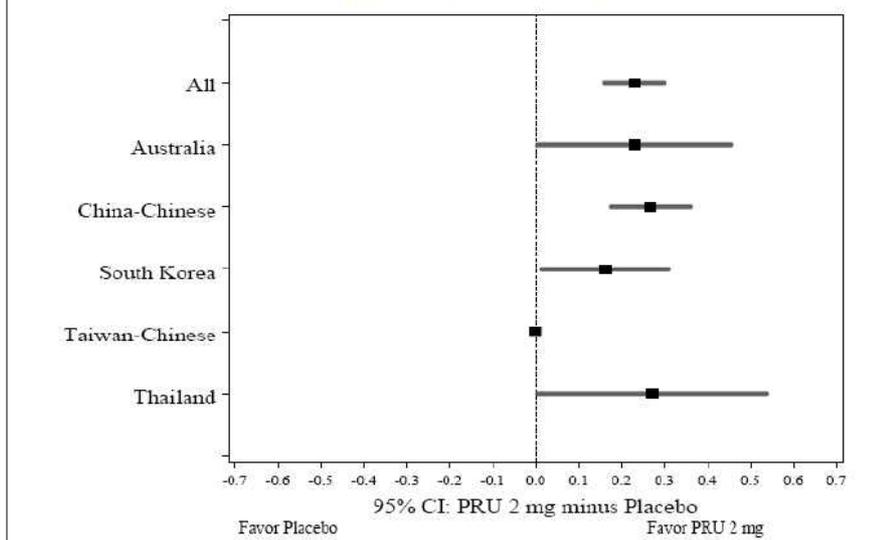


There were no responders in the Taiwan-Chinese subjects.

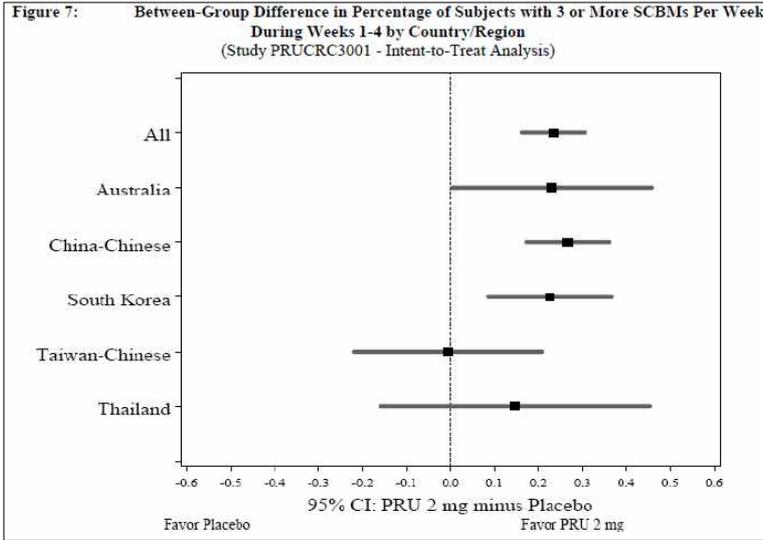
Study PRUCRC3001
 Output DEFP01A: Percentage of Subjects with >=3 SCBMs Per Week During Weeks 1-12 by Country/Region
 Analysis Set: Intent-to-Treat

	Placebo			PRU 2 mg			Diff (a) (%)	95% CI (b)	P-value (c)
	N	n	%	N	n	%			
>= 3 SCBMs/week									
Weeks 1-12									
Australia	21	1	4.8	18	5	27.8	23.0	(0.4; 45.6)	0.034
China-Chinese	158	20	12.7	155	61	39.4	26.7	(17.4; 36.0)	<0.001
South Korea	45	4	8.9	48	12	25.0	16.1	(1.3; 30.9)	0.040
Taiwan-Chinese	12	0	0.0	13	0	0.0	0.0	(0.0; 0.0)	
Thailand	16	1	6.3	15	5	33.3	27.1	(0.4; 53.7)	0.072

Figure 4: Between Group Difference in Percentage of Subjects With 3 or More SCBMs Per Week During Weeks 1 through 12 by Country/Region (Study PRUCRC3001: Intent-to-Treat Analysis Set)



2) 2차 평가변수 : 투여 첫 4주 동안 주당 평균 3회 이상 SCBM이 있는 환자 비율(%)



[참고]

