

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.08.12	접수번호	20160183149
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한미약품(주)		
제품명	라본디캡슐		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	라록시펜염산염 콜레칼시페롤농축분말		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1캡슐(349.9mg) 중 라록시펜염산염 60.0밀리그램 및 콜레칼시페롤농축분말 8.00밀리그램 (라록시펜으로서 55.71mg, 비타민D3로서 800IU)		
신청 사항	효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방	
	용법용량	라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1일 1회, 1회 1캡슐 씩 경구투여한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017.03.31	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
<b>국외 허가현황</b>			
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	조철호, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과, 약효동등성과	심사담당자	(안유) 김호순, 안미령, 최돈웅 (기시) 김정현, 홍정희, 안미령
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

\* 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 1캡슐 씹 경구투여한다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 라록시펜 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬대체 요법시 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. 초기상태로 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,  $\gamma$ -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 관상 동맥 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. 콜레칼 시페롤과 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) 과칼슘노증환자
- 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 나타나는 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) 치아잇게 이노제 복용환자
- 12) 글루코코르티코이드 복용환자
- 13) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

#### 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( $\geq 1/10$ ), 자주( $\geq 1/100, < 1/10$ ), 때때로( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ), 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 %, 위약 투여시 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, 치료 환자군에서 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 눅)감, 갈증증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석, 신장석회화, 뼈의 외과 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치명적 진행(과다복용시)
- 4) 심장 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)
- 5) 비뇨기계 - 증가된 배뇨(소변을 눅)감, 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)
- 6) 기타 - 뼈의 외과 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 라록시펜의 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) 라록시펜은 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, 영양소에 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, 영양소에 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 고려되어야 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 동시 투여는 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 유도제와 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 질환상 치료가 필요하다면, 질에 적용하는 에스트로젠은 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, 피브리노젠, apolipoprotein B 및 lipoprotein(a)의 감소.
- (11) 라록시펜은 총 호르몬 농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(성 호르몬 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  
 올레스트라(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) 라록시펜은 폐경기 여성에게만 사용한다.
- (2) 가임여성은 라록시펜을 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 위험을 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) 최대 투여된 과다 용량은 약 1.5 g이었다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았다.
- (4) 라록시펜에 대한 특정 해독제는 없다.

### ○ 콜레칼시페롤

- (1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- (2) 에르고칼시페롤(비타민 D<sub>2</sub>) 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 모니터링 하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

## 11. 기타

### 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 높는데 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 발생시기가 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 활성화와 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.

## 12. 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.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 18개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항없음

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

이 의약품은 등재의약품 ‘에비스타정60밀리그람(라록시펜염산염)’ 에 관한 특허 제 0514014호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

- 해당사항없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당사항없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

- 해당사항없음

**1.8 검토이력**

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.08.12				
보완요청 일자		2016.10.19. 2017.01.13	2016.10.19. 2017.01.13		
보완접수 일자		2016.12.23. 2017.01.24	2016.12.23. 2017.01.24		
최종처리 일자	2017.03.31				

**<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과**

**<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과**

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→복합제)

구분	제출자료		자료번호																																	
			2								3		4				5			6		7	8	비고												
	가				나				가	나	가	나	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)	가	나	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
제출범위	○	*	*	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○			
면제사유	* 반복투여독성시험자료 면제: 의약품등의 독성시험기준 제4조제2항제2호에 따라 면제 * 효력시험자료 면제: 각 단일제의 효능효과와 같은 효능효과로 효력시험 자료 면제																																			

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 구조결정에 관한 자료
    - 물리화학적 성질에 관한 자료
    - 제조방법에 관한 자료
    - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 시험성적에 관한 자료
    - 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
    - 용기 및 포장에 관한 자료
  - 완제의약품에 관한 자료
    - 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
    - 제조방법에 관한 자료
    - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 시험성적에 관한 자료
    - 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
    - 용기 및 포장에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

**[심사자 종합의견 및 행정사항]**

- 임상시험 실시기관 수시점검결과와 관련하여 약효동등성에서 생물학적동등성 시험 자료 재검토 결과 “적합(최종 검토결과에 변동사항 없음)” 회신 받음.
- 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항에 대한 시정사항은 최종회신과 동일

**[약어 및 정의] : 해당사항 없음**

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 국내·외 골다공증 가이드라인에서 1일 800 IU 이상의 비타민D의 투여를 권장하고 있으며, raloxifene을 투여중인 다수의 환자가 비타민D를 병용투여하고 있음. 또한 기허가 된 국내·외 raloxifene 단일제의 허가사항에 식사를 통한 섭취가 불충분한 경우, 비타민D를 보충하여 복용하도록 권고하고 있음
- 복약편의성 개선을 위해 raloxifene과 동일한 적응증으로 raloxifene과 cholecalciferol 복합제를 개발
- 복합제 허가를 위한 임상시험성적에 관한 자료로써 임상1상(병용 투여에 대한 약동학적 약물상호작용 임상시험, 2015.11.26. 승인), 임상1상(복합제에 대한 생체이용률 임상시험, 2015.11.25. IND 승인)을 실시하고, 임상3상 자료로 임상문헌을 제출함

