의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-04-06	접수번호	20220056197
신청구분		자료제출의약품 (3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감), 7. 새로운 제형(동일 투여경로)		
신 청 인 (회사명)		주식회사 엔케이메디텍		
제 품 명		블리셀겔(에스트리올)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에스트리올		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1그램 중 에스트리올 0.05밀리그램		
신청 사항	효능효과	폐경 후 여성의 에스트로겐 결핍으로 인한 질 위축증(질 건조증)		
	용법용량	이 약은 위축성 질염의 징후가 나타난 후 언제든지 투여를 시작할 수 있다. - 초기 요법: 3주동안 1일 1회, 적절한 취침때에 1회 1g의 겔 투여 - 유지 요법: 1주 2회, 적절한 취침때에 1회 1g의 겔을 투여하는 것을 권장한다. 12주 이후 치료 지속 여부는 의사의 지시에 따른다. 폐경 후 증상에 대한 초기요법과 유지요법에 대해서는 가장 짧은 기간 동안 가장 적은 유효용량을 사용한다. 투여를 잊었을 경우, 투여를 잊은 뒤 12시간 이내에는 즉시 투여하여야 한다. 만약 12시간 이상 경과한 경우에는 약을 투여하지 말고, 다음의 정상적인 시간에 투여해야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022-12-30		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장

심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 구강소화기기과	**심사담당자**	(안유) 전설희 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장 (기시) 김현지 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (첨부물) 양지훈 심사원, 유홍일 주무관, 임천일 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과 경인청 의료제품안전과	**GMP 담당자**	김혜민 심사원, 박미자 사무관, 강영아 과장 (첨부물) 김영제 주무관, 이인수 팀장

* 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 에스트로겐 결핍으로 인한 질 위축증(질 건조증)

○ 용법·용량

이 약은 위축성 질염의 징후가 나타난 후 언제든지 투여를 시작할 수 있다. - 초기 요법: 3주동안 1일 1회, 적절한 취침때에 1회 1g의 겔 투여 - 유지 요법: 1주 2회, 적절한 취침때에 1회 1g의 겔을 투여하는 것을 권장한다. 12주 이후 치료 지속 여부는 의사의 지시에 따른다. 폐경 후 증상에 대한 초기요법과 유지요법에 대해서는 가장 짧은 기간동안 가장 적은 유효용량을 사용한다. 투여를 잊었을 경우, 투여를 잊은 뒤 12시간 이내에는 즉시 투여하여야 한다. 만약 12시간 이상 경과한 경우에는 약을 투여하지 말고, 다음의 정상적인 시간에 투여해야 한다. 이 약은 1회 주입용량(표시선)이 표기된 의약품주입기구를 사용하며, 1회 주입용량(표시선)은 에스트리올 50마이크로그램을 함유하고 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부 2) 에스트로겐 의존성 종양(예. 자궁내막암)이 있거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자 (종양을 악화 또는 현성화시킬 수 있다) 3) 유방암이 있거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자(종양을 악화 또는 현성화시킬 수 있다) 4) 혈전성 정맥염, 정맥 혈전색전증 또는 그 병력이 있는 환자(심부정맥혈전증, 폐색전증) 5) 혈전성 질환(예. 단백질C, 단백질S 또는 항트롬빈결핍증 4. 일반적 주의 참조)이 있는 환자 6) 활성 또는 최근의 동맥 혈전색전성 질환 (예. 협심증, 심근경색) 환자 7) 뇌혈관 또는 심혈관질환 환자 8) 치료되지 않은 자궁내막증식 환자

