의약품 품목허가 보고서

접수일자		20220.12.10.	접수번호	20200251468
신청구분		자료제출의약품-3. 유효성분의 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량		
신 청 인 (회사명)		유한양행(주)		
제 품 명		라보니디정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라록시펜염산염(20180227-209-J-77), 콜레칼시페롤농축분말		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/ 이 약 1정 중 라록시펜염산염 45.0밀리그램(라록시펜으로서 41.8밀리그램), 콜레칼시페롤농축분말 8.0밀리그램(비타민 D3로서 800IU)		
신청 사항	효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방		
	용법용량	라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민 D섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	-		
	효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방		
	용법·용량	라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민 D섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	임상미 주무관, 김병삼 사무관, 이수정 과장
심사부서		(안유) 약효동등성과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 김자영 연구관, 김호정 과장 (기시) 이성원 심사관, 강진욱 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

○ 용법·용량

라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 라록시펜 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬 대체요법시 보고된 위험성과 유사하게 증가하고 있다. 원인과 상관없이 정맥혈전색전증의 위험성이 있는 환자들에 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 한다. 움직일 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질환 또는 상태가 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 질환이 발생하자마자 신속히 또는 움직일 수 없기 전 3일부터는 약물투여를 중지해야 한다. 초기 상태로 회복되고 움직임이 완전해진 후에 치료를 다시 시작할 수 있다. 2) 라록시펜은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A)가 있는 환자에 대하여 라록시펜을 단회투여 하였을 때 라록시펜의 혈중 농도는 대조군의 약 2.5배였다. 이러한 증가는 총 빌리루빈 농도와 관련이 있었다. 간기능부전 환자에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자군에 대한 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 혈청 총 빌리루빈, γ-GTP, ALP, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되면 치료기간 중 자세히 관찰해야 한다. 3) 이 약은 폐경 전 여성에 대하여 적응증이 확보되지 않았다. 4)관상동맥 심장질환이 보고되었거나 관상동맥 사례 위험이 증가한 폐경기 이후 여성의 연구에서 라록시펜은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 입원을 요하는 급성 관상동맥 증후군, 총 심혈관 사망률을 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나 라록시펜을 투여한 여성에게서 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있었다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 연간 여성 1,000명당 1.5명인데 비해, 라록시펜은 연간 여성 1,000명당 2.2명이었다. 뇌졸중의 병력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작 또는 심방 세동과 같은 기타 유의한 뇌졸중 위험 요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 이 약을 처방할 경우에는 이러한 소견이 고려되어야 한다. 5) 이 약은 심혈관계 질환의 1차 또는 2차 예방을 위해 사용해서는 안 된다. 관상 심장 질환이 있거나, 주요 관상동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 라록시펜을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았다. 6) 전신 에스트로겐과 이 약의 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임신중에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 결함의 위험성이 증가할 수 있다. 콜레칼시페롤과 콜레칼시페롤의 활성대사체는 모유로 이행되어 신생아에게 과칼슘혈증을 일으킬 수 있다. 라록시펜이 모유로 이행하는지 여부는 알려지지 않았고, 많은 약물들이 모유로 이행되므로, 수유부에게 투여하지 않는다.)
2) 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증의 환자 또는 그 병력이 있는 환자(라록시펜 이상반응으로 정맥혈전색전증이 보고되었으므로, 이 환자에 투여시 이 증상이 악화될 수 있다.)
3) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
4) 담즙울체 등을 포함한 간장애 환자
5) 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
6) 자궁내막암의 징후 또는 증상이 있는 환자(안전성 연구가 적절히 시행되지 않았다.)
7) 장기부동상태(수술 후 회복기, 장기안정기 등)에 있는 환자(경고 항 참고)
8) 항인지질항체증후군 환자(정맥혈전색전증을 일으키기 쉽다는 보고가 있다.)
9) 과칼슘혈증환자
10) 과칼슘뇨증환자
11) 신장결석환자
12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 경구용 에스트로겐 치료에서 현저한 고중성지질혈증(5.6 mmol/L 또는 500 mg/dL)의 병력이 있는 환자(라록시펜 투여시 혈중 중성지방의 상승이 나타난다는 보고가 있으므로, 이러한 병력이 있는 환자에는 혈중 중성지방 수치를 모니터링한다.)
2) 중등도 또는 중증 신장애 환자 (유효성과 안전성이 확립되지 않았다.)
3) 의사의 치료를 받고 있는 환자
4) 신장결석의 이력이 있는 환자
5) 유육종증 환자
6) 움직임이 제한적인 환자 (석고깁스)
7) 벤조티아디아진 유도체를 투여한 환자
8) 거짓부갑상선기능저하증 환자
9) 다른 비타민 D 제제를 복용하는 경우
10) 페니토인 또는 바비탈류 약물 복용환자
11) 치아짓계 이뇨제 복용환자
12) 글루코코르티코이드 복용환자