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 라록시펜은 selective estrogen receptor modulator, 콜레칼시페롤은 비타민D 보충제
- 약리작용 기전:  
라록시펜은 selective estrogen receptor modulator로 자궁 및 유방에서는 에스트로젠 수용체 길항제로 작용하여 자궁내막조직 및 유방상피조직의 증식을 억제하는 반면, 골대사와 지질대사에는 에스트로젠 수용체 효현제로 작용하여 골밀도 유지 및 지질저하 효과를 나타냄.  
콜레칼시페롤은 비활성형 비타민D3로, 간과 신장에서 활성 형태인 1 $\alpha$ -25-dihydroxyvitamin-D (1,25(OH)2D)로 전환됨. 1,25(OH)2D의 가장 중요한 역할은 체내 칼슘농도를 정상으로 유지하는 것으로, 소장에서 비타민D의 존 칼슘수송단백질의 생성을 조절하여 칼슘과 인의 흡수를 증가시킵니다. 또한, 조골세포를 자극하여 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)의 발현을 증가시키고, 이는 파골전구세포의 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) 수용체와 결합하여 파골전구세포의 파골세포로의 분화를 촉진합니다. 파골세포는 골흡수를 증가시켜 혈청의 칼슘과 인의 항상성을 유지

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 골다공증 가이드라인에서 1일 800 IU 이상의 비타민D의 투여를 권장하고 있으며, raloxifene을 투여중인 다수의 환자가 비타민D를 병용투여하고 있음. 또한 기허가 된 국내·외 raloxifene 단일제의 허가사항에 식사를 통한 섭취가 불충분한 경우, 비타민D를 보충하여 복용하도록 권고하고 있음
- 복약편의성 개선을 위해 aloxifene과 동일한 적응증으로 aloxifene과 cholecalciferol 복합제를 개발
- 복합제 허가를 위한 임상시험성적에 관한 자료로써 임상1상(병용 투여에 대한 약동학적 약물상호작용 임상시험, 2015.11.26. 승인), 임상1상(복합제에 대한 생체이용률 임상시험, 2015.11.25. IND 승인)을 실시하고, 임상3상 자료로 임상문헌을 제출함

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 칼슘, 비타민D, 여성호르몬(estrogen  $\pm$  progesterone, tibolone), SERM(라록시펜, 바제독시펜), 비스포스포네이트(알렌드로네이트, 리세드로네이트, 파미드로네이트, 이반드로네이트, 졸

레드로네이트), 부갑상선호르몬(teriparatide, 비급여) (골다공증의 진단 및 치료지침 2013 참조)

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 라록시펜의 사용상의 주의사항

##### 1. 경고

- 1) 이 약 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬대체요법시 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. 초기상태로 회복되고 움직임이 완전해진 후에 치료를 다시 시작할 수 있다.
- 2) 이 약은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A)가 있는 환자에 대하여 이 약을 단회투여 하였을 때 이 약의 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,  $\gamma$ -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 이 약은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 입원을 요하는 급성 관상 동맥 증후군, 총 심혈관 사망률을 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나 이 약을 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 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 이 약을 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.

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생동성시험 임상1상 계획서(HM-RAOL-101 ver.2.0) 승인(임상제도과-4735, 2015.08.31)
- 약물상호작용 임상1상 계획서(HM-RAOL-102 ver.1.0) 승인(임상제도과-6859, 2015.11.26.)
- 의약품개발 사전 검토(접수번호 20160001532) 결과(의약품심사조정과-1596, 2016.03.16.)

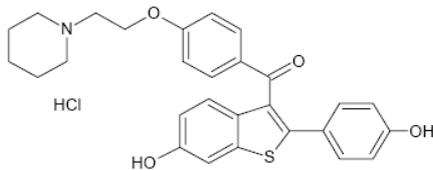
#### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

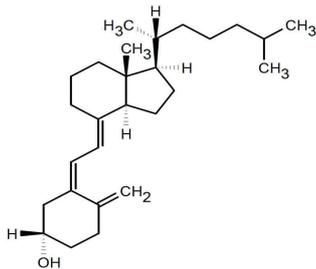
### 2.1.1. 일반정보

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 라록시펜염산염
- 일반명 : 6-Hydroxy-2-(*p*-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl-*p*-(2-piperidinoethoxy)phenyl ketone, hydrochloride
- 분자식 :  $C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$  (MW 510.04)
- 구조식 :



- 명칭 : 콜레칼시페롤농축분말
- 일반명 : 9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol ( $3\beta$ ,  $6Z$ ,  $7E$ )
- 분자식 :  $C_{27}H_{44}O$  (MW 384.64)
- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

#### 1) 라록시펜염산염(USP)

■ 정상	■ 확인시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 )		
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

#### 2) 콜레칼시페롤농축분말(EP)

■ 정상	■ 확인시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 )		
<input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	

<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다
--

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	PTP(PVDC/ Aluminum)	9개월 간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		6개월간 유의한 변화 없음

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 외국의 허가현황 : 국내에서 처음 개발하는 복합제로 외국허가 없음

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기 9개월 및 가속시험자료에서 시간에 따른 변화 및 변동이 없어 장기보존시험기간(9개월)에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 2배 기간(18개

월)까지 인정 가능

#### 4. 독성에 관한 자료

- 의약품등의 독성시험기준 제4조제2항제2호에 따라 면제

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 각 단일제의 효능효과와 같은 효능효과로 효력시험 자료 면제

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 3상 임상시험은 SCI 등재(J. BONE AND MINERAL RESEARCH, 23:1923-34, 2008)

##### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건으로 임상1상 2건 임상3상 1건 제출
  - 1상시험으로 라록시펜과 콜레칼시페롤의 약물상호작용시험, 복합제와 단일제 병용투여간의 생물학적동등성시험
  - 라록시펜과 콜레칼시페롤 병용요법이 구체적으로 확립되어있는 임상3상 자료제출 (Journal of bone and mineral research, 23: 1923-34, 2008 및 공개된 임상보고서)

