

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

년 월 일

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	20100077401 (2010.7.22.)
③ 제 품 명	비잔정(디에노게스트)	④ 분류번호	수입, 전문, 247 (난포호르몬제 및 황체호르몬제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(135.000mg) 중 미분화디에노게스트 (별규) 2.000mg		
⑥ 성 상	흰색~회색을 띤 흰색의 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	자궁내막증의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>복용 중지 기간 없이 1일 1정 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에 약간의 물과 함께 복용하며 식사여부와 관계없이 복용할 수 있다. 질 출혈 여부와 상관없이 연속으로 복용해야하며 복용하던 팩을 다 복용하면 중지 기간 없이 다음 팩의 복용을 시작한다.</p> <p>월경 주기 중 아무 날에나 복용을 시작할 수 있다.</p> <p>복용을 잊었거나 이 약 복용 후 3-4시간 이내에 구토 또는 설사를 한 경우 효과가 감소될 수 있다. 복용을 잊은 정제가 1 정 이상이라면 기억나는 즉시 1정을 복용하고, 다음날 종전과 같은 시간에 복용을 계속한다. 구토나 설사로 인해 흡수되지 않았다면 마찬가지로 1정을 추가로 복용한다.</p> <p>소아:이 약은 초경 이전의 소아에게는 처방되지 않는다. 청소년 (초경부터 18세)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>고령자:이 약은 고령자에게는 투여하지 않는다.</p> <p>간장애 환자:이 약은 현재 중증의 간질환이 있거나 그 병력이 있는 환자에</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사 제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사 의뢰서만 접수시

	<p>계는 금기이다.</p> <p>신장애 환자:신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 60개월
⑩ 기원 및 개발경위	프로게스테론 계열 약물
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> • 영국, 독일, 프랑스 등 유럽 22개국
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약
⑭ 검토결과	시정적합 (효능효과, 용법용량, 사용상주의사항 시정)

[붙임] 시정사항

효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

자궁내막증

□ 용법·용량

복용 중지 기간 없이 1일 1정 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에 약간의 물과 함께 복용하며 식사여부와 관계없이 복용할 수 있다. 질 출혈 여부와 상관없이 연속으로 복용해야 하며 복용하던 팩을 다 복용하면 중지 기간 없이 다음 팩의 복용을 시작한다. 자궁내막증 환자에서 15개월을 초과하는 기간동안 치료한 경험은 없다. 월경 주기 중 아무 날에나 복용을 시작할 수 있다.

복용을 잊었거나 이 약 복용 후 3-4시간 이내에 구토 또는 설사를 한 경우 효과가 감소될 수 있다. 복용을 잊은 정제가 1 정 이상이라면 기억나는 즉시 1정을 복용하고, 다음날 종전과 같은 시간에 복용을 계속한다. 구토나 설사로 인해 흡수되지 않았다면 마찬가지로 1정을 추가로 복용한다.

소아 : 이 약은 초경 이전의 소아에게는 처방되지 않는다. 청소년 (초경부터 18세)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령자 : 이 약은 고령자에게는 투여하지 않는다.

간장애 환자 : 이 약은 현재 중증의 간질환이 있거나 그 병력이 있는 환자에게는 금기이다

신장애 환자 : 신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 임신했거나 임신이 의심되는 환자

2) 정맥혈전색전증 환자

3) 동맥성 질환 또는 심혈관 질환 환자 (예, 심근경색, 뇌혈관 질환, 허혈성 심장 질환) 또는 그 병력이 있는 환자

4) 혈관 병변을 수반한 당뇨병 환자

5) 간 기능 수치가 정상으로 회복되지 않은 중증의 간질환자 혹은 그러한 병력이 있는 환자

6) 간종양 환자 또는 그 병력이 있는 환자 (양성 또는 악성)

7) 성호르몬 의존성 악성 종양 환자 또는 의심이 되는 환자

8) 진단되지 않은 질출혈 환자

9) 주성분 또는 이 약의 부형제에 과민증이 있는 환자

10) 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심각한 자궁 출혈 환자 : 이 약을 복용한 대부분의 환자들에서 월경 출혈 양상이 변화하였다. 자궁선근증 또는 자궁평활근증과 같은 질환을 가진 여성에서 이 약의 투여로 자궁출혈이 악화될 수 있다. 출혈이 심하고 시간이 지나도 계속된다면 빈혈이 될 수도 있다(일부 심각한 경우). 빈혈이 발생한 경우 이 약의 복용 중지에 대해 고려해야 한다.

