

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011년 11월 일

담당자	연구관	과 장

종류1: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20110012155(2011.01.31)
③ 제 품 명	비비안트정20밀리그램(바제독시펜 아 세테이트)	④ 분류번호	399, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(414mg) 중 바제독시펜아세테이트(별규) 22.6 mg (바제독시펜으로서 20.0mg)		
⑥ 성 상	흰색 ~ 회백색의 캡슐 모양의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방		
⑧ 신청용법·용량	1일 1회 1정을 복용한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25 °C 이하에서 보관, 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	골다공증 치료제 신약		
⑪ 약리작용기전	선택적 에스트로겐 수용체 조절제 Seletive Estrogen Reseptor Modulators(SERMs)		
⑫ 국내외 사용현황	- EMA (centralized Procedure): 2009.04.17 허가 - 일본: 2010.07.23 허가		
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약		
⑭ 검토결과	시정적합		
<참고사항>			

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

<붙임 1> 시정사항

1. 저장방법, 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 다음과 같이 수정하였음.

□ 저장방법

기밀용기, 1-25 °C에서 보관, 재조일로부터 24개월

□ 효능효과

폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

단, 이 약은 척추골절의 발생은 감소시켰으나, 비척추성골절에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

□ 용법용량

1일 1회 1정(바제독시펜으로서 20mg)을 식사와 관계없이 복용한다.

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용하여야 한다.

신장장애 환자:

이 약은 중증의 신장장애 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신중하게 투여해야 한다. 경증 또는 중등도의 신장장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자:

이 약은 간장애 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험성을 증가시킨다. 정맥 혈전색전증은 치료 첫 해에 가장 높게 보고되었다. 다른 정맥혈전색전 사건도 나타날 수 있다. 따라서 이 약은 정맥혈전색전 사건의 위험이 높은 여성에게는 권장되지 않는다. 임상시험에서 정맥혈전색전증(VTE)과 연관된 위험 요인은 다음과 같았다; 노령, 비만, 움직일 수 없는 상태, 수술, 주요 외상 및 악성 종양. 이 약의 치료와 관계없이 움직일 수 없는 상태는 정맥혈전색전 사건의 위험성을 증가시키므로, 움직일 수 없는 상태(예, 수술 후 회복기, 침상 안정기의 연장)의 연장이 시작되기 전에 이 약을 중단하여야 하며, 환자가 완전히 움직일 수 있을 때 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다. 또한 이 약을 복용 중인 여성은 장기간 여행 중 정기적으로 몸을 움직이도록 해야 한다.
- 2) 이 약은 오직 폐경 후 여성에게만 투여할 수 있다. 이 약은 폐경 전 여성에서 연구되지 않았고 안전성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.
- 3) 이 약이 자궁 내막 증식을 유발한다는 증거는 없다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁 출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다.
- 4) 유방암 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다. 조기 또는 진행성 유방암 치료에 사용되는 약물과의 병용 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 유방암 예방이나 치료 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
- 2) 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증 등)이 있거나 그 병력이 있는 환자
- 3) 임부 및 임신 가능성이 있는 가임기 여성

- 4) 수유부
- 5) 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
- 6) 자궁내막암의 증상이나 징후가 있는 환자(이러한 환자에서의 안전성에 대해 적절히 연구되지 않았다.)
- 7) 이 약은 유당을 함유하고 있다. 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애 등의 희귀한 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고중성지방혈증 환자(이 약은 중성지방 300mg/dL(3.4 mmol/L)를 초과하는 여성에서 연구되지 않았으며, 혈청 중성지방의 농도를 상승시킬 수 있다.)
- 2) 중증의 신장장애 환자
- 3) 간장애 환자 (간장애 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)이 평균 4.3배 증가하였으므로 투여가 권장되지 않는다.)

4. 이상반응

이 약의 안전성은 두 건의 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약/활성약 대조, 제3상 임상시험을 통해 평가되었다: 3년간 진행된 골다공증 치료 임상시험에서 폐경기 여성 7,492명이 평가되었고, 이 중 바제독시펜 20mg군은 1,886명, 바제독시펜 40mg군은 1,872명, 라록시펜 60mg군은 1,849명, 위약군은 1,885명이었다. 2년간 진행된 골다공증 예방 시험에서 폐경기 여성 1,583명이 평가되었고, 이 중 바제독시펜 10mg군은 321명, 바제독시펜 20mg군은 322명, 바제독시펜 40mg군은 319명, 라록시펜 60mg군은 311명, 위약군은 310명이었다.

골다공증 치료 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 14.5% 및 위약 투여군의 13.3%, 골다공증 예방 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 17.1% 위약 투여군의 15.5%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

이중눈가림, 무작위배정 임상시험에서 약물과 관련하여 가장 흔하게 나타난 이상반응은 안면홍조와 근육 경련(다리 경련 포함)이었다.

각 빈도 그룹 내에서 이상반응을 중대성(seriousness)이 감소하는 순서로 표시하였다.