9) 진단되지 않은 생식기 출혈 환자
10) 급성 간질환 또는 간질환의 병력이 있는 환자 중 간기능 테스트에서 정상으로 회복되지 않는 경우
11) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민성이 있는 환자
12) 포르피린증 환자
13) 임신중 또는 스테로이드의 사용으로 중증의 가려움, 임신성 포진, 이경화증이 악화된 환자
14) 임신중 황달 또는 그 병력이 있는 환자
15) 두빈-존슨증후군 또는 로터증후군 환자
16) 고지단백혈증 환자(특히 뇌혈관이나 심혈관계장애 소인을 나타내는 다른 위험인자의 존재시)
17) 겸상적혈구성 빈혈 환자
18) 혈관변화를 동반하는 중증의 당뇨병 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 에스트리올 치료를 시작하거나 재시작하기 전에, 개인 및 가족의 병력을 면밀히 파악해야 한다. 신체적(골반 및 유방 포함) 검사는 사용상의 주의사항을 참조하여 실시한다. 치료 기간동안, 각 여성에게 적합한 빈도와 성격으로 정기검진을 받는 것을 권장한다. 유방에 변화가 생겼을 경우 담당 의사나 간호사에게 보고해야 한다는 점을 여성 환자에게 주지시켜야 한다.(4. 일반적주의의 9)의 (2)항 참조)
2) 검진은 적절한 영상 기법(예. 유방 촬영술)을 포함하여 현행 상 허용된 실제 검진에 맞게 실시되어야 하며, 각 개인의 임상적 필요에 맞게 조절되어야 한다.
3) 질 감염이 있을 경우 이 약 투여 전에 치료한다.
4) 다음 중 어느 상태라도 현재 나타나며, 그 병력이 있고/있거나 임신 혹은 과거의 호르몬 치료 중에 악화된 적이 있는 경우는 환자를 주의 깊게 감독해야 한다. 특히, 이 약으로 치료하는 중에 이러한 상태가 재발하거나 악화될 수 있다는 점을 고려해야 한다.
(1) 평활근종(자궁 섬유양) 또는 자궁내막증
(2) 혈전 색전 질환에 대한 위험인자(4. 일반적 주의의 9)의 (3)항 참조)
(3) 에스트로겐 의존성 종양 위험인자(예. 유방암 일촌 친족)
(4) 고혈압
(5) 간질환(예. 간 선종)
(6) 혈관 침습을 동반하거나 동반하지 않은 당뇨병
(7) 담석증
(8) 편두통 또는(중증의) 두통
(9) 전신 홍반성 루푸스

(10) 자궁내막증식증의 병력(4. 일반적주의의 9)의 (2)항 참조)
(11) 간질
(12) 천식
(13) 귀경화증
3. 이상반응
1) 에스트리올로부터 발생하는 이상반응은 보통 투여받은 환자의 3-10%에서 발생하는 것으로 보고되었다. 대부분 일시적이거나 그 강도가 약했다.
2) 치료를 시작 시 질 내 점막이 여전히 위축성 일 때, 국소적 자극은 열감 및/또는 가려움증의 형태로 발생할 수 있다.
3) 이 약으로 수행한 임상연구에서 발견된 이상반응은 외적 빈도에 따라 아래 표와 같이 분류되었다.

기관계	흔하게 (≥1/100 to <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1000 to <1/100)	드물게 (≥1/10000 to <1/1000)
생식기관 및 유방장애	생식기 가려움증		
		골반통증, 생식기 발진	
일반적 장애 및 투여부위 상태	투여부위 가려움증		
		투여부위 자극	
감염증		칸디다증	
신경계 장애		두통	
피부 및 피하조직 질환	소양증		
		가려움발진	

4) 이 약은 매우 낮은 용량이 국소적으로 투여되고 자가 제한적으로 전신 노출되는 (반복된 투여 이후 거의 무시할만한 수준임) 질용 겔이며, 따라서 경구용 에스트로겐 대체요법과 관련하여 더 심각한 부작용을 생성할 가능성은 거의 없다. 그러나, 고용량의 전신 에스트로겐/ 프로게스틴 용법에서 다른 매우 드문 이상반응이 보고되었다. 이는 다음과 같다.
(1) 양성 및 악성 에스트로겐-의존성 종양(예. 자궁 내막암, 유방암), 자세한 사항은 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항과 5. 일반적주의 항을 참조한다.
(2) 정맥 혈전 색전증, 즉 다리와 골반의 심부정맥 혈전증 및 폐색전증은 호르몬 대체요법을 실시하는 환자들에게서 더 빈번하다. 자세한 사항은 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항과 4. 일반적주의 항을 참조한다.
(3) 심근 경색 및 뇌졸중
(4) 담낭 질환
(5) 피부 및 피하질환: 기미, 다형성 홍반, 결절홍반, 혈관성 자색반
(6) 치매 개연성

