

# 사용상의주의사항

## 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 구성 성분에 대한 과민반응이 있는 환자
- 2) 물리적 위장관 폐색이 있거나 의심되는 환자
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중등도 및 중증의 간기능 장애 환자
- 2) 중증 신장애 환자

## 3. 이상반응

### 1) 임상시험

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

만성 특발성 변비(CIC), 마약성 진통제 유발성 변비등에 대한 이 약의 임상 개발 과정에서, 1,234명의 환자가 6개월간 이 약으로 치료를 받았고, 524명의 환자는 1년간 치료를 받았다(상호 배제하지 않음).

#### 만성 특발성 변비

용량탐색, 유효성 및 장기 임상시험에서의 약물이상반응: 아래 기술한 자료는 3주 또는 4주, 6개월 및 12개월 치료기간의 만성 특발성 변비 환자 1,113명에서 이 약 24mcg 1일 2회의 노출과 단기간 노출에서(4주 이하) 위약을 투여 받는 환자 316명을 반영한다. 위약 모집단(N = 316)은 평균 연령이 48세 (범위: 21-81세)였고, 여성 87%, 백인 81%, 아프리카계 미국인 10.1%, 히스패닉계 7%, 아시아인 1%, 노인(65세 이상)이 12% 이었다. 이 약 24 mcg을 1일 2회 (N=1113) 투여 받은 환자의 평균 연령은 50세(범위: 19-86세)이었으며, 여성 87%, 백인 86%, 아프리카계 미국인 8%, 히스패닉계 5%, 아시아인 1%, 그리고 노인(65세 이상)이 17%이었다. 4%이상 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 구역, 설사, 두통, 복통, 복부 팽만 및 고창이었다.

표 1은 이 약 24 mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들의 최소 1%에서 발생했으며 위약보다 시험약에서 더 자주 발생한 약물이상반응을 나타낸다.

표 1: 약물이상반응이 있는 환자들의 비율(만성 특발성 변비)

신체기관계/이상사례 <sup>1</sup>	위약 (N = 316), %	이 약 24mcg 1일 2회 투여 (N = 1113), %
위장관 질환		
구역	3	29
설사	1	12
복통	3	8
복부 팽만	2	6
고창	2	6
구토	0	3
묽은 변	0	3
복부 불쾌감 <sup>2</sup>	1	3
소화불량	< 1	2
구갈	< 1	1

신경계 질환 두통 어지럼증	5 1	11 3
전신 질환 및 투여 부위 증상 부종 피로 흉부 불쾌감/통증	< 1 1 0	3 2 2
호흡기, 흉부 및 종격 질환 호흡곤란	0	2

1) 치료와 관련된 반응들만을 포함한다(연구자의 판단상, 관련 가능성이 있음(possibly related), 상당히 관련성 있음(probably related) 또는 관련성이 명백함(definitely related)).

2) 이 용어는 “복부 압통,” “복부경직,” “위장 불쾌감,” “위부 불쾌감” 및 “복부 불쾌감” 등을 포함한 것이다.”

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

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

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

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

변실금, 근육경련, 변절박, 짖은 장운동, 다한증, 인후두 통증, 장기능 장애, 불안, 식은땀, 변비, 기침, 미각이상, 트림, 인플루엔자, 관절 종창, 근육통, 통증, 실신, 진전, 식욕감퇴.

#### 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비

유효성 및 장기 임상시험에서 약물이상반응: 아래 기술한 자료는 12개월까지의 마약성 진통제 유발성 변비 환자 860명에서 이 약 24mcg 1일 2회의 노출과 12개월까지의 위약을 1일 2회 투여 받은 환자 632명을 반영한다.

총 모집단(N = 1492)은 평균 연령이 50세(범위: 20-89세)이었고, 여성 63%, 백인 83%, 아프리카계 미국인 14%, 아메리칸 인디언/알래스카 원주민 1%, 아시아인 1%, 히스패닉 인종 5%, 노인(65세 이상)이 9%이었다. 4%이상 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 구역과 설사였다. 표 2는 이 약 24 mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들의 최소 1%에서 발생했으며 위약보다 시험약에서 더 자주 발생한 약물이상반응을 나타낸다.

