<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2010 년 08 월 17 일

담당자	연구관	과 장
이호연	이종필	강신정

종류[1]: 안전성유효성심사(변경허가신청)

① 회 사 명	한림제약(주)	② 문서번호	접수번호: 20100061367 접수일자: 2010.6.14
③ 제 품 명	엔테론정50밀리그람(비티스비니페라엑스)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 219
⑤ 원료약품분량 (주성분)	전체 단위: 1정 중 310밀리그램 세부구성: 주성분 / 배합목적: 주성분 / 원료명: 비티스비니페라엑스 / 활성물질용량: / 규격: 별규 / 분량: 50 / 단위: 밀리그램 / 제조원: / DMF: / 반제여부: × / 비고:		
⑥ 성 상	**전과동일** 황색의 원형 장용피정		
⑦ 신청효능·효과	**전과동일** 1. 정맥림프 기능부진과 관련된 증상개선(하지둔중감, 통증, 하지불온증상) 2. 유방암 치료로 인한 림프부종(특히, 피부긴장의 자각증상)의 보조요법제로 물리치료시 병용 3. 망막, 맥락막 순환과 관련된 장애 치료시 특정 원인요법과 병용할수 있다.		
⑧ 신청용법·용량	1. 정맥질환 : 1일 6정을 2회 분복한다. ~~이 약의 잔여효과를 고려하여 1달에 20일씩 비연속적으로 투여한다.~~(비연속적 투여 삭제) 2. 림프부종 : 1일 6정을 2회 분복한다. ~~이 약의 잔여효과를 고려하여 1달에 20일씩 비연속적으로 투여한다.~~(비연속적 투여 삭제) 3. 안과질환 : 매일 2~3정을 2회 분복한다.		

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

	1.정맥질환 : 1일 6정을 2회 분복한다. 2.림프부종 : 1일 6정을 2회 분복한다. 이약의 잔여효과를 고려하여 1달에 20일씩 비연속적으로 투여한다. 3.안과질환 : 매일 2-3정을 2회 분복한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	**전과동일** 기밀용기,실온보관(1~30℃) 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	엔테론정150mg의 용법용량 변경사항을 근거로 50mg의 정맥질환, 림프부종에 대한 용법용량을 150mg과 동일하게 변경하고자 함
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	엔테론정50밀리그람 ('03.5.16) 엔테론정150밀리그람 ('04.7.21)
⑬ 관련조항	의약품등의 허가·신고·심사규정(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31) 중 제25조제2항제7호, 제27조제7항
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 엔테론정 50mg의 허가사항 중 용법용량의 '비연속적 투여'를 삭제하고자 함.

2) 변경근거 : 엔테론정150밀리그람의 허가사항(용법용량), 임상시험 논문

붙임. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31) 제5조제2항 및 제25조제2항제7호

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																					
	1	2	3				4								5			6		7	8	비고
			가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
			1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																						

※ 이미 허가받은 사항 중 안전성・유효성에 관한 사항(용법・용량)의 변경허가

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 엔테론정50밀리그람의 용법용량을 “엔테론정150밀리그람”의 용법·용량을 근거로 변경하고자 함.

1. 1977년 : 프랑스 사노피사(현.사노피아벤티스)에 의해 개발(엔도텔론정)되어 지금까지 시판됨. 2009 프랑스의약품집(VIDAL) 수록.

2. 1994.4.18 : 엔테론정 50mg 국내에서 신약으로 허가(사노피-신데라보)

3. 2003.5.16 : 개발사와의 라이센스 계약, 양도양수로 제조품목허가(50mg) 취득(한림제약)

4. 2004.7.21 : 엔테론정 150mg 제조품목허가 취득

5. 2010.5.10 : 안전성,유효성 검토 결과 엔테론정 150mg의 용법용량 변경.

6. 엔테론정 50mg과 150mg의 허가사항 비교

	엔테론정 150mg	엔테론정 50mg	변경신청사항 (엔테론정 50mg)
효능효과	1.정맥림프 기능부진과 관련된 증상개선(하지둔중감, 통증, 하지불온증상) 2.유방암 치료로 인한 림프부종(특히, 피부긴장의 자각증상)의 보조요법제로 물리치료시 병용	1.정맥림프 기능부진과 관련된 증상개선(하지둔중감, 통증, 하지불온증상) 2.유방암 치료로 인한 림프부종(특히, 피부긴장의 자각증상)의 보조요법제로 물리치료시 병용 3.망막, 맥락막 순환과 관련된 장애 치료시 특정 원인	좌동