4. 일반적 주의
1) 폐경 후 증상의 치료를 위해, 국소적 에스트로겐 요법은 삶의 질에 부정적인 영

향을 미치는 증상들에 대해서만 시작해야 한다.
2) 모든 경우에서 유익성과 위험성을 최소 매년마다 주의 깊게 평가해야 하며, 호르몬 대체요법(HRT)은 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 지속되어야 한다.
3) 이 약은 병용 투여시의 에스트로겐 농도에 대한 안전성 유효성 자료가 없으므로 전신치료를 위한 에스트로겐 제제와 병용투여하지 않는다.
4) 질내의 어플리케이터는 특히 질 위축이 심한 여성에서 경미한 외상을 유발할 수 있으므로 유의한다.
5) 심각한 신부전을 앓고 있는 환자의 경우 순환 에스트리올의 농도가 증가 할 것으로 예상할 수 있으므로, 주의 깊게 관찰되어야 한다.
6) 이 약은 운전 및 기계 사용능력에 어떠한 영향도 미치지 않는다.
7) 이 약은 파라옥시벤조산메틸나트륨 및 파라옥시벤조산프로필나트륨을 함유한다. 이는 (지연된) 알레르기 반응을 일으킬 수 있다.
8) 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 에 해당하는 경우와 다음과 같은 상태일 경우에는 치료를 중단한다.
(1) 황달 또는 간기능의 악화
(2) 혈압의 유의한 증가
(3) 편두통의 새로운 발병
(4) 임신
9) 이 약은 국소적으로 작용하는 저용량의 에스트로겐 제제이므로, 하기 언급된 상태는 전신 에스트로겐 치료의 경우보다 덜 발생될 것이다.
(1) 자궁내막증식증과 암종
에스트로겐만을 사용한 경구 치료의 경우에 자궁내막 증식증 및 암종의 위험은 투여기간 및 에스트로겐 용량 둘 다에 의존한다. 에스트리올을 질내 투여하는 것으로 인하여 자궁내막증식증 또는 자궁암의 위험이 증가하지 않았다. 그러나 지속적인 치료가 필요한 경우, 자궁내막 증식증 또는 자궁내막의 악성 종양을 암시하는 증상을 특별히 고려하여 투여 주기를 조절하는 것이 권장된다. 치료 중 어느때라도 돌발성 출혈이나 발진이 나타날 경우, 자궁내막 암종의 가능성을 배제시키기 위하여 자궁내막 생검을 포함한 조치가 취해져야 한다.
에스트로겐 단독사용 자극은 자궁내막증의 잔류 병소에서 전암성 변형을 초래할 수 있다. 따라서 자궁 내막증으로 자궁절제술을 받은 여성, 특히 잔류 자궁내막증이 있는 여성에게 이 약을 사용할 때는 주의를 기울여야한다.
(2) 유방암, 자궁암 및 난소암
에스트로겐을 이용한 전신치료는 특정 유형의 암, 특히 자궁암, 난소암 및 유방암의 위험을 증가시킬 수 있다. 저용량의 에스트리올을 함유하며 국소적 요법으로 투여되는 이 약은 암의 위험을 증가시키지 않을 것으로 예상된다.
(3) 정맥 혈전 색전증, 뇌졸중 및 관상 동맥 질환