2) 순환기 장애 환자

역학 연구 자료에 따르면 프로게스틴 단일제와 심근 경색 혹은 뇌혈전색전증의 증가된 위험성과의 연관성에 대한 근거는 거의 없다고 알려져 있다. 심혈관 및 뇌질환의 위험성은 이보다 높은 나이, 고혈압, 흡연과 관련되어 있다. 고혈압 여성 환자에서 프로게스틴 단일제에 의해 뇌졸중의 위험성이 다소 증가될 수 있다.

통계적으로 유의하지는 않으나, 일부연구에서 프로게스틴 단일제의 사용과 관련된 정맥 혈전색전증(심부 정맥 혈전증, 폐색전증)의 증가된 위험성이 보고되었다. 정맥 혈전색전증(VTE)에 대해 일반적으로 알려진 위험 인자는 개인 또는 가족력 (형제 자매 또는 부모 중 비교적 어린 나이에 병력이 있었던 환자), 나이, 비만, 장기간 활동하지 않는 상태, 대수술 또는 주요 외상 등이다. 장기간 활동하지 않는 경우(4주 이상의 선택적 수술) 이 약의 복용을 중단하는 것이 적절하며 완전히 움직이기 시작하여 적어도 2주 후에 투약을 다시 시작한다. 출산 이후 혈전색전증의 증가된 위험성에 대해 반드시 고려해야 한다. 동맥 또는 정맥성 혈전증의 증상이 나타나거나 혹은 의심될 경우 투여를 중단해야 한다.

3) 암 환자

54개의 역학 연구를 분석한 결과 현재 먹는 피임약 (주로 에스트로겐-프로게스틴 제제)을 복용하는 여성이 복용하지 않는 여성에 비해 유방암을 진단받을 상대적 위험성(RR = 1.24)이 약간 증가한 것으로 보고되었다. 증가된 위험성은 경구용 복합 피임제의 복용을 중단한 후 10년 동안 점차적으로 감소하였다. 유방암은 40세 미만의 여성에서는 드물기 때문에, 전체적인 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때, 현재 또는 최근에 경구용 피임제를 복용한 여성에게서 유방암으로 진단된 숫자는 작다. 프로게스틴 단일제 복용자 중 유방암으로 진단되는 위험성은 경구용 복합 피임제에서 유방암으로 진단되는 정도와 유사할 것이다. 그러나 프로게스틴 단일제 복용자에서 유방암으로 진단되는 위험성에 대한 근거는 훨씬 적은 수의 사용자들로부터 얻어진 것이므로 경구용 복합 피임제에서 보다 결정적이지는 않다. 이들 연구에서 인과관계에 대한 근거는 제시하지 않았다. 증가된 위험성은 경구용 피임제 사용자들에서 유방암의 조기진단 때문이거나 경구용 피임제의 영향에 의한 것 혹은 둘 다에 의한 것일 수 있다. 경구용 피임제를 복용중인 환자에서 진단된 유방암은 경구용 피임제의 복용 경험이 없는 환자에게서 진단된 암보다 임상적으로 덜 진행된 경향이 있다. 이 약에 함유된 것과 같은 호르몬 복용자에서 양성 간종양이 드물게, 악성 간종양이 더욱 드물게 보고된 바 있다. 개별 사례에서 이 종양으로 인해 생명을 위협하는 복부내 출혈이 발생하였다.이 약을 복용하고 있는 여성에게서 심각한 상복부 통증, 간 비대 또는 복부내 출혈의 증상이 나타나는 경우, 감별진단시 간종양을 고려해야한다.

4) 골다공증 환자 : 이 약을 투여하는 동안 내인성 에스트로젠 레벨이 중등도로 감소될 수 있으므로, 골다공증 위험이 있는 환자에서 이약 투여 시작전 위험성 및 유익성에 대한 평가를 실시하여야 한다.

5) 우울증 병력이 있는 환자 : 우울증 병력이 있는 환자의 경우 주의깊게 관찰되어야 하며,

우울증 정도가 심각한 수준으로 재발하는 경우 이 약을 중단한다.

6) 당뇨 환자 : 이 약은 말초 인슐린 저항성과 포도당 내성에 약간 영향을 미칠 수 있다. 당뇨 환자로 특히 임신성 당뇨의 병력이 있을 경우, 이 약을 투여하는 동안 주의깊은 관찰이 필요하다.