##### 6.3. 생물약제학시험

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 용법, 투여기간	평가항목	결과																																							
1상	HM-RAO L-101	복합제(HCP1405) 단독 투여와 라록시펜(에비스타정)과 콜레칼시페롤(HGP1501) 병용투여시 안전성 및 약동학 특성의 비교평가	무작위배정, 공개, 단회 투여, 2군2기 교차설계	건강한 성인 남성 48명	1. HCP1405 캡슐 단회투여 2. 에비스타정(HGP0705) 2정 HGP1501 2정 병용 단회투여	21. 약동학 AUClast, Cmax 2. 안전성 이상 반응 등	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LSMean Ratio (HCP1405 / HGP0705+HGP1501)</th> </tr> <tr> <th>HCP1405 (N=44)</th> <th>HGP0705+HGP1501 (N=44)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% confidence interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Raloxifene</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (h*ng/mL)</td> <td>15125.60</td> <td>16318.56</td> <td>0.9269</td> <td>0.8437 - 1.0182</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>448.20</td> <td>438.24</td> <td>1.0227</td> <td>0.9204 - 1.1363</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Baseline-Adjusted Cholecalciferol</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (h*ng/mL)</td> <td>50.23</td> <td>49.19</td> <td>1.0213</td> <td>0.9417 - 1.1074</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>1.92</td> <td>1.97</td> <td>0.9719</td> <td>0.8833 - 1.0692</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LSMean Ratio (HCP1405 / HGP0705+HGP1501)		HCP1405 (N=44)	HGP0705+HGP1501 (N=44)	Point Estimate	90% confidence interval	<b>Raloxifene</b>					AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	15125.60	16318.56	0.9269	0.8437 - 1.0182	C <sub>max</sub> (ng/mL)	448.20	438.24	1.0227	0.9204 - 1.1363	<b>Baseline-Adjusted Cholecalciferol</b>					AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	50.23	49.19	1.0213	0.9417 - 1.1074	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.92	1.97	0.9719	0.8833 - 1.0692
Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LSMean Ratio (HCP1405 / HGP0705+HGP1501)																																											
	HCP1405 (N=44)	HGP0705+HGP1501 (N=44)	Point Estimate	90% confidence interval																																										
<b>Raloxifene</b>																																														
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	15125.60	16318.56	0.9269	0.8437 - 1.0182																																										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	448.20	438.24	1.0227	0.9204 - 1.1363																																										
<b>Baseline-Adjusted Cholecalciferol</b>																																														
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	50.23	49.19	1.0213	0.9417 - 1.1074																																										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.92	1.97	0.9719	0.8833 - 1.0692																																										

(검토의견) 약효동등성과에서 아래와 같은 회신으로 적합

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 약동학 평가결과                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharmacokinetic parameter(Raloxifene)</li> </ul> </li> </ul>
---

Pharmacokinetic parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
<b>HCP1405</b>										
AUC <sub>last</sub> (h*pg/mL)	44	15049.15	13250.22	17092.31	43.78	16233.98	5916.27	15748.10	3742.11	30180.35
C <sub>max</sub> (pg/mL)	44	445.35	377.08	525.99	59.10	514.10	286.77	446.95	156.30	1387.20
AUC <sub>inf</sub> (h*pg/mL) <sup>†</sup>	43	15794.91	13894.92	17954.72	43.52	17041.10	6254.56	16606.10	4285.87	31610.78
T <sub>max</sub> (h)	44	8.53	7.00	10.39	72.41	10.71	8.61	7.02	3.00	48.00
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>†</sup>	43	18.35	17.08	19.72	23.66	18.85	4.45	18.42	11.57	32.20
<b>HGP0705+HGP1501</b>										
AUC <sub>last</sub> (h*pg/mL)	44	16318.21	14340.15	18569.12	44.50	17828.77	7931.92	17000.03	5986.25	45339.95
C <sub>max</sub> (pg/mL)	44	436.80	370.31	515.24	58.59	504.98	292.51	435.65	143.70	1410.20
AUC <sub>inf</sub> (h*pg/mL) <sup>‡</sup>	43	17842.21	15622.22	20377.67	45.27	19528.51	8670.32	18882.14	6210.88	46916.70
T <sub>max</sub> (h)	44	7.96	6.71	9.43	60.53	9.30	5.65	6.00	2.00	24.00
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>‡</sup>	43	20.33	17.77	23.27	45.95	23.26	18.31	17.72	12.78	119.81

- Pharmacokinetic parameter(Baseline-Adjusted Cholecalciferol)

Pharmacokinetic parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
<b>HCP1405</b>										
AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	44	50.19	44.93	56.07	37.66	53.22	17.26	52.72	15.12	100.94
C <sub>max</sub> (ng/mL)	44	1.91	1.73	2.12	34.61	2.01	0.55	2.10	0.55	3.19
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	44	52.70	47.15	58.91	37.87	55.88	17.99	54.16	15.15	103.88
T <sub>max</sub> (h)	44	11.42	10.82	12.06	18.02	11.59	1.86	12.00	8.00	14.00
t <sub>1/2</sub> (h)	44	14.54	12.45	16.99	54.75	17.99	22.38	13.70	5.56	156.69
<b>HGP0705+HGP1501</b>										
AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	44	49.10	45.12	53.43	28.36	50.96	13.99	50.77	26.61	85.17
C <sub>max</sub> (ng/mL)	44	1.97	1.85	2.10	20.70	2.01	0.39	1.99	1.23	2.74
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	44	50.81	46.72	55.26	28.14	52.70	14.36	53.51	28.72	86.91
T <sub>max</sub> (h)	44	10.87	10.21	11.58	20.98	11.09	2.13	12.00	8.00	14.02
t <sub>1/2</sub> (h)	44	13.27	12.13	14.52	30.17	13.81	3.71	13.67	5.79	21.30