전신 효과가 있는 제제로서의 호르몬대체 치료는 정맥 혈전 색전증(VTE), 뇌졸중 및 관상 동맥 질환의 위험 증가와 관련이 있다. 저용량의 에스트리올을 함유하며 국소적 요법으로 투여되는 이 약은 VTE, 뇌졸중 및 관상 동맥 질환의 위험을 높일 것으로 예상되지 않는다.
VTE에 대해 일반적으로 알려진 위험인자로는 개인력, 가족력, 비만(Body Max Index > 30 kg/m2), 그리고 전신홍반성루푸스(SLE)가 있다. 정맥류가 혈전 색전증에 어떤 영향을 미치는지에 관하여는 일치된 바가 없다. 환자들 사이에서는 면밀한 감독이 권장된다.
(4) 기타
전신효과가 있는 에스트로겐은 체액저류나 혈중 트리글리세라이드의 증가를 유발할 수 있기 때문에, 심장 질환이나 신기능 장애, 혹은 기존의 고 중성지방 혈증 환자는 치료 첫 주 동안 주의 깊게 관찰되어야 한다. 이 약은 저용량의 에스트리올을 함유하며 국소적 요법으로 투여되므로 전신 효과가 예상되지 않는다.

5. 상호작용
이 약과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 저용량의 에스트리올을 함유하며 국소적으로 투여되므로, 임상적으로 유의한 상호작용이 일어날 것이라고 기대되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1) 이 약은 임신 중에 사용되어서는 안된다. 이 약으로 치료하는 중에 임신한 경우에는 즉시 치료를 중단해야 한다. 에스트리올 제제가 임부에 노출되었을 경우에 대한 임상자료는 존재하지 않는다.
(2) 에스트로겐을 태아에 의도치 않게 노출했을 경우에 대한 대부분의 역학 연구 결과는 기형유발이나 태아독성에 영향이 없음을 나타낸다.
2) 수유부
이 약은 수유 중에 사용되어서는 안된다.

7. 과량투여시의 처치
에스트리올의 독성은 매우 낮다. 이 약을 질 내에 과량 투여하는 경우는 거의 없다. 실수로 고용량을 투여했을 경우 발생할 수 있는 증상들은 구역, 구토, 질 출혈이 있다. 이에 특이적인 해독제는 알려져 있지 않다. 필요할 경우, 대증요법이 시행되어야 한다.

전문가를 위한 정보

1. 약리작용

이 약은 합성 에스트리올을 함유하며, 이는 생체 내 에스트리올과 화학적 및 생물학적으로 동일하다. 에스트리올은 에스트로겐 수용체(ER)에 작용함으로서 약리학적 및 생물학적 효과를 발휘한다. 에스트리올은 방광과 질 조직에 있는 에스트로겐 수용체에 대하여 상대적으로 높은 결합 친화도를 갖고, 자궁 내막 및 유방조직에 있는 에스트로겐 수용체에 대해서는 상대적으로 낮은 결합 친화도를 갖는다. 이러한 이유로 이 약 1일 1회 투여시 자궁 내막의 에스트로겐 수용체에 대해서 증식을 유도하기엔 짧은 결합력이지만, 질의 에스트로겐 수용체에 대한 결합력은 에스트리올을 매우 낮은 용량으로 투여함에도 불구하고 완전한 질 영양의 효과를 발휘하기에 충분하다.

폐경기 여성에서 에스트로겐 수치가 감소하면 생식기 부위가 건조하고 가려우며 더 쉽게 자극을 받는다. 국소적 질 에스트리올은 비뇨생식기 요로의 에스트로겐-민감성 조직에 직접 작용하여 질 위축 증상을 완화시킨다. 에스트리올은 질, 자궁 경부 및 요도 상피의 정상화를 유도하여 질 내의 정상적인 미생물 총 및 생리학적 pH로 회복되는 것을 돕는다. 또한, 에스트리올은 질 상피세포의 감염과 염증에 대한 저항을 증가시키며 비뇨생식기 질환 발생률을 감소시킨다.

에스트리올은 자연적 혹은 외과적 폐경과 관련된 에스트로겐 결핍으로 인한 질 증상 및 질환(질 건조증, 가려움증, 불편감, 성교 통증)의 치료에 사용될 수 있다.