4. 이상반응
아래에 명시된 정보는 라록시펜 단일제에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
○ 라록시펜에서 수집된 정보
1) 임상시험에서의 이상반응
(1) 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료와 예방 임상시험들에서 이상반응이 보고되었다. 이러한 시험들에서 투약기간은 6 ~ 60개월이었다. 대부분의 이상반응은 치료 중단을 필요로 하지 않았다.
(2) 예방목적의 시험군에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 581명 중 10.7 %이었고 위약 투여군 584명 중 11.1 %이었다. 치료목적의 시험군에서 임상적 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 2,557명 중 12.8 %이었고 위약 투여군 2,576명 중 11.1 %이었다.
(3) 골다공증 임상시험에서 라록시펜과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도에 따라 구분하였다. 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<

1/10,000), 빈도 불명(수집된 자료에서 평가할 수 없음)
① 혈관계 : 매우 자주 혈관확장(홍조), 때때로 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증, 표재성 정맥혈전정맥염(Superficial vein thrombophlebitis)을 포함한 정맥혈전색전증
② 근골격계 및 결합조직계 : 자주 다리 경련
③ 전신 및 투여부위 : 매우 자주 감기증상, 자주 말초 부종
(4) 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관확장(안면홍조)의 발현은 라록시펜 투여군에서 약간 증가하였다(폐경 후 2 ~ 8년이 경과한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에서 라록시펜 투여시 24.3 %, 위약 투여시 18.2 % ; 평균 연령 66세인 여성에 대한 골다공증 치료를 위한 임상시험에서 라록시펜 투여시 10.6 %, 위약 투여시 7.1 %). 이러한 이상반응은 치료 초기 6개월 동안 가장 흔하였으며, 이후에는 거의 발생하지 않았다.
(5) 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,101명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서 혈관확장(안면홍조)의 발현은 라록시펜 투여군 중 7.8 %이었고, 위약 투여군 중 4.7 %이었다.
(6) 골다공증에 대한 라록시펜의 모든 위약 대조 시험에서 심정맥 혈전증, 폐색전증, 그리고 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증이 0.8 % 또는 연간 1,000명당 3.22례의 빈도로 발생하였다. 위약군과 비교하여 라록시펜 투여군에서 1.60(CI 0.95 , 2.71)의 상대적 위험성을 관찰하였다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 4개월 동안 가장 컸다. 표재성 정맥혈전정맥염의 발생 빈도는 1 % 미만이었다.
(7) RUTH 시험에서 정맥혈전색전증이 라록시펜 투여군에서 약 2.0 % 또는 연간 1,000명당 3.88례의 빈도로 발생되었고, 위약 치료군에서 약 1.4 % 또는 연간 1,000명 당 2.70례의 빈도로 발생되었다. RUTH 시험에서 모든 정맥혈전색전증에 대한 위험율(HR)은 1.44(1.06 ~ 1.95)이었다. 표재성 정맥혈전정맥염은 라록시펜 투여군에서 1 %, 위약 투여군에서 0.6 %가 발생되었다.
(8)기타 이상반응은 다리경련(예방목적의 환자군에서 라록시펜 투여시 5.5 %, 위약투여시 1.9 % ; 치료목적의 환자군에서 라록시펜 투여시 9.2 %, 위약 투여시 6.0 %)이었다. RUTH 시험에서 다리경련은 라록시펜 투여군에서 12.1 %, 위약 투여군에서 8.3 % 발생하였다.
(9) 감기 증상(Flu syndrome)은 라록시펜 투여시 16.2 %, 위약 투여시 14 %에서 보고되었다.
(10) 통계적으로 유의하지는 않지만(p >0.05), 유의한 용량 비례 경향을 나타낸 변화가 있었다. 이는 말초부종으로 예방 환자군에서 라록시펜 투여시 3.1 %, 위약 투여시 1.9 %이었으며, 치료환자군에서 라록시펜 투여시 7.1 %, 위약 투여시 6.1 %이었다. RUTH 시험에서 말초부종은 통계적으로 유의하게 라록시펜 투여군에서 14.1 %, 위약 투여군에서 11.7 %가 발생되었다.
(11) 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 라록시펜 투여하는 동안 혈소판 수의 약간 감소(6 ~ 10 %)가 보고된 바 있다.
(12) AST 및/또는 ALT의 중등도 상승이 드물게 보고되었으며, 라록시펜과의 관련성을 배제할 수 없다. 위약 투여군에서도 유사한 빈도로 증가하였다.
(13) 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서, 담석증의 추가적인 이상반응이 라록시펜 투여군에서 3.3 %, 위약 투여군에서 2.6 % 발현되었다. 라록시펜 투여군의 담낭절제율 2.3 %은 위약 투여군의 2.0 %와 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
(14) 몇몇 임상시험에서 복합호르몬제의 지속적인 대체요법(110명) 또는 주기적인 대체요법(205명)과 라록시펜(317명)을 비교하였다. 유방 증상과 자궁 출혈의 발현은 호르몬대체요법 환자보다 라록시펜 투여 환자에서 유의하게 낮았다.
2) 시판 후 사용
(1) 시판 후 보고된 이상반응은 아래와 같다.
① 혈액 및 림프계 : 매우 드물게 혈소판감소증
② 소화기계 : 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
③ 전신 및 투여 부위 : 드물게 말초 부종
④ 검사(Investigation) : 매우 드물게 혈압 상승
⑤ 정신신경계 : 매우 드물게 편두통을 포함한 두통
⑥ 피부 및 피하 조직계 : 매우 드물게 발진
⑦ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 통증, 팽대 및 압통과 같은 경증의 유방 증상
⑧ 혈관계 : 드물게 정맥혈전색전증, 매우 드물게 동맥혈전색전증, 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심정맥혈전색전증(VTE)과 관련된 사망