		요법과 병용할수 있다.	
용법 용량	**1.정맥질환 : 1일 2정을 2회 분복한다.** **2.림프부종 : 1일 2정을 2회 분복한다.**	1.정맥질환 : 1일 6정을 2회 분복한다. 이약의 잔여효과를 고려하여 1달에 20일씩 비연속적으로 투여한다. 2.림프부종 : 1일 6정을 2회 분복한다. 이약의 잔여효과를 고려하여 1달에 20일씩 비연속적으로 투여한다. 3.안과질환 : 매일 2-3정을 2회 분복한다.	1.정맥질환: 1일 6정을 2회 분복한다. -----(삭제)---------- 2.림프부종: 1일 6정을 2회 분복한다. -----(삭제)---------- 3. 좌동

7. 개발국허가사항

	엔도텔론정 50mg	엔도텔론정 150mg
적응증	-	1.정맥림프기능부전과 관련된 증상의 **치료**(하지둔감증, 통증, 하지불온증상) 2.유방암 치료를 위한 방사선요법 및 수술후에 나타나는 상지 림프부종의 치료 -물리치료시, 특히 적절한 탄성지지대 착용시에 보조요법제로 병용 -단독으로 사용하여, 림프부종의 표준일차요법제인 물리치료로 효과를 보지 못하는 여성환자에 대한 단일 요법제
용법 용량	정맥림프기능부전, 림프부종: 1일 6정을 2회 나누어 비연속요법으로 복용한다.(1달에 20일씩)	1.정맥림프기능부전의 치료: 1일 2정을 아침, 저녁에 나누어 비연속요법으로 복용한다.(1달에 20일씩) 2.림프부종: 1일 2정을 아침, 저녁에 나누어 연속적으로 복용한다.

8. 제출자료

: 엔테론정150밀리그람의 허가증 사본.

(엔테론정150밀리그람 안유심사시 제출 자료:

- 정맥질환 : 원개발사 임상시험자료(임상자료2), 한국인 대상 임상시험자료(임상자료3)
- 림프부종 : 프랑스의약품집(VIDAL 2009) 수재사항, 원개발사 임상시험자료(임상자료1))

6. 임상시험에 관한 자료

- 원개발사 허가사항 중
  - '림프부종'에 대한 용법용량은 <임상시험자료1>을 근거로 연속요법으로 변경, 프랑스의약품집(2009)에 반영됨.
  - '정맥질환'에 대한 효능효과는 <임상시험자료2>를 근거로 정맥림프기능 부전과 관련된 '증상**개선**' → '증상**치료**'로 변경됨. (용법용량 변경은 없었음)
- 한림제약 <임상시험자료3>을 근거로 '비연속요법' → '연속요법'으로 변경신청함.
- 임상시험자료 목록
  - 일측성 상지 림프부종환자에 대한 LT50007 장용피정 1일 300mg 투여의 효과 및 내약성에 대한 연구

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수 (N)	시험약 (N)	위약군 (N)	용법용량
Report No. : 027.6.038	3상 다기관 무작위 이중맹검 평행군	단측성 상지 림프부종 환자 63명 (엔도텔론 33명, 위약 30명) 1) 선정기준 - 피부의 당김이 있고, 건강한 팔과 비교시 직경이 2 cm의 차이가 있는 근육질 팔을 가진 환자로서 - 1개월 이상(~18개월 미만) 림프부종이 있고 3개월 전에 치료를 받았던 환자 - 수술 and/or 방사선요법 and/or 화학요법 후 나타나는 상지림프부종 환자 2) 제외기준 - 혈관보호 치료 또는 림프배액 등 물리치료를 받는 중이거나 압착붕대로 유효한 환자	24(6개월)	63	33	30	LT50007 50mg 장용코팅정, BID

- 정맥 림프부전의 기능적 증후에 대한 endotelon 150mg의 유효성 및 안전성에 대한 연구 : 무작위배정, 다기관, 이중맹검, Daflon 500 비교임상

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수 (N)	시험약 (N)	위약군 (N)	용법용량
Report No. : 027.6.047	3상 다기관 무작위 이중맹검 평행군	18~65세 여성, 하지둔중(heavy leg) 증상이 있으며, 양측성 정맥림프부전에 따른 기능적 증후를 가지는 환자 287명 (엔도텔론 142명, Daflon 145명)	8	287	142	145	엔도텔론 150mg, BID

- 정맥 림프 기능 부전 환자를 대상으로 정맥림프순환 부전의 기능적 증상에 대한 "비티스비니페라 엑스" 투여군과 "미세정제플라보노이드 분획물" 투여군간 8주 간의 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 다기관 공동, 무작위배정, 이중맹검, 병행설계, 제3상 임상시험

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수 (N)	시험약 (N)	위약군 (N)	용법용량
임상계획서 번호: HL_ENTR 301	3상 다기관 무작위 이중맹검 활성약 대조 병행설계	정맥 림프기능 부전환자 목표피험자수 : 62명 시험참여 피험자수 : 98명 safety 분석 대상자수 : 88명(시:44, 대:44) ITT분석 대상자수 : 84명(시:41, 대:43) PP분석 대상자수 : 60명(시:30, 대:30)	8	98	44	44	엔도텔론 150mg, 경구투여