매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 - < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계 질환		과민증		
신경계 질환		졸음		
안구 질환				망막정맥혈전증*
혈관 질환	안면홍조		심부정맥혈전증*, 표재성 혈전정맥염	
호흡계, 흉부, 종격동 질환			폐색전증*	
소화기계 질환		입 마름		
피부 및 피하조직 질환		두드러기		
근골격계, 연결	근육경련(다리경련)			

조직, 골격 질환	포함)			
전신 및 투여부위 이상		말초 부종		
실험실 수치 이상		혈중 중성지방 상승, 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 상승, 아스파라긴산 아미노 전이효소(AST) 상승		

* 7,492명의 평가 가능한 피험자(평균 나이=66세)를 대상으로 한 골다공증 치료 임상 시험에서, 바제독시펜 치료를 받은 여성에서 정맥혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험이 증가했다. 임상시험 기간 3년 동안의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg군에서 3.23, 위약군에서 1.72였다. 임상시험 기간 3년 동안의 상대위험도는 1.9였다. 상대위험도는 임상시험 기간 3년 동안에 걸쳐 점차 감소했다(1년=3.0, 2년=2.5, 3년=0.3). 다른 정맥혈전색전증도 나타날 수 있다.

5. 상호작용

- 30일 동안 수행된 시험에서 바제독시펜은 코르티코스테로이드결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 티록신결합글로불린(TBG) 등 호르몬결합글로불린의 농도를 상승시켰다.
- 바제독시펜은 시토크롬 P450 (CYP)을 매개로 거의 대사되지 않는다. 이 약은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 억제하지 않는다. 시험관 내 (*invitro*) 자료에 따르면, 이 약은 CYP-매개 대사를 통해서만 병용 투여되는 약제와 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 그러나 인간을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.
- 이 약과 다음의 약물과는 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다; 이부프로펜, 아토르바스타틴, 아지트로마이신, 알루미늄과 수산화 마그네슘을 함유한 제산제.
- 시험관 내(*invitro*)에서 관찰된 바제독시펜의 혈장 단백질결합의 특성에 근거할 때, 와파린, 디곡신, 디아제팜과 상호작용하지 않을 것으로 보인다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 오직 폐경후 여성에만 사용해야 한다.
- 가임기 여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 임신한 여성에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 관찰되었으며, 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 사람에서의 잠재적 위험에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자에게 알려야 하며, 이 약의 복용을 즉시 중지해야 한다.
- 이 약이 사람의 모유로 배설되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 이 약은 수유 중인 여성에게는 사용되어서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 사용되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 26명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 시험에서, 바제독시펜 20

mg 단위 투여의 약동학을 평가하였다. 평균적으로, 51-64세의 여성(n=8명)에 비해 65-74세 여성(n=8명)에서 AUC가 1.5배 증가하는 것으로 나타났으며, 75세 초과 여성(n=8명)에서는 AUC가 2.3배 증가하였다. 이러한 AUC의 증가는 연령 증가에 따른 간기능의 변화 때문일 가능성이 높다.

9. 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

운전 또는 기계사용 시 영향에 대해 수행된 시험은 없다. 그러나 임상시험에서 졸음이 이상반응으로 보고된 바 있으므로 운전과 기계사용 시 잠재적 영향에 대해 환자에게 미리 알려야 한다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여시 특별한 해독제는 없으며 증상치료를 실시한다.

11. 기타

- 1) 유전자삽입 마우스를 대상으로 한 6개월 동안의 발암성 시험에서, 암컷 마우스에 150mg/kg/일 또는 500 mg/kg/일 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/일을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 35배 및 69배 높았다.
- 2) 랫트를 대상으로 한 2년 동안의 발암성 시험에서, 암컷 랫트에 식이 농도 0.03% 및 0.1%로 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/일을 14일 동안 투여 받은 폐경기 여성에 비해 2.6배 및 6.6배 높았다.
- 3) 수컷 랫트에서 바제독시펜은 피질수질 신장석회증을 유발하였고, 자발적 만성진행성신증(CPN)을 증가시켰다. 소변 검사 수치가 병리학적 변화를 보였다. 장기간 실험의 경우, 실험한 모든 용량에서 신장 종양(선암과 암종)이 관찰되었으며, 이는 만성 신장 손상의 결과로 나타났을 가능성이 매우 높다. 2년 동안의 발암성 시험에서, 0, 0.003%, 0.01%, 0.03%, 0.1%의 비율로 음식에 함유된 바제독시펜을 경구 투여한 수컷과 암컷 랫트에서 표면적(mg/m²)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.6-23배 및 0.9-31배로 각각 노출된 것으로 나타났다. 만성진행성신증과 피질수질 신장석회증은 랫트에 국한된 신장병일 가능성이 높으므로 이러한 결과가 인간에게는 관련되지 않을 것으로 짐작된다.
- 4) 난소를 제거한 늙은 필리핀 원숭이를 대상으로 한 18개월 동안의 골 유효성 시험에서, 바제독시펜을 0, 0.2, 0.5, 1, 5, 25 mg/kg/일로 경구 투여했을 때, 표면적(mg/m²)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.2-24배 노출된 것으로 나타났다. 이 실험에서는 신세포암이 관찰되었다. 이 종양은 비인간 영장류에서 발생하는 것으로 알려진 자발적 신세포암으로 간주되며, 인간과의 관련성은 없을 것으로 여겨진다.
- 5) 토끼를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 0.5mg/kg/일(사람 노출량의 1.5배) 이상 투여시 유산 발생, 태아의 심장이상(심실중격결손) 및 골격계이상(주로 척추 및 두개골의 골화 지연, 뼈의 기형)의 증가가 나타났다. 랫트를 대상으로 한 실험에서, 모체 독성 용량인 1mg/kg/일(사람 노출량의 0.3배) 이상 투여시 태아 생존수 감소 및 태아 몸무게 감소가 나타났다. 태아의 발달 이상은 관찰되지 않았다.
- 6) 암컷 랫트를 대상으로 한 수태능 시험에서, 교배 전 및 교배기간동안 0.3-30mg/kg/일(사람 노출량의 0.03-8배)로 투여시 바제독시펜을 투여받은 모든 암컷에 발정주기와 수태능에 대하여 부정적인 영향을 미쳤다. 끝.