7) 피임 목적으로 프로게스틴 단일제를 복용하는 환자에게서 발생한 임신은 경구용 복합 피임제를 복용하는 여성의 경우 보다 자궁외 임신일 가능성이 있다. 따라서 자궁외 임신의 병력이 있거나 난관 기능에 장애가 있는 여성은 이익 및 위험성을 주의깊게 평가한 후 이 약의 복용 여부를 결정해야 한다.

3. 이상반응

- 1) 이상반응은 이 약 투여 첫 1달 동안 더 빈번하였으며 투여가 계속되면서 감소하였다. 이 약을 복용하는 동안 다음과 같은 부작용이 보고되었다: 이 약의 투여시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통 (9.0%), 유방 불편감(5.4%), 우울한 기분(5.1%), 여드름(5.1%)이었다.
- 2) 이 약의 투여로 인한 약물이상반응의 빈도를 아래 표에 요약하였다. 기관 내에서는 높은 빈도부터 기재하였다. 빈도는 흔한($\geq 1/100$ - $< 1/10$) 때때로($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)로 분류하였다. 빈도는 환자 332명(100%)이 포함된 4건의 임상시험의 통합 자료를 근거로 한 것이다.

기관	흔한	때때로
혈액 및 림프계 장애		빈혈
대사 및 영양 장애	체중 증가	체중 감소 식욕 증가
정신계 장애	우울한 기분 수면 장애 신경과민 리비도 감소 기분 변화	불안 우울 기분 변동
신경계 장애	두통 편두통	자율신경계불균형 주의 방해
눈 장애		눈 건조
귀 및 미로기관 장애		이명
심장 장애		비특이적 순환계 장애 심계항진
혈관 장애		저혈압
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란
위장관 장애	구역, 복통, 고창, 복부 팽만, 구토	설사, 변비, 복부 불편감, 위장관 염증, 치은염
피부 및 피하조직 장애	여드름 탈모	피부 건조, 다한증, 소양증, 다모증, 손(발)톱 파손, 비듬, 피부염, 비정상적 모발 성장, 광과민 반응, 색소 장애
근골격 및 결합 조직 장애	등 통증	뼈 통증, 근육 경련, 사지 통증, 사지 무거움

신장 및 비뇨 장애		요로 감염
생식계 및 유방 장애	유방 불편감, 난소 낭종, 안면 홍조, 정상출혈 포함한 자궁/질 출혈	질칸디다증, 외음질 건조, 생식기 분비물, 골반 통증, 위축성 외음질염, 유방 종괴, 섬유낭포성 유방 질환, 유방 경화
전신 장애 및 투여부위 이상	무력한 상태 자극 과민	부종

- 3) 이 약을 투여받고 있는 환자의 대부분에서 월경 출혈 경향의 변화가 나타났다. 이약을 90 일 동안 치료시 나타난 출혈 경향은 다음과 같다. (290명) : 무월경(1.7%), 드문 출혈(27.2%), 빈번한 출혈(13.4%), 불규칙 출혈(35.2%), 지속된 출혈(38.3%), 정상 출혈 및 기타 (19.7%).
- 4) 다음과 같은 출혈 양상이 관찰되었다: 무월경, 드문 출혈, 빈번한 출혈, 불규칙 출혈, 지속된 출혈, 정상 출혈

4. 일반적 주의

- 1) 투여를 시작하기 전에, 임신인 경우는 제외되어야 한다 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참고). 이 약을 투여하는 동안 피임이 필요하다면 비호르몬적 피임법(예: 장벽 피임법)을 사용하는 것이 권장된다.
- 2) 이 약은 일반적으로 정상 혈압인 여성의 혈압에 영향을 미치지 않았다. 그러나 이 약을 복용하는 동안 지속적으로 임상적으로 유의한 고혈압이 발생한다면, 이 약의 치료를 중단하고 고혈압을 치료하는 것이 바람직하다.
- 3) 임신 중 혹은 이전에 성스테로이드 투여로 인해 처음 발생했던 담즙성 황달 또는 소양증이 재발하였다면 이 약의 투여 중단이 필요하다.
- 4) 갈색반(Chloasma)이 간혹 발생할 수 있으며 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성의 경우 그러하다. 갈색반의 경향이 있는 여성은 이 약을 복용하는 동안 태양광 또는 자외선을 피하도록 한다.
- 5) 이 약을 복용하는 동안 지속적 난포(기능성 난소 낭종)가 발생할 수 있다. 대부분은 증상 없이 사라지지만 일부는 골반 통증을 일으킬 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

