안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 9월 15일

담당자	연구관	과 장
장윤지		박주영

① 회 사 명	(주)종근당	② 문서번호	접수번호 : 20150128737 접수일자 : 2015.07.23.
③ 제 품 명	프리페민정(아그누스카스투스열매60%에탄올건조엑스(6～12→1)·콜로이드성이산화규소혼합물(1:1))	④ 구분	■ 의약품 □ 제조판매 ■ 수입 ■ 분류번호 종합대사성제제(398)
⑤ 원료약품분량(주성분)	1정 (190mg) 중 아그누스카스투스열매60%에탄올건조엑스(6～12→1)·콜로이드성이산화규소혼합물(1:1) 40 밀리그램		
⑥ 성 상	(전과 동일) 이 약은 흰색 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정제이다.		
⑦ 신청효능·효과	월경전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정굴곡, 짜증스러움, 우울, 피로, 수면장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료, 월경불순 개선		
⑧ 신청용법·용량	(전과 동일) 1일 1회, 1회 1정 식사에 상관없이 복용 효능이 발현되기 위해 적어도 3달간 지속적으로 복용하는 것이 좋다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	(전과 동일) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	-월경 전 증후군에 대한 VAC(Vitex agnus castus) 열매 추출물의 유효성과 안전성에 관한 다양한 연구가 실시됨. -실제 임상시험에서 VAC 열매는 도파민 작동성 효과로 인해 월경 전 증후군을 완화시키고 특히 가슴의 부기와 통증을 줄이는 것으로 나타남		
⑪ 약리작용기전	-		
⑫ 국내외 사용현황	국내: 한화제약(주) “아그누카스톤정[아그누스카스투스열매70%에탄올건조엑스(7~11→1)·포비돈혼합물(1:4)]”(2015.07.02) 국외: 스위스 의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz) →제품명/제조사 : Prefemin/Zeller사 (1999년 4월 허가)		
⑬ 관련조항	한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정		
⑭ 검토결과	적합		

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

붙임1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-45호, 2015. 7. 24.) [별표 1]

구분 / 제출자료	자 료 번 호																																			
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		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)								
II.자료제출 의약품																																				
자료범위 II.4	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	-	○	

- : 기승인 당시 검토된 사항.

○ 제출자료 목록(주1) 자료번호 1부터 8까지는 다음과 같다.)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

: 기준 및 시험방법 검토서 참조

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. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 자료제출의약품 중 '새로운 효능군 의약품'으로 검토함.

<효능효과>

항목	기허가받은 사항	변경허가 신청사항	사유
효능효과	<내용 추가>	월경불순 개선	임상시험 결과에 따른 효능효과 추가

• 승인 당시, 스위스의약품집(2012)과 스위스 CPP(certifi. of pharmaceutical product) 제출.

승인 당시		금번 변경신청
스위스의약품집(2012)	**CPP**	**스위스의약품집(2013)**
두통, 피부 문제, 가슴의 경미한 당김 증상, 하복부 불쾌감 및 감정 변화, 짜증스러움, 신경이 날카로워짐, 우울 상태, 피곤 그리고 수면 장애 같은 월경 전 증후군. ***월경주기 장애에 대한 내용 없음.**	Prefemin® is also traditionally used to treat disturbances of the menstrual cycle (too frequent or too rare menstruations.)	월경전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정굴곡, 짜증스러움, 우울, 피로, 수면장애, 월경주기 장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료
'월경주기장애의 치료' 신청사항은 임상적 근거 없이 원개발국 전통근거로 허가된 내용이므로 효능효과로 인정되지 않았음.		

• 월경주기 장애가 있는 여성을 대상으로 수행한 임상시험 결과보고서, 임상결과 등재 문헌, 스위스의약품집(2013), 프리페민 CPP제출.

항목	변경허가 신청사항	검토
효능효과	월경불순 개선	-스위스의약품집(2013), 임상결과를 토대로 효능효과 추가는 타당하다고 생각됨.

• 검토 결과 : 적합.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 기승인 당시 제출한 자료 검토.