(2) 국내 시판 후 조사 결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 13,703명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 1.89 %(259/13,703명)로 보고되었고 라록시펜과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.75 %(103/13,703명)이었다. 안면홍조 0.31 % (43/13,703명), 질출혈 0.04 %(5/13,703명), 얼굴부종, 속쓰림, 변비, 가려움, 발진 각 0.03 %(4/13,703명), 소화불량증, 심계항진 각 0.02 %(3/13,703명) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 질출혈 5명, 가려움 4명, 심계항진 3명, 발열, 무력, 발한, 근육통, 불면, 회음통(여성), 체중증가, 관절염, 류마티스양 각 2명, 통증, 피로, 답답함, 흉부명치동통, 피부병변, 불안, 체중감소, 경련, 호흡곤란, 시각이상, 미각이상 각 1명 순이었다.

○ 콜레칼시페롤에서 수집된 정보

1) 신경정신계 - 정신적 증상, 의식장애 (혈청 칼슘 증가), 두통

2) 위장관 - 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 갈증증가 (혈청 칼슘 증가)

3) 전해질

• 칼슘혈청증가에 따른 급성 증상 : 부정맥, 구역, 구토, 정신적 증상, 의식장애

• 칼슘혈청증가에 따른 만성 증상 : 증가된 배뇨(소변을 눔)감, 갈증증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석,

• 신장석회화, 뼈의 외곽 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치명적 진행(과다복용시)

4) 심장 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)

5) 비뇨기계 - 증가된 배뇨(소변을 눔)감, 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)

6) 기타 - 뼈의 외곽 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통 및 관절통.

5. 일반적 주의

1) 일반사항

○ 라록시펜

(1) 라록시펜은 자궁내막증식을 유발하지 않는다. 라록시펜 투여 중 발생한 어떤 자궁출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다. 라록시펜 투여 중 발생한 자궁출혈과 관련된 가장 흔한 두 가지 진단은 자궁내막위축과 양성의 자궁내막폴립이다. 4년간 라록시펜을 복용한 폐경기 여성에서 양성의 자궁내막폴립 발현율은 0.9 %이었으며, 위약을 복용한 여성에서는 0.3 %이었다.