- Bioequivalence Analysis of Raloxifene and Baseline-Adjusted Cholecalciferol

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LSMean		Geometric LSMean Ratio (HCP1405 / HGP0705+HGP1501)	
	HCP1405 (N=44)	HGP0705+HGP1501 (N=44)	Point Estimate	90% confidence interval
<b>Raloxifene</b>				
AUC <sub>last</sub> (h*pg/mL)	15125.60	16318.58	0.9269	0.8437 - 1.0182
C <sub>max</sub> (pg/mL)	448.20	438.24	1.0227	0.9204 - 1.1363
<b>Baseline-Adjusted Cholecalciferol</b>				
AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	50.23	49.19	1.0213	0.9417 - 1.1074
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.92	1.97	0.9719	0.8833 - 1.0692

- HCP1405 단독투여와 HGP0705+HGP1501 병용투여시 raloxifene 및 기저농도 보정한 cholecalciferol의 비교 평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 동등한 결과를 나타냄.

6.4. 임상약리시험

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 용법, 투여기간	평가항목	결과
1상	HM-RA	라록시펜 (에비스타정) 과	무작위배	건강한	1. 에비스타정	1. 약동학	

OL-102	콜레칼시페롤(HGP1501)을 단독 및 병용투여시 약동학적 특성과 약물상호작용 및 안전성을 비교평가	정, 공개, 단회투여, 3기 6순서군 교차설계	성인 남성 24명	(HGP0705) 1정 병용 단회투여 2. 에비스타정(HGP0705) 1정 단회투여 3. HGP1501 2정 단회투여	AUClast, Cmax 2. 안전성이 상반응 등	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (unit)</th> <th rowspan="2">Point Estimate</th> <th colspan="2">90% Confidence Interval</th> </tr> <tr> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Raloxifene (N=21)</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (pg·h/mL)</td> <td>0.9797</td> <td>0.8661</td> <td>1.1082</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (pg/mL)</td> <td>0.9524</td> <td>0.8026</td> <td>1.1301</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Baseline-adjusted Cholecalciferol (N=21)</b></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (ng·h/mL)</td> <td>0.9363</td> <td>0.8612</td> <td>1.0179</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>0.9067</td> <td>0.8379</td> <td>0.9813</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter (unit)	Point Estimate	90% Confidence Interval		Lower limit	Upper limit	<b>Raloxifene (N=21)</b>				AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	0.9797	0.8661	1.1082	C <sub>max</sub> (pg/mL)	0.9524	0.8026	1.1301	<b>Baseline-adjusted Cholecalciferol (N=21)</b>				AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	0.9363	0.8612	1.0179	C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.9067	0.8379	0.9813
						Parameter (unit)			Point Estimate	90% Confidence Interval																										
Lower limit	Upper limit																																			
<b>Raloxifene (N=21)</b>																																				
AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	0.9797	0.8661	1.1082																																	
C <sub>max</sub> (pg/mL)	0.9524	0.8026	1.1301																																	
<b>Baseline-adjusted Cholecalciferol (N=21)</b>																																				
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	0.9363	0.8612	1.0179																																	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.9067	0.8379	0.9813																																	

(검토의견)

Raloxifene의 경우 단독 투여와 비교하였을 때 Cholecalciferol과의 병용 투여 시 AUClast 및 Cmax의 점추정치의 90% 신뢰구간은 0.80~1.25 범위내이며, Baseline-adjusted Cholecalciferol의 경우 단독 투여와 비교하였을 때 Raloxifene과의 병용 투여 시 AUClast 및 Cmax의 점추정치의 90% 신뢰구간도 0.80~1.25 범위내로 약물상호작용이 없는 것으로 판단됨

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 용법, 투여기간	평가항목	결과
3상	NCT00205777/ J. BONE AND MINERAL RESEARCH, 23:1923-34, 2008	폐경 후 여성에서의 골다공증 치료에 대한 bazedoxifene의 안전성 및 유효성 평가. 위약과 활성대조군(Raloxifene) 대조 임상	다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성대조 병행	폐경 후 골다공증 여성, 총 6,847명	1. Bazedoxifene acetate(Bazedoxifene 20, 40 mg) 1일 1회 2. Raloxifene HCl 60 mg 1일 1회 3. 보조제: Calcium : 최대 1,200 mg/day, 경구(최대 600 mg 1일 2회) Vitamin D : 400~800 IU/day, 경구(최대 400 IU 1일 2회)	1. 1차 평가 변수 : 36개월 치료 후 신규 척추 골절 발생 비율 2. 안전성 이상반응, 임상검사치 등	<p>FIG. 2. Incidence of new vertebral fractures and corresponding fracture risk reductions by baseline prevalent vertebral fracture status. RR: relative risk reduction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. *Intention-to-treat population; <math>n = 6067</math>. <math>^{*}p &lt; 0.05</math> vs. placebo. <math>^{*}p = 0.89</math> for treatment by prevalent fracture status interaction.</p>