1) PRU-INT-6의 유효성 결과

	PLA	PRU 2 mg	PRU 4 mg
Number of patients with an average ≥ 3 SCBM per week, n/N (%)			
Run-in	2/239 (0.8)	2/236 (0.8)	3/237 (1.3)
Weeks 1-12	23/240 (9.6)	46/236 (19.5)**	56/237 (23.6)***
Weeks 1-4	25/240 (10.4)	56/236 (23.7)***	63/237 (26.6)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SCBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	49/234 (20.9)	86/226 (38.1)***	94/213 (44.1)***
Weeks 1-4	49/235 (20.9)	93/227 (41.0)***	99/215 (46.0)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	89/234 (38.0)	145/226 (64.2)***	144/213 (67.6)***
Weeks 1-4	93/235 (39.6)	164/227 (72.2)***	162/215 (75.3)***
Average SCBM per week, mean (mean change)			
Run-in	0.4 (-)	0.4 (-)	0.5 (-)
Weeks 1-12	1.0 (0.5)	1.6 (1.2)***	1.9 (1.4)***
Weeks 1-4	0.9 (0.5)	1.7 (1.4)***	2.0 (1.5)***
Percentage of BM with normal consistency, mean (mean change)			
Run-in	21.4 (-)	23.2 (-)	23.9 (-)
Weeks 1-12	33.7 (12.6)	40.0 (17.4)*	41.6 (16.6)**
Weeks 1-4	32.0 (10.9)	36.1 (13.4)	39.9 (15.1)**
Percentage of BM with no straining, mean (mean change)			
Run-in	17.8 (-)	15.5 (-)	17.9 (-)
Weeks 1-12	14.8 (-3.5)	16.4 (1.0)	19.6 (1.3)*
Weeks 1-4	15.0 (-3.3)	18.8 (3.4)**	22.1 (3.8)***
Time to onset of first movement, median			
First SCBM after Day 1 dose, hh:mm	4:53:00	1:13:00***	49:27***
Number of patients rating treatment quite a bit or extremely effective, n/N (%)			
Week 4	36/227 (15.9)	65/215 (30.3)***	72/209 (34.4)***
Week 12	39/209 (18.7)	71/205 (34.6)***	65/180 (36.1)***
Patient assessment on constipation severity ^a , mean (mean change)			
Baseline	2.74 (-)	2.66 (-)	2.72 (-)
Week 4	2.36 (-0.39)	1.84 (-0.82)***	1.87 (-0.88)***
Week 12	2.39 (-0.31)	1.90 (-0.76)***	1.82 (-0.92)***

Asterisks refer to differences with placebo. Levels of significance: * p \leq 0.05; ** p \leq 0.01; *** p \leq 0.001
^a None/absent=0; mild=1; moderate=2; severe=3; very severe=4

2) PRU-USA-11의 유효성 결과

ITT Population	PLA N=193	PRU 2 mg N=190	PRU 4 mg N=187
Number of patients with an average ≥ 3 SCBM per week, n/N (%)			
Run-in	0/192 (0)	2/189 (1.1)	2/187 (1.1)
Weeks 1-12	25/193 (13.0)	55/190 (28.9)***	54/187 (28.9)***
Weeks 1-4	19/193 (9.8)	61/190 (32.1)***	70/187 (37.4)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SCBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	49/189 (25.9)	89/177 (50.3)***	90/176 (51.1)***
Weeks 1-4	46/189 (24.3)	100/177 (56.5)***	104/177 (58.8)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	71/189 (37.6)	132/177 (74.6)***	115/176 (65.3)***
Weeks 1-4	87/189 (46.0)	149/177 (84.2)***	142/177 (80.2)***
Average SCBM per week, mean (mean change)			
Run-in	0.4 (-)	0.5 (-)	0.5 (-)
Weeks 1-12	1.3 (0.8)	2.3 (1.9)***	2.4 (1.9)***
Weeks 1-4	1.1 (0.7)	2.5 (2.1)***	2.8 (2.3)***
Percentage of BM with normal consistency, mean (mean change)			
Run-in	22.7 (-)	23.8 (-)	24.1 (-)
Weeks 1-12	35.1 (12.4)	48.1 (23.5)***	47.6 (23.1)***
Weeks 1-4	34.4 (11.8)	44.9 (20.3)***	45.3 (20.9)***
Percentage of BM with no straining, mean (mean change)			
Run-in	23.4 (-)	23.3 (-)	21.1 (-)
Weeks 1-12	23.8 (0.0)	23.1 (-0.7)	24.6 (3.5)
Weeks 1-4	21.9 (-1.8)	23.7 (-0.1)	26.7 (5.4)*
Number of bisacodyl (Dulcolax[®]) tablets taken/week, mean (mean change)			
Run-in	2.2 (-)	1.9 (-)	1.8 (-)
Weeks 1-12	2.0 (-0.0)	0.9 (-1.1)***	1.1 (-0.7)***
Weeks 1-4	1.9 (-0.2)	0.9 (-1.1)***	0.9 (-0.9)***
Number of days with laxative use (bisacodyl [Dulcolax[®]] or enema)/week, mean (mean change)			
Run-in	1.0 (-)	0.9 (-)	0.8 (-)
Weeks 1-12	0.9 (-0.0)	0.5 (-0.5)***	0.5 (-0.3)***
Weeks 1-4	0.9 (-0.1)	0.4 (-0.5)***	0.4 (-0.4)***
Time to onset of first movement, median			
First SCBM after Day 1 dose, hh:mm	297:00	32:30***	25:06***
Number of patients rating treatment quite a bit or extremely effective, n/N (%)			
Week 4	21/175 (12.0)	62/172 (36.0)***	66/172 (38.4)***
Week 12	32/163 (19.6)	53/155 (34.2)***	58/159 (36.5)***
Patient assessment on constipation severity^a, mean (mean change)			
Baseline	2.77 (-)	2.65 (-)	2.65 (-)
Week 4	2.38 (-0.36)	1.69 (-0.97)***	1.60 (-1.05)***
Week 12	2.26 (-0.45)	1.82 (-0.81)***	1.89 (-0.78)**

