

루칼로정 1,2밀리그램((주)유영제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 prucalopride 1, 2mg
제형 및 성상	흰색의 원형 필름 코팅정
효능·효과	완하제 투여로 증상완화에 실패한 성인에서 만성변비 증상의 치료
용법·용량	<p>이 약은 경구투여하며 식사와 관계없이 하루 중 어느 때나 투여 가능하다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 성인:1일 1회 2mg 65세 이상의 고령자: 초기 투여량은 1일 1회 1mg이며, 필요 시 1일 1회 2mg로 증량할 수 있다. • 신장장애환자: 중증의 신장장애환자(GFR < 30 ml/min/1.73 m²)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 경증에서 중등증의 신장장애 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다. • 간장애환자: 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 1일 1회 4주간 투여 후 효과가 없는 경우, 환자를 다시 검사하여 치료 지속 여부에 대해 재평가하여야 한다. • 이 약의 유효성은 3개월간의 이중맹검 위약 대조군 임상시험에서 확립되었다. 3개월 이상 치료가 계속될 시 유효성은 정기적으로 재평가되어야 한다.
의약품 분류	238(하제, 완장제) / 전문의약품
ATC	A06AX05
약리기전	5-HT ₄ agonist로서 선택적으로 5-HT ₄ 수용체에 작용하여 아세틸콜린 분비를 증가시킴으로써 장 연동운동을 촉진한다 ¹⁾
품목허가일	2019년 1월 25일

1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 만성 변비는 임상 현장에서 매우 흔히 접할 수 있는 소화기 질환들 가운데 하나로, 체계적 문헌고찰에서 평균 유병률이 14% 정도로 보고된 바 있으며, 국내 연구에서의 유병률은 2.6-16.5% 정도로 다양하게 보고됨.²⁾ 변비 환자의 약 70% 정도는 일상업무에 방해받고 사회적 및 인간 관계에 있어서 어려움을 느낀다고 생각할 정도로 삶의 질에 영향을 주는 중요한 질환임.³⁾
- 변비 치료를 위해 생활 습관 및 식생활 개선에도 증상 호전이 없으면 완하제를 투여함. 일차약제로 선택한 부피형성 완하제 혹은 삼투성 완하제를 최소 한 달 정도 사용한 후에도 효과가 없거나 부족하면 다른 완하제로 바꾸어 보거나 추가하여 함께 사용해 볼 수 있음. 이 두 가지 약제에 반응이 없는 경우는 자극성 완하제를 추가하여 사용할 수 있음⁴⁾.
 - 자극성 완하제는 단기간 사용했을 때 효과적인 약제이지만 장기간 사용에 대한 안전성 자료가 불충분하기 때문에 장기 유지 요법으로 사용할 때는 신중해야 함.

(2) 약제 특성

- 신청품은 선택적 세로토닌 4형 수용체(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT₄) 효능제로서, 세로토닌은 위장관계의 5-HT₄ 수용체에 작용하여 위장관의 연동운동을 증계하고 장관의 분비를 자극하여 대장 통과 시간을 빠르게 함. 이로 인해 배변 횟수, 대변 굳기를 호전시키고 변비 관련 증상을 감소시키며 완전 자발적 배변의 빈도가 증가하여 만성 변비 치료에 효과를 보임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁵⁾⁶⁾ 및 임상진료지침⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 새로운 기전의 만성 변비

2) 만성 변비의 약물 치료(Korean J Gastroentreol 2017;70(2):64-71)

3) 만성 기능성 변비의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2015(대한내과학회지: 제91권 제2호 통권 제672호 2016)

4) 변비 약물 치료의 지침 - 어떤 약제를, 언제 사용해야 하는가? (Korea J Med 2015;88:22-26)

5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th, 2018

6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th, 2017

7) 만성 기능성 변비의 진단과 치료 임상 진료 지침 개정안 2015

8) NHS : Primary care constipation guidelines(ver.1.2-May 2018)