(검토의견)

1. 복약 순응도 개선 목적 복합제 중 병용투여의 대체요법은 개개 주성분 단일제의 허가사항에 병용요법이 기재되어있으며, 병용시 구체적 용법용량을 명확히 확립하기 위해 위의 3상 자료를 제출함.(복합제 임상시험 가이드라인 참조)

제품명	에비스타정60밀리그램(라록시펜염산염)	에드민포르테정(콜레칼시페롤과립)
-----	----------------------	-------------------

주성분	라록시펜염산염 60mg(라록시펜으로서 55.71mg)	콜레칼시페롤과립 10mg (비타민D3로서 1,000IU)
효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방	· 골다공증 치료 보조 · 흡수장애가 없는 건강한 사람에서 비타민 D 결핍 질환 위험으로부터의 예방 · 구루병의 예방
용법용량	라록시펜염산염으로서 1일 1회 60 mg을 경구투여한다.	· 골다공증 치료 보조 : 1회 1정(1000IU)씩 1일 1회 · 흡수장애가 없는 건강한 사람에서 비타민 D 결핍 질환 위험으로부터의 예방 : 1회 1/2정(500IU)씩 1일 1회 · 구루병 예방 : 1회 1/2정씩(500IU) 1일 1회 성인 : 충분한 양의 물과 함께 복용한다. <이하생략>
사용상의 주의사항 (관련사항만 참조)	금기 2) 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증의 환자 또는 그 병력이 있는 환자 일반적 주의 4) 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다. 6) 식사를 통한 섭취가 불충분한 경우, 칼슘 및 비타민D를 보충하여 복용하도록 해야 한다. 상호작용 4) 이 약은 디곡신의 항상상태 AUC에 영향을 주지 않는다. 디곡신의 Cmax는 5 % 미만 증가하였다.	금기 1) 과칼슘혈증환자 2) 과칼슘뇨증환자 일반적주의 1) 일일 500 IU 이상을 투여하는 경우 혈액 및 뇨중 칼슘수치와 신장기능을 주기적으로 모니터링하여야 한다. 모니터링 결과 필요하다면 용량을 조절해야 한다.

2. 제출한 임상3상자료(NCT00205777)는 국내 바제독시펜 허가를 위한 pivotal 임상시험 자료로 위약 및 활성 대조 병행으로 활성대조군에 라록시펜을 투여하였음
3. 보조제로 비타민D를 1일 400IU~800IU로 투여하여 라록스본의 콜레칼시페롤 800IU를 포함함
4. 1차 평가변수인 36개월간의 치료 후 신규 척추 골절 발생률은 raloxifene 투여군 2.3%, 위약 투여군 4.1% 로 raloxifene 은 위약대비 신규 척추 골절 발생위험을 유의하게 감소시킴.( $p < 0.05$ ) Raloxifene 은 위약대비 신규 척추 골절 위험을 42% 감소(HR, 0.58; 95% CI, 0.38 - 0.89) 시켰으며. bazedoxifene 투여군과 비교 시에는 신규 골절 발생률은 통계적으로 유의한 차이 없음. 상기 결과를 바탕으로 골다공증 치료약제의 주요 목표인 신규 척추 골절 발생률 개선 측면에서 비타민D와 raloxifene 병용시의 유효성을 확인가능.
5. 3년간의 연구기간동안 일부 부작용을 제외하고는 raloxifene 투여군의 부작용, 심각한 부작용, 부작용으로 인한 치료 중단, 사망은 위약 투여군과 유사하므로 비타민D와 raloxifene 병용시의 안전성을 확인가능.

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. [NCT00205777] 폐경후 골다공증 여성환자에서 bazedoxifene의 새로운 척추골절 발생 감소 효과 : 3년, 무작위배정, 위약 및 활성대조군 대조 임상시험 결과(JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, 23:1923-34, 2008)
  - 시험대상자 : 폐경 최소 2년 이상인 골다공증 여성(55세~85세), 총 6,847명

- 시험방법: 대기관, 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조 병행
- 투여방법 및 투여기간

투여군	투여용량	피험자수	투약방법
시험군	Bazedoxifene 20 mg	1,886	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1일 1회 복용</li> <li>• 모든 대상자는 1일 경구용 칼슘제(최대 1,200 mg)와 비타민 D(400~800 IU) 보충제 복용</li> <li>• 3년간의 pivotal study 중 첫해에는 분기 마다 방문하고, 2년째부터 2분기 마다 방문</li> </ul>
	Bazedoxifene 40 mg	1,872	
활성대조군	Raloxifene 60 mg	1,849	
위약대조군	Placebo	1,885	

<유효성 시험결과>

- 1차 평가변수: 신규 척추 골절 발생률

bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg은 위약대비 유의하게 신규 척추 골절 발생률이 낮음 (p<0.05).(절대적 감소율은 각각 1.7%, 1.6%, 1.7%)

위약과 비교해 bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg 의 신규 골절 발생 위험 각각 42%(HR, 0.58; 95% CI, 0.38-0.89), 37%(HR, 0.63; 95% CI, 0.42-0.96), 42%(HR, 0.58%; 95% CI, 0.38-0.89) 감소함