^a None/absent=0; mild=1; moderate=2; severe=3; very severe=4

3) PRU-USA-13의 유효성 결과

abdominal symptoms (FAC-314 score) for both placebo groups compared to placebo.

ITT Population	PLA N=212	PRU 2 mg N=214	PRU 4 mg N=215
Number of patients with an average ≥ 3 SCBM per week, n/N (%)			
Run-in	2/212 (0.9)	1/213 (0.5)	3/215 (1.4)
Weeks 1-12	25/207 (12.1)	50/209 (23.9)**	48/204 (23.5)**
Weeks 1-4	24/208 (11.5)	61/209 (29.2)***	59/204 (28.9)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SCBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	57/207 (27.5)	89/209 (42.6)***	95/204 (46.6)***
Weeks 1-4	53/208 (25.5)	102/209 (48.8)***	105/204 (51.5)***
Number of patients with an average increase ≥ 1 SBM per week, n/N (%)			
Weeks 1-12	83/207 (40.1)	131/209 (62.7)***	149/207 (73.0)***
Weeks 1-4	89/208 (42.8)	155/209 (74.2)***	167/204 (81.9)***
Average SCBM per week, mean (mean change)			
Run-in	0.4 (-)	0.4 (-)	0.5 (-)
Weeks 1-12	1.2 (0.8)	1.9 (1.5)***	2.0 (1.5)***
Weeks 1-4	1.0 (0.6)	2.1 (1.6)***	2.4 (1.9)***
Percentage of BM with normal consistency, mean (mean change)			
Run-in	23.4 (-)	21.6 (-)	26.0 (-)
Weeks 1-12	35.7 (12.4)	41.7 (19.5)**	46.4 (20.1)***
Weeks 1-4	32.8 (9.6)	38.5 (16.4)*	45.6 (19.3)***
Percentage of BM with no straining, mean (mean change)			
Run-in	20.0 (-)	23.0 (-)	26.5 (-)*
Weeks 1-12	19.0 (-1.4)	26.6 (3.9)**	27.3 (1.2)**
Weeks 1-4	18.0 (-2.3)	28.1 (5.4)***	28.5 (2.4)***
Number of bisacodyl (Dulcolax [®]) tablets taken/week, mean (mean change)			
Run-in	1.8 (-)	2.1 (-)	2.2 (-)
Weeks 1-12	1.7 (-0.1)	1.4 (-0.7)**	1.2 (-1.0)***
Weeks 1-4	1.8 (-0.1)	1.2 (-0.8)***	1.0 (-1.2)***
Number of days with laxative use (bisacodyl [Dulcolax [®]] or enema)/week, mean (mean change)			
Run-in	0.8 (-)	0.9 (-)	1.0 (-)
Weeks 1-12	0.7 (-0.1)	0.6 (-0.3)*	0.5 (-0.4)***
Weeks 1-4	0.8 (-0.1)	0.5 (-0.3)***	0.4 (-0.5)***
Time to onset of first movement, median			
First SCBM after Day 1 dose, hh:mm	311:00	54:50***	46:15***
Number of patients rating treatment quite a bit or extremely effective, n/N (%)			
Week 4	29/199 (14.6)	71/200 (35.5)***	61/196 (31.1)***
Week 12	37/184 (20.1)	75/193 (38.9)***	67/181 (37.0)***
Patient assessment on constipation severity ^a , mean (mean change)			
Baseline	2.69 (-)	2.85 (-)	2.72 (-)
Week 4	2.34 (-0.36)	1.94 (-0.92)***	1.78 (-0.93)***
Week 12	2.30 (-0.37)	1.86 (-0.98)***	1.90 (-0.80)***

Asterisks refer to differences with placebo. Levels of significance: * p \leq 0.05; ** p \leq 0.01; *** p \leq 0.001