치료제로서 권고하고 있으며, 식이 및 생활습관 개선 및 완하제 투여 후 배변 효과가 불충분한 경우에 사용하도록 추천되고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [만성특발성변비 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석]¹⁰⁾ 무작위배정, 위약 대조군 대비 4주 이상 만성특발성변비에 완하제¹¹⁾를 투약한 총 21개 문헌(n=9,189) 중 신청품을 투여한 문헌 9개를 포함하여 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과, 신청품은 1차 지표인 주당 3회 이상 SCBM¹²⁾에서 위약 대비 우월하였으나 기타 계열 어느 약도 network 메타분석에서는 우월하지 않았음.
 - 2차 지표인 기준(baseline) 대비 주당 자발적 배변 횟수의 변화는 bisacodyl만이 다른 약제에 비해 우월한 것으로 나타남.
- [위약대조 12주 비교①]¹³⁾ 다기관, 무작위배정, 위약대조 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 30.9%로 대조군 12.0%에 비해 유의한 차이를 보였음(p<0.001)
 - 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 83.7%, 신청품에서 83.1%, 대조군에서 84.2%이었음.
 - 치료 중 배변 횟수가 3회 이상 되지 않는 경우 bisacodyl 15mg까지 투여 허용된 것을 제외하고 다른 완하제는 허용되지 않았음. 주당 평균 bisacodyl의 투여는 신청품에서 1.9정, 대조군에서 2.1정이었으며, 전체 12주 시험 기간 동안 신청품에서 0.9정, 대조군에서 1.9정, baseline 대비 각각 1.0정, 0.1정씩 감소하였음(p<0.001).
- [위약대조 12주 비교②]¹⁴⁾ 다기관, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험으로, 다

9) World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation : a global perspective(Nov. 2010)

10) Nelson AD et al, Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis.Gut. 2017 Sep;66(9):1611-1622.

11) 변비약 중 기타 계열의 약제 : 5-HT₄ agonist(prucalopride, tegaserod, velusetrag), type 2 Cl channel activator(lubiprostone), guanylate cyclase-C agonist(linaclotide), bile acid uptake inhibitor(elobixibat), stimulant laxative(bisacodyl, sodium picosulphate)

12) SCBM(complete spontaneous bowel movement) : 완전 자발적 배변

13) Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2344-54.

14) Ke M, Zou D, Yuan Y, Li Y, Lin L, Hao J, Hou X, Kim HJ. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2012 Nov;24(11):999-e541.

른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 33.3%로 대조군 12.0%에 비해 유의한 차이를 보였음($p < 0.001$)

- 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 SCBM 지표를 측정된 결과는 신청품에서 25.0%, 대조군에서 8.8%로 유의한 차이를 보였음($p < 0.001$).

○ [위약대조 12주 비교③]¹⁵⁾ 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 23.9%로 대조군 12.1%에 비해 유의한 차이를 보였음($p < 0.01$).

- 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 80.3%, 신청품에서 81.4%, 대조군에서 77.9%이었음.

○ [위약대조군 12주 비교④]¹⁶⁾ 다기관, 무작위 배정, 위약대조 3상 임상 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM 측정 결과를 비교한 결과, 신청품에서 19.5%로 대조군 9.6%에 비해 유의한 차이를 보였음($p < 0.01$).

- 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 83.2%, 신청품에서 78.9%, 대조군에서 86.0%였음.

○ [위약대조 24주 비교]¹⁷⁾ 다기관, 무작위배정, 이중맹검 위약대조 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 24주째 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 25.1%로 대조군 20.7%에 비해 유의한 차이를 보이지 않았음($p < 0.367$).

15) Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 1;29(3):315-28.

16) Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009 Mar;58(3):357-65.

17) Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, Simren M, Wiechowska-Kozłowska A, Kerstens R, Cools M, Barrett K, Levine A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jun;27(6):805-15.

- [이차성 변비 위약대조군 4주 비교]¹⁸⁾ 단일기관, 이중맹검, 위약대조 임상 2상 시험으로 아편형제제 유발성 변비(OIC) 성인 환자(n=132)에 대해 신청품을 4주 투약하여 평균 주 1회 SCBM 환자 비율을 측정한 결과, 주 1회 이상 SCBM 증가한 환자 비율이 첫째주에 신청품 2mg에서 43.8%, 위약군 23.4%로 유의한 차이를 나타냈으며, 4주간 평균은 신청품 2mg 투여군에서 35.9%, 위약군에서 23.4%로 나타났으나 유의한 차이는 없었음.
- 4주 치료 후 주 3회 이상 SBM¹⁹⁾은 신청품 군에서 60.7%, 위약에서 43.3%로 나타남.