(2) 유방암 환자에 대한 라록시펜의 안전성은 충분히 연구되지 않았다. 초기 또는 진행된 유방암에 대한 치료약물과 라록시펜을 병용할 수 있는 지에 대한 자료는 없다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는, 유방암 치료를 완료한 후(보조 요법 완료 포함) 이 약을 투여해야 한다. 또한, 복용기간 동안 유방에 이상증상이 있을 경우 적절한 검사를 수행한다.

(3) 침습성 유방암 발생에 미치는 이 약의 영향 : 골다공증이 있는 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 유방암의 발생율을 평가한 결과 에스트로겐 수용체 양성 침습성 유방암의 발생율이 감소하였으나, 에스트로겐 음성 침습성 유방암의 발생율은 감소하지 않았다.

주요 관상동맥 질환의 위험도가 높은 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 라록시펜염산염 60 mg을 1일 1회 투여하였을 때 침습성 유방암의 발생율은 위약에 비하여 에스트로겐 수용체 양성의 침습성 유방암은 55 % 감소하였으나, 에스트로겐 수용체 음성의 침습성 유방암에서는 감소하지 않았다.

(4) 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다.

(5)라록시펜은 에스트로겐 결핍에 따른 혈관확장(hot flushes) 또는 기타 폐경 증상을 감소시키는 효과는 없다.

(6)흡연 및 음주 등의 습관이 있는 경우는 체중조절 운동과 함께 습관을 고치도록 권한다.

(7) 운전 또는 기계 사용 능력에 대하여 라록시펜의 영향은 알려진 바 없다.

○ 콜레칼시페롤

(1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.

(2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.

(3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산 되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보
(1) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.

6. 상호작용
1) 이 약의 주성분인 라록시펜과 콜레칼시페롤 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
2) 다른 약물들과 라록시펜/콜레칼시페롤 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 라록시펜과 콜레칼시페롤 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
○ 라록시펜
(1) 탄산칼슘 또는 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 포함하고 있는 제산제와 동시투여는 라록시펜의 전신적 노출에 영향을 주지 않는다.
(2) 라록시펜과 와르파린의 병용투여는 두 약물의 약물동력학적 양상에 변화를 주지 않는다. 그러나 프로트롬빈 작용시간이 약간 감소하였으며, 라록시펜을 와르파린 또는 다른 쿠마린 유도체와 병용투여할 때에는 프로트롬빈 작용시간을 관찰해야 한다. 쿠마린 혈액응고저지제를 이미 사용하고 있는 환자에게 이 약 투여를 시작한다면 프로트롬빈 작용시간에 대한 영향은 몇 주동안 나타날 수 있다.
(3) 라록시펜은 단회투여시 메틸프레드니솔론의 약물동력학적 양상에 영향을 주지 않는다.
(4) 라록시펜은 디곡신의 항상상태 AUC에 영향을 주지 않는다. 디곡신의 Cmax는 5 % 미만 증가하였다.
(5) 라록시펜의 혈중 농도에 대한 병용약물의 영향을 예방 및 치료 시험에서 평가하였다. 빈번하게 병용투여하는 약물들로는 아세트아미노펜, 비스테로이드소염진통제(NSAID)(예, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 나프록센), 경구용 항생제, H1 길항제, H2 길항제, 그리고 벤조디아제핀 등이 있다. 이와 같은 약물들과의 병용투여는 라록시펜의 혈중 농도에 대하여 임상적으로 관련있는 영향은 없었다.
(6) 임상시험에서 위축성 질증상 치료가 필요하다면, 질에 적용하는 에스트로겐은 병용이 가능했다. 위약과 비교하여 라록시펜 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았다.
(7)디아제팜, 디아족시드, 리도카인과 같은 단백결합력이 높은 약물과의 병용은 주의해서 사용한다. 확인되지는 않았으나, 라록시펜은 다른 약물의 단백결합에 영향을 미칠 수 있다. 라록시펜은 혈장 단백질에 95 % 이상 결합한다. In vitro에서 라록시펜은 와르파린, 페니토인 또는 타목시펜의 결합을 방해하지 않았다.
(8) 콜레스티라민(또는 기타 음이온 교환수지)은 라록시펜의 흡수와 장간순환을 유의하게 감소시키므로 병용투여해서는 안된다.
(9) 암피실린과 병용투여시 라록시펜의 최고농도는 감소한다. 그러나 라록시펜의 전반적인 흡수 범위와 배설률에는 영향을 주지 않으므로, 이 약은 암피실린과 병용투여 할 수 있다.
(10) 라록시펜으로 치료하는 동안, 다음과 같은 변화가 자주 관찰된다. : 혈청 HDL-2 cholesterol subfraction 및 apolipoprotein A1의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 피브리노겐, apolipoprotein B 및 lipoprotein(a)의 감소.
(11) 라록시펜은 총 호르몬 농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(성호르몬 결합 글로불린(SHBG), 티록신 결합 글로불린(TBG), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(CBG))를 약간 증가시킨다. 이와 같은 변화는 유리 호르몬의 농도에 영향을 주지 않는다.
○ 콜레칼시페롤
(1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
얼레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예. 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.
(2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 라록시펜
(1) 이 약은 폐경기 여성에게만 사용한다.
(2) 가임여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 라록시펜은 임부에게 투여시 태아에 손상을 줄 수 있다. 만약 임신 중 이 약을 잘못 투여하였거나 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위해를 환자에게 알려야 한다.
(3) 라록시펜이 모유로 이행되는지 확인되지 않았다. 따라서 수유부에 대한 사용은 권장하지 않는다. 이 약은 수유아의 발달에 영향을 줄 수 있다.
○ 콜레칼시페롤
(1) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.
(2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 유효성과 안전성이 확보되지 않았으므로, 소아에게는 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
○ 라록시펜
7,705명의 폐경 후 여성에 대하여 실시한 골다공증 치료 임상에서, 4,621명의 여성이 고령자(65세 이상)로 간주되었다. 이 중 845명의 여성이 75세 이상이었다. 골다공증 치료 임상시험에서 고령 또는 폐경 후 여성에서의 안전성 및 유효성이 동등하였다.
○ 콜레칼시페롤
고령자에서 비타민 D3 섭취요구량이 증가된다.