표 2: 약물이상반응이 나타난 환자들의 비율(마약성 진통제 유발성 변비 연구)

신체기관계/이상사례 <sup>1</sup>	위약 (N = 632), %	이 약 24mcg 1일 2회 투여 (N = 860), %
위장 질환	5	11
구역	2	8
설사	1	4
복통	3	4
고창		

복부 팽만 구토	2 2 1	3 3 1
신경계 질환 두통	1	2
전신 질환 및 투여 부위 증상 말초 부종	< 1	1

1) 치료와 관련된 반응들만을 포함한다(연구자의 판단상, 관련 가능성이 있음(possibly related), 상당히 관련성 있음(probably related) 또는 관련성이 명백함(definitely related)).

2) 이 용어는 “복부 압통,” “복부경직,” “위장 불쾌감,” “위부 불쾌감” 및 “복부 불쾌감” 등을 포함한 것이다.

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

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

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

## 2) 시판 후 조사

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

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

## 3) 국내 임상 시험에서의 안전성 결과

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

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

표 3: 약물이상반응이 나타난 환자들의 비율

신체기관계/이상사례 <sup>1</sup>	위약 (N=74)	이 약 24ug 1일 2회 투여(N=81)
혈액 및 림프계 호산구 증가증 호중구 감소증	0 0	1 1
위장 질환 구역	4	24

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

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 구역

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

##### 2) 설사

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

##### 3) 실신 및 저혈압

실신 및 저혈압이 시판 후 조사에서 보고되었으며, 이들 이상사례 중 몇 건은 입원을 초래하였다. 대부분의 사례는 24 mcg을 1일 2회 투여 받은 환자들에게서 발생했으며 일부는 이 약의 최초 투여 또는 그 다음 투여 후 1시간 이내에 발생했다. 몇몇 환자들은 이상반응이 진행되기 전에 설사나 구토가 동시에 나타났다. 실신 및 저혈압은 대체로 이 약을 중단한 후에 또는 다음 투여 전에 사라졌으나, 이후의 투여를 통해 재발이 보고되었다. 몇몇 사례는 혈압을 강하시키는 약물과의 병용으로 인해 실신 또는 저혈압 발생의 위험을 증가시킬 수 있음을 보고하였다. 환자들은 치료기간 중에 실신 및 저혈압의 위험뿐만 아니라, 여타 이상사례가 설사 또는 구토와 같은 이러한 위험을 증가시킬 수 있음을 인지해야 한다.

##### 4) 호흡곤란

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

##### 5) 장폐색

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

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

## 5. 상호작용

이 약을 사용한 생체 내 약물 상호작용 시험이 실시된 바 없다.

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

## 6. 임부, 수유부, 소아에 대한 투여

### 1) 임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자에게는 투여하지 말 것.

### 2) 수유부

수유중인 여성은 이 약 투여 중에는 수유를 피할 것.

### 3) 소아

만 18세 미만의 소아 환자들에게 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

## 7. 과량투여시의 처치

이 약 사용 시 과다투여에 대한 두 건의 확인된 보고가 있었다. 168-192mcg을 투여받은 환자에서 구토, 설사 및 위 통증이 보고되었다. 36mcg을 투여받은 환자에서 과량투여 당일 설사 및 관절 손상이 보고되었다.

또한, 1상 심장 재분극 시험에서, (최고 권장 용량의 6배로) 이 약을 단회 경구 투여로 144 mcg를 투여 받은 건강한 지원자 51명 중 38명은 시험약과 최소한의 관련 가능성이 있는 이상사례를 나타냈다. 이들 지원자들의 최소 1%에서 발생한 이상사례는 다음과 같았다:

구역(45%), 설사(35%), 구토(27%), 어지럼증(14%), 두통(12%), 복통(8%), 홍조/열감(fushing/hot flash)(8%), 구역질(욕지기)(8%), 호흡곤란(4%), 창백함(4%), 위부 불쾌감(4%), 식욕부진(2%), 무력증(2%), 흉부 불쾌감(2%), 구갈(2%), 다한증(2%) 및 실신(2%).

