<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 월 일

담당자	연구관	과 장
	김세은	김혜수

① 회 사 명	(주)종근당	② 문서번호	20120126067 (2012.09.12.)
③ 제 품 명	프리페민정(아그누스카스투스열매60%에탄올연조엑스(6~12→1)·콜로이드성무수규산혼합물(1:1))	④ 구분	의약품, 수입, 일반 398(종합대사성제제)
⑤ 원료약품분량(주성분)	1정(190mg) 중 아그누스카스투스열매60%에탄올연조엑스(6~12→1)·콜로이드성무수규산혼합물(1:1) 40.0mg		
⑥ 성 상	이 약은 흰색 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정제이다.		
⑦ 신청효능·효과	생리전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정굴곡, 우울, 피로, 수면장애 등의 증상의 치료 및 월경주기장애 치료		
⑧ 신청용법·용량	1일 1회, 1회 1정 식사에 상관없이 복용 효능이 발현되기 위해 적어도 3달간 지속적으로 복용하는 것이 좋다. - 경구피임약 복용시에도 복용가능하다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관 (1-30℃), 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	- 외국 의약품집 수재품목/Ze 440은 1999년 최초로 스위스 내 시판 승인 - 신약		
⑪ 약리작용기전	월경 전 증후군에 대한 아그누스카스투스 열매 추출물의 유효성과 안전성에 관한 다양한 연구가 실시되었으며, 실제 임상시험에서 아그누스카스투스 열매는 도파민 작동성 효과로 월경 전 증후군을 완화시키고 특히 가슴의 부기와 통증을 줄이는 것으로 나타남		

⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 1. 스위스 의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz) - 제품명/제조사 : Prefemin/Zeller사 2. 그 외 사용국 - 오스트리아, 멕시코, 도미니카공화국, 헝가리, 과테말라 등
⑬ 관련조항	한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식약청고시 제2012-22호, 2012.5.22)
⑭ 검토결과	시정적합(효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항, 분류번호)
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 프리페민정, (주)종근당

분류번호, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 분류번호
종합대사성제제(398)

□ 효능·효과
월경전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정 굴곡, 짜증스러움, 우울, 피로, 수면장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료

□ 용법·용량
1일 1회, 1회 1정 식사에 상관없이 복용
  효능이 발현되기 위해 적어도 3달간 지속적으로 복용하는 것이 좋다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것.
 1) 이 약 및 이 약에 포함된 성분에 과민반응이 있는 환자
 2) 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 환자는 복용하면 안 된다.

2. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것.
 1) 임신 기간 동안에는 생리가 없으므로 이 약을 먹을 필요가 없다.
 2) 이 약의 모유 중으로의 이행 여부는 알려지지 않았으나 수유부는 복용하지 않는 것이 바람직하다. 또한 부득이하게 복용하는 경우에는 수유를 중단한다.
 3) 이 약의 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

3. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.
 1) 다른 질병이 있는 환자
    에스트로겐-민감성 암환자, 뇌하수체선에서 프로락틴을 분비하는 암환자, 뇌하수체 장애의 전력이 있는 환자
 2) 알레르기가 있는 환자
 3) 다른 약을 복용하고 있는 환자
    도파민효능제 및 도파민길항제

4. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항

1) 정해진 용법·용량을 잘 지킨다.
2) 이 약의 투여에 의해 이상반응이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의한다.현재까지 관찰된 이상반응은 다음과 같다
· 얼굴부종, 호흡곤란, 연하곤란 등 알레르기반응
· 피부반응(발진 및 두드러기)
· 두통, 어지럼증
· 소화장애(구토, 복통)
· 여드름
· 월경의 빈도나 양의 변화
소수의 경우 치료 초기에 월경전증후군이 강화되어 발생할 수 있다.
3) 월경 주기의 어긋남이 향상되지 않거나 더 악화되는 불편함이 있다면 의사와 상의한다.
4) 이 약은 경구피임제를 복용하는 환자를 포함한 다수의 임상시험에서 비복용군과의 차이는 없었다.

5. 저장상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 직사광선을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 (밀폐하여) 보관할 것.
3) 오용(잘못 사용)을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 말 것. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정

- 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2012-22호, 2012.05.22.) [별표 1] Ⅰ.신약 사용례가 없는(허가되지 아니한) 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제

구분 \ 제출자료	자료번호[주1]																							
	1	2	3				4									5				6		7	8	비고
			가		나		가	나	다	라	마	바				가	나	다	라	가	나			
			1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)	4)									
Ⅱ.자료제출의약품																								
자료범위	○	○	○	△	○	△	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	×	△	○	△	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	△	△	△	

주1) 자료번호 1부터 8까지는 다음과 같다.