① 효소 유도제 또는 저해제 (CYP3A4) : 디에노게스트를 포함한 프로게스틴은 주로 장내 점막 및 간의 사이토크롬 P450 3A4 계를 통해 대사된다. 따라서 CYP3A4 의 유도제 또는 저해제는 프로게스틴 약물 대사에 영향을 미칠 수 있다. 효소 유도에 의한 성호르몬의 클리어런스 증가로 인해 이 약의 효과가 감소될 수 있으며 이는 부작용을 증가시킬 수 있다(예, 자궁 출혈 추이의 변화). 효소 저해에 의한 성호르몬의 클리어런스 감소는 디에노게스트의 노출을 증가시켜 부작용을 일으킬 수 있다.

② 효소 유도 약물 : 간마이크로솜 효소(예, 사이토크롬 P450 효소)를 유도하여 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 다음 약물과 상호작용을 일으킬 수 있다. 예, 페니토인, 바르비탈, 프리미돈, 카바마제핀, 리팜피신 그리고 가능성 있는 약물: 옥스카바제핀, 토피라메이트, 펠

바메이트, 그리세오폴빈, 네비라핀, St. Johns's wort (Hypericum perforatum) 함유 약물. 일반적으로 최대 효소 유도가 2-3주 동안 나타나지는 않지만 투여 중지 후 적어도 4주간 지속될 수도 있다.

③ 효소 저해 약물 : 아졸 항진균제와 같이 알려진 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸), 시메티딘, 베라파밀, 마크로라이드 항생제(예, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 록시스로마이신), 딜티아젠클, 단백질효소 저해제(예: 리토나비어, 세퀴나비어, 인디나비어, 넬피나비어), 항우울제(예, 네파조돈, 플루복사민, 플루옥세틴)는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가시켜 부작용을 일으킬 수 있다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 : In vitro 저해 시험 결과에 따르면 디에노게스트와 다른 약물의 사이토크롬 P450 효소 매개 대사에 임상적으로 관련된 상호작용을 일으킬 것으로 보이지 않는다.

3) 표준 고지방식은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 디에노게스트를 임신부에게 투여한 자료는 제한적이다. 동물 시험 및 임신 기간 동안 디에노게스트에 노출된 여성으로부터 얻어진 자료에서 임신, 배/태자 발달, 출생 및 출생 후 발달에 대한 특별한 위험이 나타나지 않았다. 그러나 임신 중에는 자궁내막증을 치료할 필요가 없으므로 임부에게는 투여하지 않는다.

2) 수유 중 이 약의 투여는 권고되지 않는다. 물리화학적 특성 및 동물 시험 결과에 따르면 디에노게스트는 유즙으로 분비된다. 수유와 환자 치료의 유익성을 고려하여 수유 또는 이 약의 복용 중지 여부를 결정한다.

3) 이 약을 투여하는 대다수의 환자에서 배란이 억제되는 것이 일부 관찰되었으나, 이 약은 피임 효능에 대해서는 연구되지 않았다. 피임을 할 경우 비호르몬적 방법을 사용해야 한다. 이 약의 투여를 중단한 후 2개월 이내에 월경 주기가 정상으로 되돌아왔다.

7. 임상검사치에의 영향

프로게스틴의 복용으로 인해 일부 실험실 검사(간, 갑상선, 부신 및 신장기능, 혈중 단백질; 글로불린과 결합하는 코르티코스테로이드 측정, 지질/지질단백 분율), 탄수화물의 대사정도, 혈액 응집정도 측정 결과에 영향을 미칠 수 있다.

8. 과량투여시의 처치

급성 독성 시험 결과 실수에 의해 1일 투여 용량의 수 배를 투여한 경우에도 급성 이상 반응의 위험성은 없었다. 해독제는 없다. 주성분인 디에노게스트 1일 용량 20-30mg을 24주간 투여시 내약성이 있는 것으로 관찰되었다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다. 끝.

- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 항원성 시험자료
- 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
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 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>

[심사자 종합적 검토의견]

- 비잔정은 디에노게스트 2mg을 주성분으로 함유한 경구용 제제로서, 호르몬 의존성 질환인 자궁내막증의 주요 증상인 골반 통증 등에 안전성 유효성을 입증함. 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 디에노게스트는 19-nortestosterone 유도체로, 안드로겐성 활성을 나타내지 않으며 오히려 시프로테론아세테이트염 (cyproterone acetate) 의 약 1/3 수준의 항안드로겐성 활성을 나타내는 최초의 nortestosterone 유도체
- 네델란드 (2009.12.21.최초허가) 이후 유럽 22개국 허가 (영국, 독일, 프랑스 등 2010년 허가)

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 60개월 장기보존시험자료, 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회 및 반복 (최대 52주) 투여 독성시험자료 제출함. 유전독성 시험자료로 복귀돌연변이시험, 체외염색체시험, 소핵시험 자료를 제출하였으며, 모두 음성으로 나타남. 생식발생독성 시험자료로 토끼에서의 배태자 발생시험자료, 랫드에서의 수태능/초기배 발생시험, 랫드에서의 출생전후 발생시험자료 제출함. 마우스와 랫드에서의 104주 발암성 시험자료, 기타독성시험자료로 항원성 시험자료 제출함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 호르몬 수용체에 대한 친화 정도 시험
- 황체호르몬 활성 및 항황체호르몬 활성 정도 시험
- 항성선자극호르몬 활성정도 시험
- 안드로겐 작용 정도 시험
- 에스트로겐 및 항에스트로겐 작용 정도 시험
- 자궁내막증에 대한 효과에 대한 시험

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계 안전성 약리시험
- 호흡기계, 소화기계 안전성약리시험
- 심혈관계 안전성 약리시험

- 자율신경계 및 평활근 안전성 약리시험
- 일반 행동 및 기타 체성 신경계에 대한 시험

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 흡수 : 마우스, 랫드, 원숭이에서의 단일, 반복 용량 시험
- 조직 분포 : 랫드의 조직분포시험, 혈장단백결합시험
- 대사 : in vitro, in vivo 대사 시험
- 배설 : 뇨, 변, 담즙, 유즙 배설

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능 · 효과 : 자궁내막증의 치료
- 신청 용법 · 용량 : 1일1정 (상기 신청사항 참조)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 건강한 남성 피험자에서 DNG 2mg 정제와 DNG 2mg 미결정 현탁액의 생체이용율을 비교하고 DNG 정제의 생체이용율에 대한 음식의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 3-way 교차시험
- 남성 피험자에서 디에노게스트의 절대 생체이용율 시험
- 사람에서 STS 557의 약동학 평가
- 여성에서의 STS 557의 대사
- 건강한 여성 자원자를 대상, 디에노게스트 1, 2, 4, 8mg을 투여하여 약동학 시험
- 건강한 젊은 여성을 대상으로 디에노게스트 2mg 최종 제제를 단회 및 반복(14일) 약동학 시험
- MJR-35를 건강한 성인 여성에게 단회 투여 후 혈장 농도 및 소변 배설 양상을 확인하기 위한 1상 임상시험
- 건강한 폐경 후 여성에게 단회 투여 후 단일 성분으로 투여한 DNG의 DNG와 EV 복합제와 비교한 생물학적 동등성 시험
- 건강한 폐경 후 여성 지원자에서 SH T00658M(2mg estradiol valerate 및 3mg dienogest)의 정상 상태 약동학에 대해 5일간 경구 투여한 리팜피신 600mg/day 이 미치는 영향을 평가하기 위한 1개군, 공개, 비무작위배정 시험
- 건강한 폐경 후 여성에서 SH T00658M(2mg estradiol valerate 및 3mg dienogest)의 정상 상태 약동학에 미치는 케토코나졸 및 에리스로마이신의 영향을 평가하기 위한 공개, 2개군, 1-순서, 1-way 교차 시험
- 니페디핀의 소실에 대한 Certostat 30(Valette) 및 Minisiston의 영향 및 에티닐에스트라디올의 축적에 대한 이 두 가지 약물에 함유된 프로게스틴인 디에노게스트와 레보노르게스트렐의 영향에 대한 시험
- 프로게스테론인 STS 557 vs. 레보노르게스트렐의 항성선자극 호르몬 효과와 변형 용량에 대한 임상 II상 시험
- 프로게스틴인 디에노게스트의 (자궁내막) 변형 농도를 측정하기 위한 공개, 무작위배정 임상시험
- 디에노게스트의 배란 억제 용량을 결정하기 위한 제 2상 임상 시험