임상약 대 위약의 무작위시험에서, 저용량 에스트리올(1회당 50마이크로그램)의 질내 투여는 질 상피의 성숙도, 질내 pH, 연약함, 건조함, 점막의 창백함, 주름의 편평함과 같은 질 위축에 대한 징후에서 유의미한 개선을 보였다, 치료 12주 이후 증상(2차 평가변수)에 의한 반응자 분석에서, 질 건조증에 대해서는 통계적 유의성에 도달하였지만, 성교통, 질 가려움증, 작열감, 배뇨 곤란에서는 통계적 유의성에 도달하지 않았다.

2. 약동학적 정보

이 약의 단일 투여 후, 에스트리올은 쉽게 흡수되어 2시간(범위 0.5 ~ 4)에 에스트리올 혈장 농도 피크106±63 pg/mL 에 도달하였다. 피크이후에, 에스트리올의 혈장농도는 평균 반감기 1.65 ± 0.82 h로 단일 지수적으로 감소한다.

21일 동안 이 약 반복 투여 후, 흡수는 현저하게 감소하고 에스트리올에 대한 전신 노출은 거의 무시할 수 있는 수준이었다. 에스트리올의 수준은 투여 후 24시간 후에 조사한 모든 피험자에 대해 정량한계 미만이었다.

거의 모든(90%)의 에스트리올은 혈장 내 알부민에 결합하고 에스트리올은 성 호르몬 결합-글로불린(SHBG)에는 거의 결합되지 않는다. 에스트리올의 대사는 주로 장간순환동안의 컨쥬게이션 및 디컨쥬게이션으로 구성된다. 에스트리올은, 주로 컨쥬게이션된 형태로 소변으로 배설된다. 단지 작은 일부만이(2%이하) 디컨쥬게이션된 형태로 대변으로 배설된다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～25℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 에스트리올 * 원료의약품 등록대상 성분 아님

○ 제조소 명칭 : 업체의 요청에 의해 비공개되었습니다.

○ 소재지 : 업체의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료 (첨부물 관련 자료)	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료 (첨부물 관련 자료)
신청일자	2022.04.06.	2022.04.11. (2022.04.27.)	2022.04.07.	2022.04.07. (2022.04.21.)

보완요청일자	2022.11.18.	-	-	2022.06.21.
보완접수일자	2022.12.22.	-	-	2022.10.21.
최종처리일자	2022.12.30.	2022.05.26. (2022.05.20.)	2022.06.03.	2022.11.14. (2022.06.16.)

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 제1부. II 자료제출의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			비고
	1	2																3				4						5			6		7	8		
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
II. 자료제출의약품																																				
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○		주3,4
7. 새로운 제형(동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	△	주9 △	×	○	○		주8
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		X	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		
면제사유	4(독성), 5(약리) : ‘의약품의 품목허가・신고・심사 규정’ 제28조제2항에 따라 동 규정 제5조제1항제4호 및 제5호에 대한 자료를 면제																																			

○ 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
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) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 국내 동일 성분 다른 제형 고함량 제제가 허가되어 있어 자료제출의약품(함량증감, 새로운 제형)에 해당
- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제28조제2항에 따라 동 규정 제5조제1항제4호 및 제5호에 대한 자료를 면제받고자 신청함, 타당
  - 근거 : 영국, 프랑스의약품집
- 3상 임상시험에서 시험약은 위약 대비 질점막 성숙도지수를 유의적으로 상승시킴
  - 성숙도 50미만은 에스트로겐 효과 없음, 50-64는 중등도 효과, 65이상은 에스트로겐 효과가 있음으로 분류 (Effects of vaginal prolapse surgery and ageing on vaginal vascularization, 2016)
  - 2차 평가변수인 pH 변화, 통증 및 가려움증 개선 측면에서 위약대비 우월하였음
  - 저용량 에스트로겐 투여로 나타난 이상반응은 중증도가 낮으며 국소부위 가려움증과 발진이 발생함

[약어 및 정의]

- AE : Adverse Event
- SAE : Serious Adverse Event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 비뇨생식기관용제(성병예방제 포함) (255)
- 약리작용 기전 : 호르몬제
- 개발경위 : 새로운 제형, 저함량 제제