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

2) 빛과 극한 온도를 피해 보관하여야 한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

### 1) 작용 기전

루비프로스톤은 혈청에서 나트륨과 칼륨 농도를 변화시키지 않고 염화물이 풍부한 장액 분비를 촉진하는 국소 작용하는 염화물 채널 활성제(chloride channel activator)이다. 루비프로스톤은 장의 끝에 있는 막(apical membrane)의 정상적인 구성성분인 CIC-2를 단백질ки나아제 A와 무관하게 특이적으로 활성화시켜 작용하는 것이다.

장액 분비를 증가시킴으로써, 루비프로스톤은 장에서 운동성을 증가시키고 이에 따라 배변을 용이하게 하고 만성 특발성 변비와 관련된 증상을 완화시킨다. 인간 세포주를 대상으로 실시한 패치 클램프(patch clamp) 세포 연구는 루비프로스톤과 그 대사체의 유익한 생물학적 활성의 대부분이 위장 상피의 말단(내강) 부분에서만 관찰된다는 것을 확인했다.

루비프로스톤은 장의 상피세포에서 말단 CIC-2 채널의 활성화를 통해 분비촉진 신경세포 흥분성의 억제에 기인하는 마약성진통제의 항분비 작용을 우회한다.

루비프로스톤에 의한 CIC-2의 활성화는, 혀혈성 장에 대한 생체외 시험에서 결합성 단백질 복합체(tight junction protein complexes)의 복구를 통해 점막 기능의 회복을 촉진하고 장 투과성을 감소시키는 것으로도 확인되었다.

## 2) 약동학적 특성

루비프로스톤은 경구 투여 후 낮은 전신 이용률을 나타내며 혈장에서 루비프로스톤의 농도는 정량한계 (10 pg/mL) 미만이다. 따라서, 곡선하면적(AUC), 최대 농도(C<sub>max</sub>) 및 반감기(t<sub>1/2</sub>) 등과 같은 표준 약동학적 파라미터는 신뢰성 있게 계산될 수 없다. 그러나, M3(루비프로스톤의 측정 가능한 유일한 활성 대사체)의 약동학적 파라미터의 특성이 규정되었다. 루비프로스톤의 경구 투여 후 성별은 M3의 약물동태에 어떠한 영향도 끼치지 않았다.

### (1)흡수

루비프로스톤은 경구 투여 후 낮은 전신 이용률을 나타내므로 혈장에서 루비프로스톤의 농도는 정량한계(10 pg/mL) 미만이다. 루비프로스톤 24 mcg 으로 단회 경구 투여 후, M3의 최고 혈장 농도는 약 1.10시간에 나타났다. C<sub>max</sub>는 41.5 pg/mL이었고 평균 AUC<sub>0-t</sub>는 57.1 pg·hr/mL였다. M3의 AUC<sub>0-t</sub>는 루비프로스톤의 24mcg 및 144mcg 단회 투여 후 용량 비례적으로 증가한다.

### (2)분포

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

### (3)대사

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

### (4)배설

루비프로스톤은 혈장에서 확인될 수 없었으나, M3는 t<sub>1/2</sub>가 0.9 ~ 1.4 시간이다. <sup>3</sup>H로 표지된 루비프로스톤 72 mcg를 단회 경구 투여 후, 투여된 총 방사능의 60%는 24시간 내에 소변에서 회수되었고 투여된 총 방사능의 30%는 168시간까지 대변에서 회수되었다. 루비프로스톤과 M3은 인간의 대변에서는 미량으로만 확인된다.