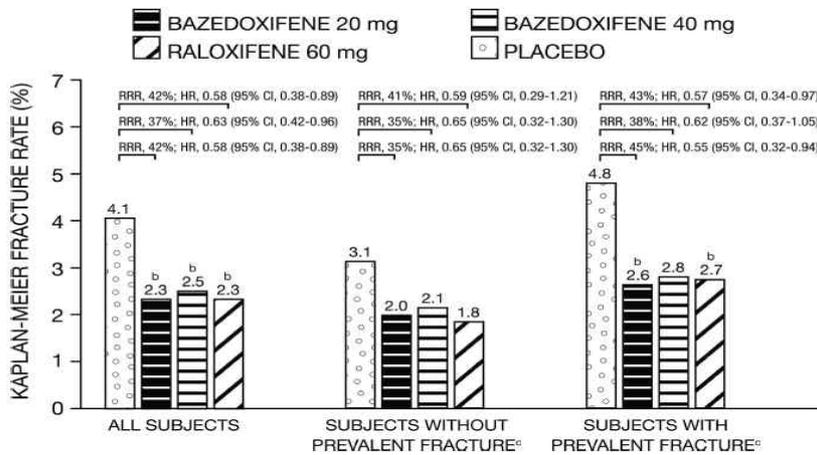


FIG. 2. Incidence of new vertebral fractures and corresponding fracture risk reductions by baseline prevalent vertebral fracture status.<sup>a</sup> RRR, relative risk reduction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. <sup>a</sup>Intent-to-treat population; n = 6847. <sup>b</sup>p < 0.05 vs. placebo. <sup>c</sup>p = 0.89 for treatment by prevalent fracture status interaction.

- 2차 평가변수:

1) 임상적 척추 골절

투약군간의 유의한 차이는 없었으며, 발생률은 bazedoxifene 20mg 0.72%(n=11), bazedoxifene 40mg 0.76%(n=11), raloxifene 60mg 0.87%(n=13), 위약 0.94%(n=14)로 낮았음

2) 비척추 골절

(1) 비척추 골절 발생률

- 투약군간의 유의한 차이 없음
- 모든 비척추 골절 발생률 bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg, 위약 각각 5.7%, 5.6%, 5.9%, 6.3%였음

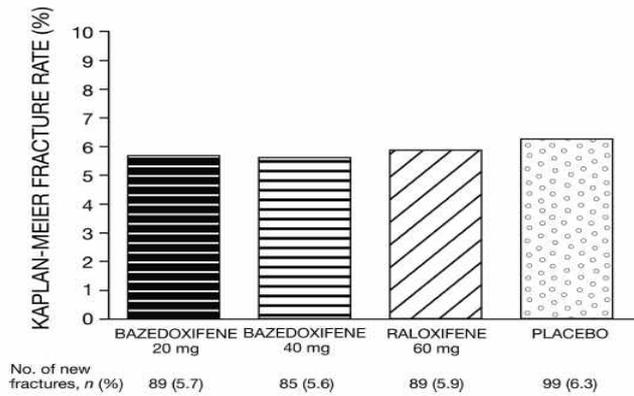


FIG. 3. Incidence of nonvertebral fractures in each treatment group.<sup>a</sup> Overall population; N = 7492.

(2) 골절 고위험군의 비척추 골절 발생률

- 골절 고위험군에서 bazedoxifene 40mg(6.5%)은 위약(9.1%, p=0.21; HR, 0.70; 95% CI, 0.40-1.20) 및 raloxifene 60mg(8.4%, p=0.36; HR, 0.78; 95% CI, 0.45-1.35)보다 낮은 비척추 골절 발생률을 보임

[그림4. 골절 고위험군의 비척추골절 발생률]

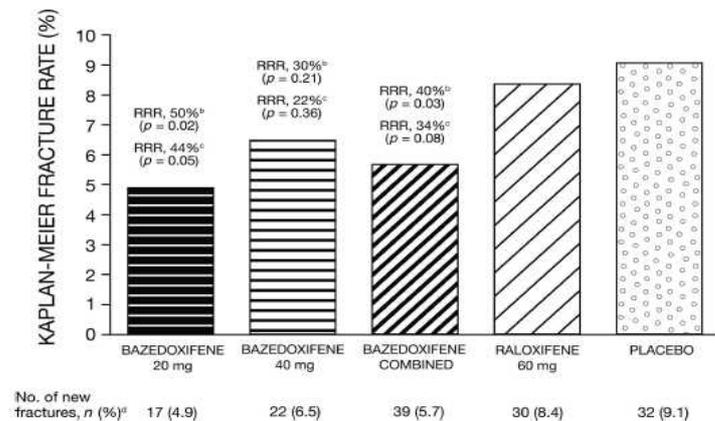


FIG. 4. Incidence of nonvertebral fractures in subjects at higher risk for fracture.<sup>a</sup> RRR, relative risk reduction. <sup>b</sup>Higher-risk subgroup (femoral neck T-score  $\leq -3.0$  and/or  $\geq 1$  moderate or severe vertebral fracture or multiple mild vertebral fractures); n = 1772. <sup>c</sup>Relative to placebo. <sup>d</sup>Relative to raloxifene. <sup>e</sup>Major fracture sites, n (%): wrist [bazedoxifene 20 mg, 4 (0.8); bazedoxifene 40 mg, 5 (1.2); raloxifene 60 mg, 10 (2.2); placebo, 7 (1.6)]; hip [bazedoxifene 20 mg, 3 (0.7); bazedoxifene 40 mg, 2 (0.5); raloxifene 60 mg, 2 (0.4); placebo, 4 (0.9)]; humerus [bazedoxifene 20 mg, 5 (1.1); bazedoxifene 40 mg, 4 (0.9); raloxifene 60 mg, 7 (1.6); placebo, 3 (0.7)]; lower extremity, including femur, tibia/fibula, patella, ankle, tarsal/metatarsal [bazedoxifene 20 mg, 3 (0.7); bazedoxifene 40 mg, 7 (1.6); raloxifene 60 mg, 6 (1.3); placebo, 17 (3.8)].