1.2. 기원 및 개발경위

- Italfarmaco S.A.는 폐경기 여성의 estrogen 결핍으로 인한 질 위축증의 국소적 치료를 위해 활성 물질로 0.005%와 Estriol을 함유한 새로운 하이드레이팅 겔 제형을 개발하였다. Estriol은 ATC 코드에 따라, G03CA04 (비뇨 생식기 및 성 호르몬, 생식기의 성 호르몬 및 조절제, estrogen, 천연 및 반합성 estrogen, estriol)로 분류된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질 위축증은 갱년기여성에서의 주요한 불편사항이다. 증상으로는 질 건조증, 가려움, 불편감, 성관계 통증이 있다. 경구 호르몬 요법의 형태로 이러한 증상에 대한 전신 치료가 항상 필요한 것은 아니다. 질 위축증의 치료를 위해 호르몬 요법만이 고려되는 경우, 그 효능과 전신적 이상 반응이 없는 가능한 낮은 용량의 국소 질 estrogen 요법이 일반적으로 권장된다. (NAMS, 2008).
- 국소적 질 estrogen 요법은 estradiol 방출 질용 ring, estrogen 기반 질크림, estriol을 함유한 질 좌약 및 서방 성 17β- estradiol 정제의 형태로 투여할 수 있다. 이러한 제형은 하부 생식기 요로의 estrogen에 민감한 조직에 직접 작용하여 질 위축 증상을 완화한다. 전신 estrogen과 달리 국소 투여의 장점은 간 대사를 피하여 경구 요법에 비해 estrogen을 더 적게 사용할 수 있으며 출혈, 유방 압통 및 자궁 내막 자극과 같은 전신 부작용을 피하는 것이다. (Kicovic et al., 1980; Heimer and Englung, 1984; Gerbaldo et al., 1991).

- Italfarmaco SA의 제품 개발 근거는 estriol을 기반으로 한 표준 국소 제품(투여 당 500μg)보다 10 배 낮은 (투여 당 50μg) 투여 량을 허용하는 새로운 estriol 질용 겔을 개발하는 것이었다. 크림 또는 난자. 이와 관련하여 임상 개발 프로그램은 새로운 제형의 효능을 입증하고 안전성 프로필을 개선하여 더 유리한 위험/이익 비율을 제공하도록 설계되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

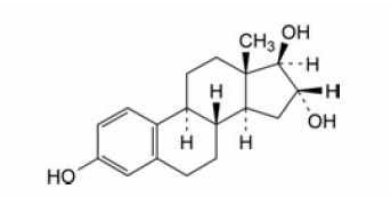
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에스트리올(EP)

- 명 칭: 에스트리올(Estriol)
- 일반명: Estra-1,3,5(10)-triene-3,16α,17β-triol
- 분자식: $C_{18}H_{24}O_3$ M.W. 288.38
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 에스트리올

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타(용해도))
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)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타(점도)) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험(보존제) ■ 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Aluminium tube, HDPE 마개	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	Aluminium tube, HDPE 마개	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~25℃)보관
- 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : (영국, 스페인, 프랑스) Blissel 50 micrograms/g vaginal gel, 2016.08.12. 허가

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 미제출

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 미제출

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(스페인)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ITFE-2026C2임