※ 위약대조 대체약제 관련 임상

- (부피형성 완하제) [psyllium husk] 게실(diverticuli)이 있지만 건강한 변비환자(n=9)를 대상으로 환자 위약대조군 cross-over로 psyllium husk를 8주 투여, 4주 wash-out한 결과, stool consistency(no. w/hard stools; psyllium 1 vs placebo 6, p<0.05), 변비 증상을 보이는 환자 수(2 vs 16, p<0.05)에서 유의한 차이를 보였음
- (삼투성 완하제) [lactulose] 가정간호를 받는 노인 변비 환자(n=42)를 대상으로 2주 주기로 12주 동안 15-30ml/daily로 lactulose를 투여하여 parallel, 이중맹검, 무작위 배정 임상 시험을 진행한 결과, stool frequency는 0.7 vs 0.5 BM/d로 유의한 차이가 있었으며(p<0.02), 최소 1회 이상 BM이 있는 날의 비율(0.50-0.62 vs 0.42-0.52, p<0.05), 중증 소화기 증상²⁰⁾ 감소 지표에서 유의한 개선(p<0.04)을 보였음

(5) 학회의견

- 관련 학회²¹⁾에서는 1차 완하제는 부피형성 완하제 또는 삼투성 완하제를 선택하게 되며, 이들 약제에도 효과가 없거나 부족하면 추가/교체를 하게 되면 효과적인 경우가 있으며 신청품과 같은 위장운동 촉진제를 고려한다는 의견임. 또한, 투여대상은 이전에 완하제를 투여하여 치료에 실패한 환자로 하며, 투여주기는 최초 처방 시 4주 투약을 기본으로 하고 재평가하여 지속 여부를 결정하자는 의견을 제시함.

18) Sloots CE, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. Dig Dis Sci. 2010 Oct;55(10):2912-21.

19) SBM(spontaneous Bowel Movement) : 자발적 배변

20) GI symptoms : tenesmus(후중(後重), 배설 후 뒤가 무지근한 증세), grping(움킴 통증), cramping(경련통), flatulence(위창자 내 공기 참), bloating(복부 팽창)

21) 대한소화기기능성질환·운동학회 () ()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “완하제 투여에 실패한 만성변비 증상의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 ‘변비’ 적응증에 허가받은 약제로는 부피형성 완하제(psyllium huskm, plantago seed/plantago seed cortex, calcium polycarbophil), 삼투성 완하제(magnesium hydroxide, lactulose concentrated colution, lactitol monohydrate, sorbitol+sodium docusate), 자극성 완하제(bisacodyl) 등이 있으며, 상기 완하제 투여 후 실패한 만성 변비에는 다른 완하제를 투여하거나 병용하여 투여할 수 있는 점을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준소위원회, 2019년 4월 17일)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[238] Prucalopride succinate 경구제 (품명: 루칼로정 1밀리그램 등)</p>	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 영양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>○ 2종 이상의 경구 완하제(부피형성 완하제, 삼투성 완하제 등)를 6개월 이상 투여함에도 불구하고 증상완화에 실패한 만성변비 환자에게 투여함. 단, 4주간 투여 후 증상 호전을 고려하여 지속 여부를 결정토록 함.</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황)신청품은 A7국가 중 미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - NICE에서는 최소 6개월 동안 가장 높은 내약 권장 용량으로 최소 2가지 다른 기전의 완하제를 투여 후 실패하여 침습적 변비 치료를 고민하는 여성*에게 권고하고 4주 투약 후 효과가 없는 경우, 재검사를 통하여 투약 지속을 고려해야한다고 권고하고 있으며, SMC, CADTH, PBAC에서는 권고하지 않음
 - * 국내 식약처 허가사항에서는 15년 8월 성인 허가 취득하였음