-동 품목은 비텍스 아그누스 카스투스 Vitex agnus-castus L (마편초과 Verbenaceae)의 건조열매를 에탄올로 추출한 것을 주성분으로 함.

-월경불순과 월경 전 증후군 관련 증상은 일상생활, 대인관계, 감정적 상태 및 삶의 질에도 부정적인 영향을 줌.

-호르몬 치료나 정신신경계 약물은 증상을 감소시키지만 부작용이 있음.

-VAC 추출물은 월경 전 증후군을 완화시켜주고, 전통적으로 사용되어 왔으며, 유럽에서는 수십년 동안 다양한 부인과 증상에 광범위하게 사용되었음.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 해당 사항 없음.

3. 안정성에 관한 자료

• 해당 사항 없음.

4. 독성에 관한 자료

• 해당 사항 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

• 2013 스위스 의약품집 원문 및 번역본 제출.

	2013 스위스 의약품집
효능효과	월경주기 장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료

-허가 규정 제27조제2항에 따라 스위스 의약품집 제출
-신청 효능효과(월경주기 장애 개선)는 타당함

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 월경불순 개선

<변경대비표>

항목	기허가받은 사항	변경허가 신청사항
효능효과	월경전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정굴곡, 짜증스러움, 우울, 피로, 수면장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료	월경전증후군(PMS)으로 인한 두통, 피부증상, 가슴팽창, 아랫배 통증, 신경과민, 과민성 감정굴곡, 짜증스러움, 우울, 피로, 수면장애 등의 신체적 및 정신적 증상의 치료, 월경불순 개선

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험결과보고서, 임상결과 등재 논문 1편 제출.*(J GYNÄKOL ENDOKRINOL 2015; 25 (2)10-15)*

연번	단계	시험번호 (제목)	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	-	Vitex agnus-castus Extract (Ze440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities	Non-interventional,observationalstudy(NIOS)	월경주기 장애가 있는 여성	207 명	1정/1일 투여기간: 월경 3주기 (3 subsequent menstrual cycles)	▪ 평가항목: 월경불순 (Menstrual cycle irregulation, MCIs) 및 빈발월경/희발월경/무월경 증상 개선 효과 ▪ 결과: VAC(Vitex agnus castus) 추출물은 월경 주기 불규칙, 빈발 월경 (polymenorrhea), 희발 월경(oligomenorrhea), 무월경(amenorrhea) 증상을 개선. **<유효성>**

							① 증상 완화 →월경주기 불규칙(n=145) 증상은 10% 완치되고, 69% 개선됨. →빈발 월경(n=45) 증상은 베이스라인 대비 16% 완치되고, 64% 개선됨. (*빈발 월경 : 24일 이내의 주기로 월경이 되풀이.) →희발 월경(n=40) 증상은 베이스라인 대비 38% 완치되고, 48% 개선됨. (*희발 월경 : 월경의 간격이 35~40일 이상으로 길어지는 증상.) →무월경(n=20) 증상은 베이스라인 대비 60% 완치되고, 25% 개선됨. ② 임신 →베이스라인 방문 시, 임신하고자 하였으나 성공하지 않은 53명 중 12명(23%)이 치료기간 동안 임신함. ③ 만족도 →시험평가자 30%, 시험대상자 37%가 매우 만족함. →시험평가자 61%, 시험대상자 55%가 만족함. **<안전성>** → 2%(4/211명)가 이상사례 발생. 경증의 피부발진, 홍반, 구역질, 복부통증으로 4~8주안에 완치됨.

6.1.2. 검토의견

- VAC 추출물은 월경불순 및 빈발월경, 희발월경, 무월경과 같은 증상을 개선하는 안전한 의약품으로, 스위스의약품집과 임상시험결과 문헌을 토대로 신청 효능효과(월경주기 장애 개선)는 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 기승인 당시 제출한 자료를 토대로 검토.

① 의약품집 수재

② 원제조사의 2009년 Periodic Safety Update Report 중 외국사용현황에 대한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출