10. 과량투여시의 처치
아래에 명시된 정보는 라록시펜과 콜레칼시페롤 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.
○ 라록시펜
(1) 임상 연구에서 8주 간의 일일 용량 600 mg과 3년 간의 일일 용량 120 mg은 내약성이 좋았다. 동물실험에서 랫트와 마우스에 5,000 mg/kg(체표면적을 기준으로 각각 사람의 810배, 405배)을, 원숭이에게 1,000 mg/kg(사람 AUC의 80배)을 1회 경구 투여 했을 때, 치사성은 없었다.
(2) 성인에게 단일 용량으로 120 mg 이상 투여한 경우 다리 경련과 어지럼이 보고되었다. 2세 이하 영아에게 사고로 과다 복용된 경우, 보고된 최대 복용량은 180 mg 이었다. 어린이에게 사고로 과다 복용된 경우 증상은 운동실조, 어지럼, 구토, 발진, 설사, 진전, 홍조, ALP의 증가였다.
(3) 최대로 투여된 과다 용량은 약 1.5 g이었다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았다.
(4) 이 약에 대한 특정 해독제는 없다.
○ 콜레칼시페롤
(1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
(2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1)약동학적 정보

시험약 라보니디정[㈜유한양행]과 대조약 명문본두베정[제일약품㈜](알보젠코리아(주) 전공정 위탁제조]을 2×2 교차시험으로 각 2정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 라록시펜 및 콜레칼시페롤을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 약동학적으로 동등함을 입증하였다.

<라록시펜>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	명문본두베정 [제일약품㈜]	17.18±6.69	0.705±0.3615	5.5 (2.0~49.1)	19.9±13.5
시험약	라보니디정 [㈜유한양행]	16.78±8.13	0.685±0.4392	5.0 (2.0~24.0)	18.3±8.5
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log 0.8797 ~ 1.0450	log 0.8118 ~ 1.0986	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$, ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=47)

AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<콜레칼시페롤>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	명문본두베정 [제일약품㈜]	93.05±31.10	2.573 ±0.621	16.0 (10.0~31.6)	22.5±20.6
시험약	라보니디정 [㈜유한양행]	96.44±39.95	2.611±0.889	14.0 (10.0~72.1)	25.6±20.0
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log 0.8658 ~ 1.0905	log 0.9193 ~ 1.0454	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$, ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=47)

AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 독성시험정보

(1) 발암성, 변이원성, 생식독성

아래에 명시된 정보는 라록시펜과 콜레칼시페롤 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

○ 라록시펜

① 랫트에 대한 2년간의 발암성 연구에서, 279 mg/kg 암컷군에서 난소암 발현이 증가하였다. 이 실험군에서 라록시펜의 AUC는 60 mg을 복용한 폐경기 여성의 약 400배였다. 마우스에 대한 21개월 동안의 발암성 연구에서, 41 또는 210 mg/kg 수컷군에서 정소세포암과 전립샘종 및 전립선암이, 210 mg/kg 수컷군에서 전립샘 평활근 섬유종의 발현이 증가하였다. 암컷 마우스에서는, 9 ~ 242 mg/kg(사람 AUC의 0.3 ~ 32배)을 투여받은 동물에서 난소암의 발현이 증가하였다. 이러한 연구에서 암컷은 난소 기능이 활동적이고 호르몬 자극에 대하여 반응이 매우 높은 생식기 동안에 약물을 투여하였다. 이와 같은 설치류 모델에서는 난소의 반응이 매우 높은데 반하여, 폐경 후의 여성의 난소는 상대적으로 생식 호르몬 자극에 대하여 반응이 없다.
② 라록시펜은 종래의 in vivo 또는 in vitro 에서의 일반적인 실험에서 어떠한 유전독성도 나타내지 않았다.
③ 암수 랫트에 교배전 및 교배중에 라록시펜 5 mg/kg 이상을 투여하였을 때, 임신이 되지 않았다. 암컷 랫트에서, 라록시펜은 투여기간 동안 발정주기를 파괴하였고, 비록 한배새끼 크기가 약간 감소하고 임신기간을 증가시키고 태자 발생 시기가 변하기는 하였지만, 투여가 끝난 후에 수정은 지연되지 않았다. 착상전 기간동안 수정한 암컷 랫트에 대한 투여는 배아착상을 지연 그리고/또는 파괴하였고 그 결과 한배 새끼 크기가 감소하였다. 생식에 미치는 이러한 영향은 라록시펜의 에스트로겐 수용체 활성과 일치한다.
○ 콜레칼시페롤
① 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었다.
② 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로 (150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 라록시펜염산염
  등록번호 : 20180227-209-J-77
  제조소 명칭 및 소재지 : ㈜경보제약, 충청남도 아산시 실옥로 174

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2020.12.10.			
보완요청일자	2021.02.23.	2021.02.08.		
보완접수일자	2021.05.20.			
최종처리일자	-	2021.05.26.	2021.05.31.	

※ 원료의약품등록관련 자료: 접수번호 20170162874, 접수일 2017.07.17. 등록 완료 2018.02.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조 제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 5. 새로운 용법용량

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						비고
	1	2															3				4										5			6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
3. 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	※	※	※	○	×	○	○	
5. 새로운 용법용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	○	○	○	
제출여부	○	DMF등록번호 기재								○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	○	○	
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
5. 약리작용에 관한 자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

6. 임상시험성적에 관한 자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 라록시펜염산염, 콜레칼시페롤을 주성분으로 사용한 의약품으로, 기허가 품목 '본듀오정(알보젠코리아(주))' 에서 유효성분인 라록시펜염산염의 생체이용률 개선을 통해 라록시펜염산염 함량을 감량(60mg → 45mg)한 품목을 개발하였음.
- 신청품목은「의약품의 품목허가·신고·심사규정」제2조제9호마목에 해당하는 품목으로서, 동 규정 제28조제6항에 따라 임상시험성적에 관한 자료로 '명문본두베정(제일약품(주), 알보젠코리아(주) 전공정 위탁제조품목)'과의 임상(제1상) 시험자료를 제출하였으며, 라록시펜염산염 함량 감량(60mg→45mg)에도 대조약과 동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 라보니디정
  - 주성분 : 라록시펜염산염, 콜레칼시페롤
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 399 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 약리작용 기전
  - 라록시펜 : 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)로 자궁 및 유방에서는 에스트로겐 수용체 길항제로 작용하여 자궁내막조직 및 유방상피조직의 증식을 억제하는 반면, 골대사와 지질대사에는 에스트로겐 수용체 효현제로 작용하여 골밀도 유지 및 지질저하 효과 나타냄.
  - 콜레칼시페롤 : 비활성형 비타민D3로, 간에서 25-hydroxyvitamin-D(25(OH)D)로 전환되고, 이후 신장에서 25(OH)D가 활성 형태인 1α-25-dihydroxyvitamin-D(1,25(OH)2D)로 전환됨. 체내 칼슘 농도를 정상으로 유지하고, 소장에서 비타민D 의존 칼슘수송단백질의 생성을 조절하여 칼슘과 인의 흡수를 증가시킴.
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 기존 허가되어 판매되고 있는 본듀오정의 라록시펜염산염 생체흡수율을 개선하여 라록시펜 복용량 45mg으로 감소