### (5)식이영향

음식물이 루비프로스톤 흡수, 대사 및 배설에 끼치는 잠재적인 영향을 평가하기 위해, <sup>3</sup>H로 표지된 72 mcg의 단회 투여로 한 시험이 실시되었다. 총 방사능의 약동학적 파라미터에 의하면, 고지방 식이와 함께 루비프로스톤을 투여했을 때 AUC<sub>0-∞</sub>는 변화가 없었던 반면 C<sub>max</sub>는 55%까지 감소한 것을 보여주었다. 루비프로스톤의 약물동태에 대한 이러한 음식물 효과의 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러나, 루비프로스톤은 다수의 임상시험에서 음식물과 물과 함께 투여되었다.

### (6)특수 시험군에서 약물동태

신장애

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

## 간장애

38-78세의 시험대상자 25명(9명은 중증 간장애[Child-Pugh C등급], 8명은 중등증 장애[Child-Pugh B등급], 그리고 8명은 간기능이 정상임)은 공복 조건에서 이 약 12 mcg 또는 24 mcg를 투여 받았다. 투여 후, 루비프로스톤 혈장 농도는 시험대상자 2명을 제외하고 정량한계(10 pg/mL) 미만이었다. 중등증 및 중증 장애가 있는 시험대상자들에게서, 활성 루비프로스톤 대사체 M3의  $C_{max}$  및  $AUC_{0-t}$ 은 표 5에 제시된 것과 같이 증가되었다.

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

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

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

## (7) 상호작용

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

## 3) 임상 시험 자료

### (1) 만성 특발성 변비:

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

### (2) 마약성 진통제(opioid) 유발성 변비

여러 임상시험에서, 이 약은 비암성 통증을 가진 마약성 진통제 유발 변비 환자들에게서 효과적인 것으로 입증되었다. “전반적 반응자”(치료가 입수된 전체 치료 주간 동안 베이스라인 대비  $\geq 1$  SBM 개선 그리고 치료 12주 중 최소 9주간  $\geq 3$  SBMs/week를 갖는 것으로 정의됨)로 간주된 이 약으로 치료 받은 환자들의 비율은 위약으로 치료 받은 환자들의 비율보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 12주간 이 약 24mcg를 1일 2회 투여 받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 8주째 자발적 장운동의 더 높은 빈도 또는 전체 치료기간에 걸쳐 자발적 장운동의 보다 높은 전체 빈도를 나타냈다. 이 약은 위약과 비교할 때 투여 후 최초 4, 8, 12, 24 및 48시간 내에 자발적 장운동을 경험한 환자 비율의 증가를 나타냈다. 이와 유사하게, 최초 자발적 장운동까지의 시

간은 위약을 투여 받은 환자들 보다 이 약을 투여 받은 환자들에게서 더 짧게 나타났다. 변비 증증도 등급뿐만 아니라, 복부 팽만, 대변 굳기, 복통 및 배변훈련 등을 포함하여 변비와 관련된 징후와 증상도 위약 대비 이 약 사용 시 개선되었다. 이러한 결과는 성별, 인종 및 (65세 이상의) 노인 환자를 대상으로 실시한 하위군 분석에서 일관적으로 나타났다.

#### 4) 비임상 자료

##### (1) 발암성

두 건의 2년 경구 위관투여 발암성 시험(한 건은 Crl:B6C3F1 마우스를 대상으로 하고, 한 건은 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 함)이 루비프로스톤을 사용하여 실시되었다. 마우스를 대상으로 실시한 2년간의 발암성 시험에서, 25, 75, 200 및 500 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 각각 최고 권장 인체 용량의 2, 6, 17, 42배) 등의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 마우스 발암성 시험에서, 종양 발생률의 현저한 증가는 없었다. 2년간 실시된 랫트 발암성 시험에서, 20, 100, 400 mcg/kg/day (체표면적에 기초하여 최고 권장 인체 용량의 약 3, 17, 68배)의 루비프로스톤 용량이 사용되었다. 400 mcg/kg/day 용량으로 수컷 랫트에서 고환의 양성 간질세포선종의 발생률에 현저한 증가가 확인되었다. 암컷 랫트에서는, 루비프로스톤을 사용한 치료로 400 mcg/kg/day 용량으로 간세포선종이 유발되었다.

##### (2) 변이원성

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

##### (3) 생식 및 발달 독성

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

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

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

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