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
      4) 작용기전독성
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 제출된 자료에 따라 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항, 분류번호를 시정함
- 의약품 분류 검토
  - 프리페민정은 공정서가 아닌 스위스의약품집에만 수재되어 있고 주성분에 기원이 새로운 생약이 포함되어 있으며, 국내에 처음 허가되는 경우이기 때문에 '신약'에 해당
  - 프리페민정은 신약이므로 전문의약품으로 분류되어야 하나 외국에서 안전성·유효성이 충분히 입증된 경우로서 일반의약품 분류기준에 적합하여 신청한 '일반의약품'으로 분류
  - 월경 전 증후군이 효능효과에 포함된 의약품은 '398 종합대사성 제제'로 분류되고 있으므로, 신청품목은 '119 기타의 중추신경용약'이 아닌 '398 종합대사성 제제'로 분류

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- Agni Casti Fructus
  - 사용부위 : 건조된 성숙한 열매
  - 기원식물 : Vitex aguns-castus L.

- 국내외 허가 현황

1. 스위스 의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz)
   - 제품명/제조사 : Prefemin/Zeller사(스위스 1999년 4월 28일 허가)
2. Rote Liste
   - 제품명/제조사 : Agnus castus/1A Pharma 등 다수

1.2. 약리작용기전

- 도파민성 활성을 유발함으로서 프로락틴 억제 효과
- 오피오이드 수용체 결합 능력
- 약한 에스트로겐성 효과
- 약한 세로토닌 재흡수 억제 효과

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 제출

3. 안정성에 관한 자료

- **원료의 안정성시험** : 36개월 장기보존시험자료, 24개월 중간조건시험 및 6개월 가속시험자료, 가혹시험자료 제출

• **제품의 안정성시험 :**

- blister 포장 1 : 36개월 장기보존시험, 36개월 중간조건시험 및 6개월 가속시험자료, 가혹시험자료 제출
- blister 포장 2 : 36개월 장기보존시험, 12개월 중간조건시험 및 6개월 가속시험자료 제출

• 외국의 허가 현황

- 스위스CPP 의 보관조건 : 36개월

• **검토결과 :**

-기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월로 인정가능

4. 독성에 관한 자료

• 허가 규정 제27조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) 제2항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

• 허가 규정 제27조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) 제2항에 따라 면제

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료

- 해당 추출물(Ze440)에 대하여 임상시험자료는 통제된 임상시험 2건, 통제되지 않은 연구 4건, PSUR 1건 제출
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록

연번	단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상질환	피험자 수 (N)	용법용량	투여기간	결과
Main study(placebo- and reference- controlled studies)								
1	3상	5.3.5.1. (1999)*	다기관 위약대조 이중맹검 무작위 전향적	DSM-III-R에 따른 PMS	178	1일 1정, 20mg VAC native dry extract Ze440	3 cycle	환자 평가 점수가 위약대비 우월한 결과
2	3상	5.3.5.1. (2009)	다기관 위약대조 이중맹검 무작위 전향적 용량설정	DSM-III-R에 따른 PMS	120	1일 1정, (Ze440 8mg, 20mg, 30mg)		20mg 및 30mg 군에서 위약대비 우월한 결과
Study Reports of Uncontrolled Clinical studies								
1		1. safety and tolerability (Max zeller sohne AG 2006)	공개 단일기관 전향적	DSM-III-R에 따른 PMS	50	Ze440 1x20mg	3 cycle	
2		2. safety and efficacy(Zeri	공개 전향적 비비교	DSM-III-R에 따른 PMS	69 (아시아인)	Ze440 1x20mg	3 cycle	1. 모든 증상의 VAS 점수 감소 2. 의사평가 통계적으

		a Pharmaceutical Co, L. 2010)	(GCP) 일본					로 유의미한 감소 관찰 3. 반응자 비율 64.2%, 80.6%, 최종 91.0%
3		3. safety and efficacy(Widmer R. 2005) Publication	관찰 스터디	DSM-III-R에 따른 PMS	456	Ze440 1x20mg	3 cycle	치료 후 총 10가지 증상의 개선 점수 평균이 높음(p<0.0001)
4		4. safety and efficacy(WFalch BS. 2003) Publication	관찰 스터디	PMS	439	Ze440 1x20mg	3 cycle	짜증감과 공격성 80%, 우울감 75%, 감상성 75%, 불안 74%, 두통 60%, 부종 60%, 위장질환 55%, 피부문제 40%, 건망증 60%, 욕구 53% 개선

6.1.2. 검토의견

• 2건의 임상적 확증 임상시험자료를 제출함. 시험약의 임상적 유의성이 확보되었고, 안전성에 특별한 우려가 없음

6.2. 가교자료

• 가교자료 면제사유서 제출
- 유효성과 안전성에 있어서 민족적 요인에 차이가 없음(아시아인 임상자료 제출)
- 일반의약품임(외국 허가사항)

6.1.2. 검토의견

• 신청 의약품은 약물의 치료용량 범위가 넓고, 민족적 감수성이 낮은 것으로 판단되어, 가교자료의 제출면제(외국임상자료의 국내 적용)가 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 스위스의약품집 수재('12)
• 스위스, 오스트리아, 헝가리, 불가리아, 폴란드, 스웨덴 등 유럽 국가에서 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사제품 없음

9. 기타

• 해당사항 없음