- 디에노게스트 및 디에노게스트/에티닐에스트라디올 복합제(Valette) 투여시 성선자극 호르몬 분비의 박동적 양상
- 건강한 폐경 후 여성을 대상으로 위약 및 공개 양성 대조군으로 400mg 목시플록사신 단회 투여와 비교하여 SH T 00658M(3mg dienogest + 2mg estradiol valerate) 및 치료 용량보다 높은 용량인 디에노게스트 10mg을 4일간 매일 경구 투여 후 12-lead ECG에서의 QT/QTc 연장 효과를 연구하기 위한 이중 맹검, 이중 위약, 위약 대조, 4-way, 교차 시험
- 건강한 젊은 여성 16명에 대해 경구용 디에노게스트(BAY86-5258) 2 mg 정제의 단회 및 반복 (14일) 투여 시 약동학적 특성을 규명하기 위한 단일 기관, 라벨 공개, 단일군 시험
- 디에노게스트와 류프로렐린 아세테이트의 자궁내막소작술 전치료제로서의 유효성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정 2상 시험
- 12주간 자궁내막증 치료를 위해 디에노게스트 2mg정을 매일 경구투여시 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 평행군 시험
- 중상적 자궁내막증의 치료를 위해 24주간 디에노게스트 2mg을 경구로 매일 투여시와 류프로렐린 아세테이트 3.75mg을 4주마다 근육내투여시 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 공개, 조절, 무작위배정, 평행군 시험
- I, II, III 단계의 자궁내막증의 치료에 dienogest의 사용에 대한 시험
- 자궁내막증을 디에노게스트(2mg)로 치료하는 것에 대한 노르에티스테론아세테이트(10mg)와의 공개 비교 시험
- 자궁내막증을 환자 52명의 2개 평행군에 대해 디에노게스트(2mg 1일 2회)와 Decapeptyl 3.75(4주마다 1회씩 근육주사)를 각각 16주간 투여한 후 수술적 복강경 검사를 시행하여 유효성을 비교한 다기관, 공개, 무작위, 대조 임상 실험
- 디에노게스트는 자궁내막증 관련 통증 증상의 완화에 비강으로 투여하는 부세렐린아세테이트와 동등하게 효과적이다 - 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 통제시험
- 52주간 자궁내막증 치료를 위해 디에노게스트 2mg 정을 매일 복용하였을 때 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 다기관, 공개, 단일군 시험 (A32473의 추적 조사 시험)
- 디에노게스트(2mg)를 이용한 자궁내막증 치료의 제 2상 임상 시험
- 자궁내막증 치료에 있어서 디에노게스트 1일 20mg 투여의 유효성을 입증하기 위한 파일럿 시험
- 1mg 디에노게스트 단일 용량을 투여한 후 48시간의 약효세척 기간 후 1일 2회 12시간 간격으로 6일간반복 투여한(각각1mg를 함유한 디에노게스트 정) 12명의 건강한 여성 지원자에서 디에노게스트의 약동학적 파라미터를 확인하기 위한 공개 시험
- 52주간 자궁내막증 치료를 위해 매일 2mg의 디에노게스트 정(SH T00660AA)를 투여한 후 환자 하위군의 6개월간 관찰 시험(시험 307059의 투여 기간)

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과에 근거하여, 적절한 효능효과 및 사용상주의사항에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.
 - 1) 효능효과 : 자궁내막증
 - 2) 용법용량 : 치료기간 명시
 - 3) 사용상주의사항 : 첨가제 '유당'에 대한 투여금기 추가, 자궁출혈 환자, 골다공증 환자 등 신중투여여 추가, 이상반응, 임부 및 수유부에 대한 투여, 임상검사치에의 영향 등

시정함.

6.2. 가교자료

6.2.1. 한국인이 참여한 임상시험

- 건강한 한국인 여성 자원자를 대상으로 비잔정 2mg을 단회 경구투여 후, 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 임상시험

6.2.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.3. 검토의견

: 가교시험으로 국내 한국인을 대상으로 한 약동학 시험을 실시하였으며, 이를 분석하여 가교자료를 제출함. 한국인과 외국인간의 약동학 결과 비교시 한국인에서 용량조정 없이 적용 가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

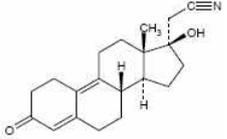
- 독일 CPP : 2010.1.26.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프리모루트엔정(노르에치스테론)

<별지2>

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	바이엘코리아(주)	제 품 명	비잔정(디에노게스트)													
성분명	디에노게스트(미분화)	제 형	나정													
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	247													
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>															
제출자료	구분 \ 제출자료	자 료 번 호														
		2														
		가							나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
	신약															
자료범위	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
제출여부	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
비고																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	미분화디에노게스트	Dieogest	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂													
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액															
제제 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 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															
	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															
종합 검토의견	시정적합															

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등