^a None/absent=0; mild=1; moderate=2; severe=3; very severe=4

6.2.3. 검토의견

- 유효성: 1차 평가변수와 2차 평가변수 비교시 전체 피험자의 결과와 한국인에서의 결과는 평균과 신뢰구간에서 일관된 패턴을 나타내었고 호주, 중국, 대만 3개국간 차이는 적은 피험자수로 인하여 확인할 수 없었음. 한국인 피험자의 결과는 전체 피험자의 결과와 유효성에 있어 유의한 차이가 없어 외국의 임상결과를 한국인에게 용량 조정 없이 적용 가능한 것으로 사료됨
- 안전성: 2mg을 12주간 투여한 임상시험결과에서 한국인에게 프루칼로프라이드는 잘 내약되고 안전하였음. 한국인(72.9%) 및 백인(78.5%) 피험자 모두에서 발생한 이상반응 발생률은 위약군보다 프루칼로프라이드 군에서 더 높게 나타남 - 설사, 오심, 복통 등이 프루칼로프라이드 군에서 빈번히 발생하였으며 이는 전체 피험자군에서의 결과와 상이하지 않았으므로 이상반응 프로파일에서 민족간 유의한 차이는 없는 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가 (2009. 10. 15.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사효능에 사용하는 약물 또는 동일 계열 허가 약물 없음

항목	허가신청제품 레졸로정 1mg (한국얀센)	유사제품 들코락스에스장용정(한국베링거 인겔하임)
주성분 및 함량	프루칼로프라이드숙신산염 1mg	비사코딜 5mg
효능효과	완하제 사용 시 적절한 증상완화에 실패한 여성에서 만 성변비 증상의 치료	변비 변비에 따른 다음 증상의 완화 : 식욕부진(식욕감퇴), 복부팽만, 장 내이상발효, 치질
용법용량	<p>성인 여성: 1일 1회 2mg 남성: 남성에 있어서 이 약의 안전성과 유효성이 임상시 험을 통해 정립되지 않았으므로 추가적인 연구가 완료될 때까지 남성에게 투여하는 것이 권고되지 않는다.</p> <p>65세 이상의 고령자 초기 투여량은 1일 1회 1mg이며, 필요 시 1일 1회 2mg 로 증량 투여할 수 있다.</p> <p>어린이 및 청소년 이 약은 추가적인 연구가 완료될 때까지 어린이 및 18세 이하의 청소년에 대하여 투여하는 것이 권고되지 않는다.</p> <p>신장에 환자 중증의 신장애 환자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1 일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등도의 신장애 환자 에게는 용량조정이 필요하지 않다.</p> <p>간장애 환자 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등도의 간장애 환자에게는 용량조정이 필요하지 않다.</p> <p>프루칼로프라이드가 연동운동을 자극하는 특이한 작용기 전 때문에 1일 2mg을 초과하는 것은 유효성을 증가시키 는 것으로 기대되지 않는다.</p> <p>4주간의 1일 1회 프루칼로프라이드의 투여가 효과를 나 타내지 못하는 경우, 환자를 다시 검사하여 치료를 계속 하는 것에 대해 재평가 하여야 한다.</p> <p>프루칼로프라이드의 유효성은 3개월까지 대조군을 사용 한 이중맹검임상시험으로 확립되었다. 치료를 연장할 경 우에 대한 이익은 정기적으로 재평가되어야 한다.</p>	<p>성인 : 1회 2정 소아 : 1회 11-14세 1-2정, 7-10세 1정</p> <p>1일 1회 취침 시에 복용한다.</p>

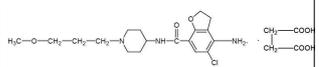
항목	허가신청제품 레졸로정 1mg (한국안센)	유사제품 들코락스에스장용정(한국베링거 인겔하임)
투여 방법	이 약은 경구투여용으로 음식과 함께 혹은 단독으로, 하루 중 아무 때나 투여할 수 있다.	

9. 기타

- EMA 허가당시 제출자료증명서 제출(원본)

<별지2>

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 정보공개(안)

회 사	(주)한국안센		제품명	레졸로정1밀리그램 레졸로정2밀리그램											
성분명	프루칼로프라이드숙신산염		제 형	필름코팅정											
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조		분류번호	238											
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>														
제출자료	구분 \ 제출자료	자료 번호													
		2													
		가								나					
		1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)	1) 2) 3) 4) 5) 6) 7)												
신약															
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고															
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식				구조식								
	프루칼로프라이드숙신산염	Prucalopride Succinate	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ · C ₄ H ₆ O ₄												
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액														
	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액														
제제 시험항목	제제시험														
	<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험														

	<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험
종합 검토의견	적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등