(3) 골절 저위험군의 비척추 골절 발생률

- 골절 저위험군(n=5,710)에서 비척추골절 발생률은 치료군간의 유의한 차이 없었음(bazedoxifene 20mg 5.9%; bazedoxifene 40mg 5.4%; raloxifene 60mg 5.1%; placebo 5.5%)

3) BMD 및 골변화

(1) 요추 BMD

- 36개월간 평균 기저치 대비 요추 BMD 변화는 bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg 각각  $2.21 \pm 0.16\%$ ,  $2.38 \pm 0.16\%$ ,  $2.96 \pm 0.16\%$ 이고, 위약은  $0.88 \pm 0.16\%$  ( $p < 0.001$ )이었음

[그림5. (A) 요추(L1-L4) BMD (B) 고관절 BMD]

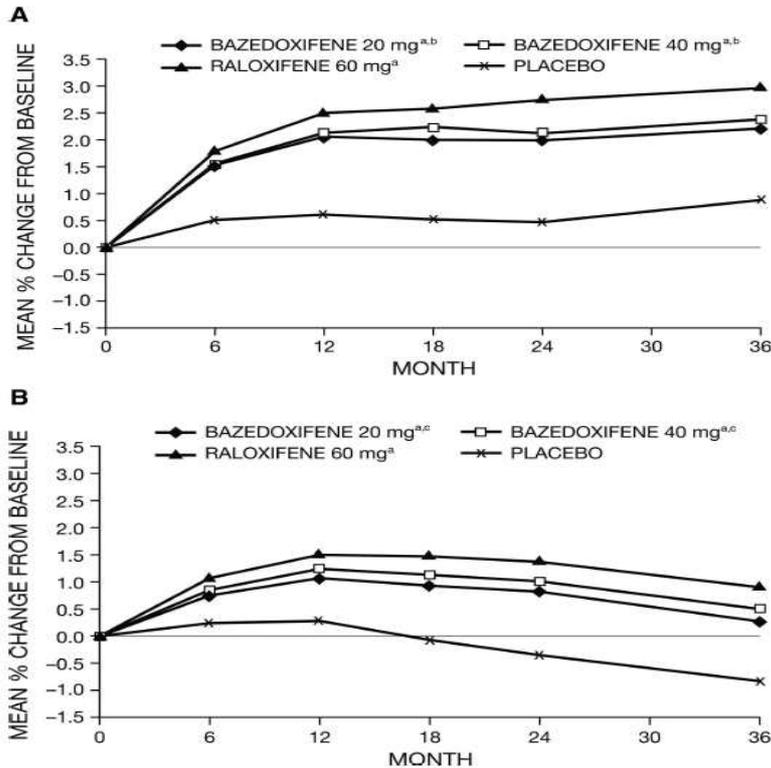


FIG. 5. (A) BMD response at the lumbar spine (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>). The mean percent changes from baseline in lumbar spine BMD for the intent-to-treat population (no last observation carried forward) are presented. (B) BMD response at the total hip. The mean percent changes from baseline in total hip BMD for the intent-to-treat population (no last observation carried forward) are presented. BMD, bone mineral density. <sup>a</sup> $p < 0.001$  vs. placebo at each time point. <sup>b</sup> $p < 0.05$  vs. raloxifene at each time point. <sup>c</sup> $p < 0.01$  vs. raloxifene at each time point.

## (2) 고관절 BMD

- 36개월간 평균 기저치 대비 고관절 BMD 변화는 bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg 각각  $0.27 \pm 0.12\%$ ,  $0.50 \pm 0.12\%$ ,  $0.90 \pm 0.12\%$ 였으며, 위약은  $-0.83 \pm 0.12\%$ 였음 ( $p < 0.001$ )

## (3) 혈청 osteocalcin 및 CTX

- 12개월째에 bazedoxifene 20mg, 40mg, raloxifene 60mg은 각각 기저치 대비 46%, 49%, 55%로 위약대비(27%) 유의하게 혈청 CTX 수준이 감소함 ( $p < 0.001$ )

## <안전성 시험결과>

- 3년간의 연구기간동안 일부 부작용을 제외하고는 raloxifene 투여군의 부작용, 심각한 부작용, 부작용으로 인한 치료중단, 사망은 위약 투여군과 유사하므로 비타민D와 raloxifene 병용시의 안전성을 확인가능.
- 혈관확장(열감) 및 다리경련 발생률은 raloxifene과 bazedoxifene 투여군은 비슷하였으며 위약 대비 유의하게 높았음. 대부분의 혈관확장의 경우 증상이 경증에서 중등도이며 이로 인한 치료중단은 없었음.
- 심혈관 사건의 발생은 낮았으며 치료군간 고르게 분포되었음. 뇌졸중의 발생은 투약군간 유의한 차이가 없었음.

음. 정맥의 혈전색전성 사건(심부정맥혈전증/폐색전)은 위약대비 raloxifene 투여군에서 발생률이 높았으나 (Raloxifene 60mg 0.5%[n=10]; 위약 0.3%[n=5]) raloxifene과 bazedoxifene 투여군간의 유의한 차이는 없었음.