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">[ITFE-2026C1] 건강한 폐경 여성에서 시판 제제 (Ovestinon ® 500 μg/0.5g Organon)를 대조약으로
2개의 외용 겔제에 대한 약동학, 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정, 위약대조, 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>무작위 배정, 위약대조, 병렬</td><td>55-70세의 폐경기 후 건강한 지원자, 43명
T1: Estriol vaginal gel 0.002% (20 μg/g)
T2: Estriol vaginal gel 0.005% (50 μg/g),
R: Ovestinon® vaginal cream 500 μg/0.5 g
P: vaginal gel matched placebo.</td><td>약동학, 안전성</td><td>3 가지 활성약물 치료제 (T1, T2 및 R)의 단일 용량 투여 후 Estriol 혈장 수준이 빠르게 증가하여 T1, T2 및 R에 대해 각각 1.29 ± 0.89, 2.38 ± 1.23 및 3.04 ± 1.10 시간 (Tmax)에서 최고 농도에 도달했다.
<table><tr><th>Treatment</th><th>C_{max} (pg/mL) Dose corrected</th><th>T_{max} (h)</th><th>AUC_{0-t} (pg/mL×h) Dose corrected</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (pg/mL×h) Dose corrected</th><th>$t_{½}$ (h)</th><th>MRT (h)</th></tr><tr><td>T1</td><td>60.57±27.21</td><td>1.29±0.89</td><td>171.65±80.18</td><td>194.29±73.81</td><td>1.58±0.82</td><td>3.99±3.33</td></tr><tr><td>T2</td><td>106.40±63.01</td><td>2.38±1.23</td><td>406.75±199.53</td><td>461.53±176.88</td><td>1.65±0.82</td><td>4.57±2.59</td></tr><tr><td>R</td><td>210.06±82.36</td><td>3.04±1.10</td><td>1221.97±549.06</td><td>1431.21±807.57</td><td>2.52±2.30</td><td>5.79±3.38</td></tr></table>1 일의 단일 투여 후, 지원자에게 연구 치료제로 20일을 추가하여 투여 받았다. 21 일째에 (마지막 약물 투여일)에 PK 분석을 반복했다. 일반적으로 혈장 estriol 수치는 투여 후 2.17 ± 0.94, 3.25 ± 1.14 및 7.67 ± 3.06 시간에 도달 한 피크 농도는 T1, T2 및 R에 대해 각각 13.77 ± 8.03, 22.80 ± 15.78 및 89.95 ± 38.55 pg / mL로 1 일에 비해 21 일에 더 낮았다.
<table><tr><th>Treatment</th><th>$C_{ss,max}$ (pg/mL) Dose corrected</th><th>$T_{ss,max}$ (h)</th><th>$C_{ss,min}$ (pg/mL)</th><th>$AUC_{ss,max}$ (pg/mL×h) Dose corrected</th></tr><tr><td>T1</td><td>13.77±8.03</td><td>2.17±0.94</td><td>0.0±0.0</td><td>36.33±30.52</td></tr><tr><td>T2</td><td>22.80±15.78</td><td>3.25±1.14</td><td>0.0±0.0</td><td>73.71±46.86</td></tr><tr><td>R</td><td>89.95±38.55</td><td>7.67±3.06</td><td>2.97±5.49</td><td>800.11±363.51</td></tr></table>네가지 제형에서 안전성 프로파일은 유사했다. 국소 내성, 활력 징후, ECG 및 실험실 매개 변수에 대한 치료 효과는 관찰되지 않았다. 연구 기간 동안 3 개의 활성 약물 그룹 (T1, T2 및 R)에서 17 건의 AE가 발생했으며, 이 중 15 건의 AE가 치료와 관련된 것으로 간주되었다. 가장 흔한 AE는 적용 부위의 가려움증이었다. 모든 AE는 경증 또는 중등도의 강도였으며 결과는 해결되었다.</td></tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
[ITFE-2026C2] 폐경 후 질 위축증 치료에 새로운 저농도의 에스트리올 제형(ITFE-2026 0.005%)의 질내 적용의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 조절-다기관의 병행설계 시험					
3상	3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관	질 점막 위축증을 암시하는 증상 및 징후가 있는 폐경기 여성, 시험군 114명, 대조군 53명	0.005% Estriol vaginal gel - 50 μg/g 또는 위약, 질내 투여, 12주 초기 3주동안 1일 1회, 12주까지 1주 2회 투여	12주 치료 후 기준치에 대하여 질 점막의 위축 정도 지표인 세포학적 매개변수인 성숙도값의 변화	시험약은 치료 3 주 및 12 주 후 질 점막의 성숙도 값을 크게 개선했다. 치료 12 주 후 평균 성숙 값은 위약에 비해 유의하게 높았다. (각각 65.4 및 41.9, p <0.001). 치료 3 주 후 성숙도는 위약에 비해 시험약그룹에서 유의하게 개선되었다. (각각 76.4 및 41.6, p <0.001). 1 차 평가 기준에 대한 결과, 기준선에서 12 주까지의 성숙도 값의 변화는 기준선 대비 평균 변화가 Estriol 그룹에서 26.9 였고 위약에서 3.2 였기 때문에 위약에 비해 Estriol의 매우 유의미한 우월성을 보여준다 (p < 0.001). 매일 투여 3 주 후 기준선으로부터의 평균 변화는 위약 (3.6)에 비해 Estriol 그룹 (37.9)에서 유의하게 더 컸다 (p <0.001).