1.2. 기원 및 개발경위

- 주성분인 라록시펜염산염은 경구투여 후 신속하게 흡수되어 경구투여 용량의 약 60%가 흡수되지만 전신반응이 나타나기 전 대부분 glucuronide 대사를 받기 때문에 절대적 생체이용률은 2%에 불과하여 제제기술을 이용하여 라록시펜염산염의 생체이용률을 개선시킬 수 있는 제제를 개발하였음. 개발한 라록시펜염산염 제품 함량은 45mg로서, 본듀오정 대비 라록시펜 함량이 75%에 불과함. 생체이용률 개선을 통해 약물의 효과는 동일하지만, 부작용의 발현은 최소화할 뿐만 아니라, 정제의 크기를 감소시킴으로써 정제를 복용하는데 어려움이 있는 사람에게 복약순응도를 개선할 수 있는 제품을 개발하고자함.

① 국내 허가현황

- 한미약품(주), 라본디캡슐(2017.3.31. 허가, 2018.3.30. 대조약 공고), 알보젠코리아(주), 본듀오정(2017.9.29. 허가)

② 해외 허가현황

- 해당사항 없음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 폐경기 여성의 골다공증 치료제로는 비스포스포네이트 제제, 에스트로겐류, SERM, 테리파라타이드 등이 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 정맥혈전색전증 발현의 위험성이 호르몬 대체요법의 위험성과 유사하다고 알려짐.
• 주로 간에서 대사되므로 간장애 환자에서 노출 증가 우려가 있음.
• 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 위약 투여군에서 1,000명 당 1.5명, 라록시펜에서 2.2명으로 알려져 있어 뇌졸중 위험요인 환자는 주의하여야 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

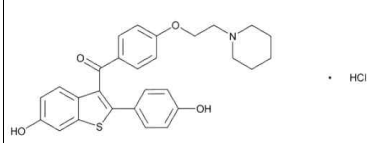
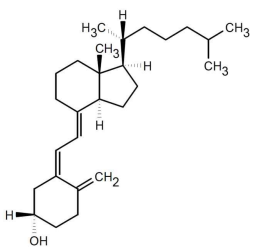
- 임상시험계획 승인 이력

• 승인 [AD-102BE] 건강한 성인 남성에서 AD-102 투여 시 안전성 및 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차시험. Ver.2.0(승인일 2018.12.26.)
• 변경 [AD-102BE -02] 건강한 성인 남성에서 AD-102 투여 시 안전성 및 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차시험. Ver.1.0(승인일 2019.09.17.)
• 변경 [AD-102BE-03] 건강한 성인 남성에서 AD-102 투여 시 안전성 및 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차시험. Ver.1.1(승인일 2020.04.27.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	6-Hydroxy-2-(p-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl-p-(2-piperidinoethoxy)phenyl ketone, hydrochloride	Raloxifene Hydrochloride	$C_{28}H_{27}NO_4S·HCl$ (MW 510.04)	
	9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-01 (3 β, 6Z, 7E)	Cholecalciferol concetrate (powder form)	$C_{27}H_{44}O$ (MW 384.64)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험결과 요약표

시험 종류	시험조건	용기형태/ 재질	제조번호 (제조일자)	뱃치 크기	측정시기 (month)	결과
장기 보존	25±2℃/ 60±5%RH	HDPE 병, ABS 마개	AS010 (2020.03.02.) AS011 (2020.03.09.) AS012 (2020.03.11.)	10,000 T 10,000 T 10,000 T	0, 3, 6, (9, 12, 18, 24, 36)	6개월 동안 전 항목 기준 내 적합, AS010 배치에서 콜레칼시페롤 총 유연물질 시간에 따라 증가경향 및 콜레칼시페롤 함량 감소경향 있음.
가속	40±2℃/ 75±5%RH				0, 3, 6	6개월 동안 전 항목 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

• 3뱃치에 대한 장기보존 12개월, 가속 6개월 모든 시험항목 기준 내 적합하고, 가속 6개월 동안 유의적인 변화 없음.