- 유방암, 자궁내막암, 자궁비대증의 경우 위약과 raloxifene 투여군간에 유의한 차이는 없었음. 유방낭포/섬유낭포성 유방질환 발생률은 raloxifene 투여군이 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음.

**<이상반응 요약>**

대상자[n(%)]	Bazedoxifene 20mg (n=1,886)	Bazedoxifene 40mg (n=1,872)	Raloxifene 60mg (n=1,849)	위약 (n=1,885)
부작용	1,806(95.8%)	1,792(95.7)	1,775(96.0)	1,813(96.2)
심각한 부작용	382(20.3)	368(19.7)	344(18.6)	353(18.7)
부작용으로 인한 치료 중단	269(14.3)	270(14.4)	262(14.2)	240(12.7)
사망	17(0.9)	13(0.7)	19(1.0)	11(0.6)
특정 부작용				
심근경색	8(0.4)	8(0.4)	6(0.3)	8(0.4)
뇌졸중	19(1.0)	19(1.0)	15(0.8)	20(1.1)
허혈성 뇌졸중	11(0.6)	15(0.8)	9(0.5)	11(0.6)
출혈성 뇌졸중	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)	5(0.3)
진단 불확실한 부작용	7(0.4)	3(0.2)	4(0.2)	4(0.2)
심부정맥혈전증	8(0.4)	10(0.5)	8(0.4)	1(0.1)
폐색전	5(0.3)	3(0.2)	4(0.2)	4(0.2)
망막정맥혈전증	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
혈관확장	238(12.6)	243(13.0)	222(12.0)	118(6.3)
다리경련	205(10.9)	204(10.9)	216(11.7)	155(8.2)
유방암	5(0.3)	4(0.2)	7(0.4)	8(0.4)
유방낭포/섬유낭포성 유 방질환	13(0.7)	12(0.6)	31(1.7)	18(1.0)
자궁내막암	0	2(0.1)	2(0.1)	3(0.2)
자궁비대증	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)

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

- 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

**6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)**

- 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

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

- 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

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

- 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

**6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론**

- raloxifene 투여군 2.3%, 위약 투여군 4.1% 로 raloxifene 은 위약대비 신규 척추 골절 발생위험을 유의하게 감소시킴.(p<0.05) Raloxifene 은 위약대비 신규 척추 골절 위험을 42% 감소(HR, 0.58; 95% CI, 0.38 - 0.89) 시켰으며. 상기 결과를 바탕으로 골다공증 치료약제의 주요 목표인 신규 척추 골절 발생률 개선 측면에서 비타민D(400~800IU/d)와 raloxifene(60mg qd) 병용시의 유효성을 확인가능.

**6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론**

- raloxifene 60mg qd와 비타민D(400~800IU/d)의 치료는 3년간의 치료기간 동안 내약성이 있었음.

**6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)**

- 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

**6.6. 가교자료**

- 해당사항 없음

**6.7. 임상에 대한 심사자의견**

- Raloxifene의 경우 단독 투여와 비교하였을 때 Cholecalciferol과의 병용 투여 시 AUClast 및 Cmax의 점추정치의 90% 신뢰구간은 0.80~1.25 범위내이며, Baseline-adjusted Cholecalciferol의 경우 단독 투여와 비교하였을 때 Raloxifene과의 병용 투여 시 AUClast 및 Cmax의 점추정치의 90% 신뢰구간도 0.80~1.25 범위내로 약물상호작용이 없는 것으로 판단됨
- 시험군(복합제 HCP1405) 단독투여)과 대조군(라록시펜(에비스타정)과 콜레칼시페롤(HGP1501) 병용투여)을 비교평가 시, 라록시펜의 AUClast 및 Cmax의 점추정치의 90% 신뢰구간은 0.80~1.25 범위내이며, Baseline-adjusted Cholecalciferol의 점추정치의 90% 신뢰구간도 0.80~1.25 범위내로 시험군과 대조군간 동등한 결과를 나타냄
- 제출한 임상3상 자료를 통해 라록시펜 60mg과 비타민D 800IU 병용 요법의 안전성 및 유효성이 확보되었다고 판단됨

**7. 외국의 사용현황에 관한 자료**

- 국내 개발 품목으로 해당사항 없음

**8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료**

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)			허가품목
제품명	본비바플러스정	리센플러스정	포사맥스플러스정	라본디캡슐
회사명	알보젠코리아(주)	(주)대웅제약	한국엠에스디(유)	한미약품(주)
허가일	2013.07.08	2010.06.23	2005.10.27	2017.03.31
합량	이 약 1정(650 mg)중	1정 (223.2 mg) 중	1정 (약 325 mg) 중	이 약 1캡슐(349.9mg) 중

	이반드론산으로 150mg, 비타민D로서 24,000IU	리센드론산나트륨으로 35mg, 콜레칼시페롤로 5,600IU	알렌드론산으로 70mg, 비타민D3로서 2,800IU	라록시펜으로서 55.71mg, 비타민D로서 800IU
<b>성상</b>	흰색 내지 거의 흰색의 장방형 필름코팅정	얇은 주황색의 타원형 필름코팅정제	흰색 내지 회백색의 타원형 정제	흰색의 원형 필름코팅정제 2정 및 연한 파란색의 원형 필름코팅정제 1정을 함유하는 상,하부 연한 노란색의 불투명한 경질캡슐제
<b>효능효과</b>	폐경 후 여성의 골다공증 치료	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료	폐경후 여성의 골다공증 치료, 남성의 골다공증 치료	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방