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요 참조

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 연구의 결과는 0.005 % Estriol 질 겔이 폐경 후 질 위축증의 치료에 효과적이며 연구된 모든 변수에서 임상적으로 개선이 되었다는 사실을 증명한다.
- 연구된 제형은 효능을 유지하면서 실질적으로 감소된 양의 에스트리올을 공급한다는 것이 입증되었다: 효능이 유지되면서 호르몬 부담은 크게 감소하였다.
- 위약대비 우월성은 12주간 치료 후 세포학적 질 위축증 회복에서 분명하게 입증되었고, 이는 이 연구의 1차 평가변수였다. 또한 대부분의 2차 평가변수에 대해서도 위약에 대비하여 객관적 및 주관적으로 연구가 입증되었다.
- 질 건조에 대한 0.005 % Estriol 질 겔의 효능은 강조되어야 한다. 질 건조증은 가장 많은 환자 그룹에서 가장 괴로운 증상으로 언급되었으며 거의 모든 환자에서 중등도~ 중증이었습니다. 이 까다로운 시나리오에서 대부분의 환자는 임상 반응을 보였고 치료가 끝날 때의 위약대비 우월성은 매우 중요하다.
- 전반적으로 0.005 % Estriol 질 겔을 사용한 치료의 효능은 75 % 이상의 환자에서 우수하거나 좋은 것으로 간주되었다. 이 변수의 평가에서 위약에 비해 매우 중요한 차이가 발견되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 0.005 % Estriol 질 겔은 이상반응 실험실 매개 변수 및 활력 징후의 평가에 근거하여 매우 우호적인 안전성 프로필을 보여주었다. 이는 Estriol이 안전성이 잘 확립된 프로파일을 가진 잘 알려진 분자이고, 현재 estriol을 함유 한 질용 유사 제품이 수년에 걸친 임상 실습에서 자궁 내막 안전성을 입증했으며, 특히나 Estriol 0.005 % 질 겔이 유럽에서 판매되고 있는 유사 제품에 비해 10 배 낮은 초 저용량 제품이라는 것이다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험(ITFE-2026C2)에서 12주간 치료 후 세포학적 질 위축증 회복에 대한 위약대비 우월성을 입증하였으며, 대부분의 2차 평가변수에 대해서도 위약에 대비하여 객관적 및 주관적으로 연구가 입증되었다. 또한 0.005 % Estriol 질 겔은 이상반응 실험실 매개 변수 및 활력 징후의 평가에 근거하여 매우 우호적인 안전성 프로필을 보여주었다. 동 임상은 '폐경 후 여성의 에스트로겐 결핍으로 인한 질 위축증(질 건조증)'의 적응증을 부여하기에 타당한 것으로 사료된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국, 프랑스, 스페인 2016.08 허가

※ 해외 유사제품 : IMVEXXY(estradiol vaginal inserts), 2019.11.21., FDA

1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Treatment of Moderate to Severe Dyspareunia, a Symptom of Vulvar and Vaginal Atrophy, Due to Menopause 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION IMVEXXY should be administered intravaginally; insert with the smaller end up for a depth of about two inches into the vaginal canal. Insert 1 daily at approximately the same time for 2 weeks, followed by 1 insert twice weekly, every three to four days (for example, Monday and Thursday). Generally, women should be started at the 4 mcg dosage strength. Dosage adjustment should be guided by the clinical response

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(오베스틴크림, 오베스틴질좌제)과의 허가사항 비교