• 금속불순물은 시간에 따른 경시변화 없는 시험항목으로 가속 6개월시점 및 장기 6, 12개월시점 수행하였으며, 실측치 확인결과 24종의 금속불순물 모두 Q3D 허용한도의 30% 이하로 검출됨이 확인되어 외삽 가능하며, 장기보존시험기간(12개월)에 12개월을 더한 기간(12개월)까지 신청 가능하므로 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월'타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

• 해당 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 개발 제제에 대한 비글견 약동학 시험자료 제출

5.2. 효력시험

• 해당 없음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 해당 없음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 비글견에서 본듀오정과 시험약간의 약물동태시험자료를 제출하여 기 허가된 의약품과 유사하게 흡수됨을 입증하였음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 실험기간동안 사망동물은 관찰되지 않았고, 투여 후 임상증상을 관찰한 결과 이상증상 및 체중변화는 없었음

• 혈장-농도 곡선 양상은 유사하였고, 노출량 또한 유사함. Cmax는 대조약 대비 시험약에서 높게 관찰되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 국내 GCP 지정 기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

시험 종류	시험 번호	보고서 위치	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약, 용량, 투여경로	시험 대상자 수	건강한 시험대상자 또는 환자	투여 기간
1상	CSR_AD-102BE-03	Module 5.3.1.2	1상 임상시험 (생물학적 동등성 평가)	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2군, 2기 교차시험	라보니디정, 라록시펜염산염45 mg, 콜레칼시페롤 800IU 경구 투여	52명	건강한 남성	단회

6.3. 생물약제학시험

• 건강한 성인 남성에서 AD-102 투여 시 안전성 및 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 단회투여, 교차시험 (AD-102BE-03)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
생물약제학시험								
1상	AD-102BE	건강한 성인에서 AD-102 경구 투여 시의 약동학적 특성 평가	무작위배정, 공개, 단회, 교차	건강한 성인 남성 (군당 26, 총 52명)	· 대조약 : 본두베정, 2정 · 시험약 : AD-102, 2정 공복	단회	**<약동학>** * 1차 평가변수 : 라록시펜 및 기저치 보정한 콜레칼시페롤의 AUC_t, C_{max} * 2차 평가변수 : 라록시펜 및 기저치 보정한 콜레칼시페롤의 AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$ 등, 기저치 보정하지 않은 콜레칼시페롤의 AUC_{last}, C_{max}, AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$ 등 **<안전성>** - 이상반응 평가, 검사실검사, 활력징후, 신체검사, 심전도, 병용약물	**<약동학>** - 라록시펜 및 기저치 보정한 콜레칼시페롤의 AUC_t, C_{max} 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 0.8과 1.25사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨 **<안전성>** - 이상반응, 임상실험실 검사, 활력징후, 심전도, 신체검사 등 안전성 평가에서 투여군 간 임상적으로 의미 있는 특이사항은 관찰되지 않음.

6.4. 임상약리시험

• 해당 없음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

• 해당 없음.

6.6. 가교자료

• 해당 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 대조약(제일약품(주), 본두베정)과 신청제품간의 생물학적동등성시험결과보고서를 제출하였으며, 검토결과 동등성 입증이 확인되었음.

• 이상반응은 52명 중 8명에서 11건이 발생하였고, 이상반응별 발현정도는 6명(9건) 경증, 2명(2건) 중등증으로 분류되었으며, 특별한 조치 없이 회복되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당 없음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	명문본두베정	라보니디정
업체	제일약품(주) (알보젠코리아(주) 전공정 위탁제조)	(주)유한양행
주성분	라록시펜염산염, 콜레칼시페롤	라록시펜염산염, 콜레칼시페롤
효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
용법용량	라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.	라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.