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 바제독시펜은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제로서, 외국 임상시험 및 가교시험을 제출하여 신약 허가 신청하였음. 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항, 저장방법을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발 경위

- 골다공증은 골량과 골조직의 조형적 악화로 특징됨. 골 재구성의 미묘한 변화는 골 교체 이상과 관

련하여 장기간에 걸쳐 상당한 정도의 골 감소를 일으킬 수 있음. 무증상의 골 감소 기간은 골 강도를 감소시킴. 골 감소가 기계적 쇠약을 야기할 정도로 충분할 때, 자발적으로 또는 최소한의 외상에 대한 결과로 골절이 발생함. 골 악화가 피험자의 삶의 질과 기대 수명에 미치는 영향과 이 질환으로 인해 발생하는 중요한 의료비는 골다공증 예방을 위한 새로운 약물을 개발하는 동기가 됨.

1.2 약리작용기전

- 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)으로 골 조직에서는 에스트로겐 효능을, 자궁내막과 유방조직에서는 길항 작용 또는 중립적 작용을 나타냄

1.3. 외국 허가 현황

- EMEA (centralized Procedure): 2009.04.17 허가.
- 스위스: 2010 허가
- 일본: 2010.07.23 허가

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

-

3. 안정성에 관한 자료

- 36개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

- 1) 마우스에서 바제독시펜에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 2) 마우스에서 바제독시펜에 대한 단회 복강내투여 독성시험
- 3) 랫드에서 바제독시펜에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 4) 랫드에서 바제독시펜에 대한 단회 복강내투여 독성시험
- 5) 랫드에서 바제독시펜에 대한 단회 정맥투여 독성시험
- 6) 원숭이에서 바제독시펜에 대한 단회 정맥투여 독성시험

나. 반복투여독성시험자료

- 1) 랫드에서 바제독시펜에 대한 1개월 반복 경구투여 독성시험
- 2) 랫드에서 바제독시펜에 대한 1개월 반복 경구투여 후 1개월 회복기를 거친 독성연구
- 3) 랫드에서 바제독시펜에 대한 6개월 반복 경구투여 독성시험
- 4) 원숭이에서 바제독시펜에 대한 1개월 반복 경구투여 독성시험
- 5) 원숭이에서 바제독시펜에 대한 1개월 반복 경구투여 후 3개월 회복기를 거친 독성연구
- 6) 원숭이에서 바제독시펜에 대한 6개월 반복 경구투여 독성시험
- 7) 원숭이에서 바제독시펜에 대한 9개월 반복 경구투여 독성시험

8) 마우스에서 바제독시펜에 대한 2주 발암성 용량 탐색 경구투여 독성시험

다. 유전독성시험자료

- 1) S. typhimurium/E. coli 에서의 박테리아 복귀 돌연변이 시험
- 2) L5178Y 마우스 림프종 세포에서의 전향 돌연변이 시험
- 3) 중국 햄스터 난소 세포에서의 염색체 이상 시험
- 4) 수컷과 암컷 CD-1 마우스에서의 마우스 소핵 분석 시험

라. 생식발생독성시험자료

- 1) 랫드에서 수태능 및 초기배발생시험
- 2) 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험
- 3) 토끼를 대상으로 한 배태자 발생시험

마. 발암성시험자료

- 1) 마우스에서 6개월간 반복 경구투여 발암성 시험
- 2) 랫드에서 2년간 반복 경구투여 발암성 시험

바. 기타독성시험자료

- 1) 마우스 및 랫드에서 항원성 시험
- 2) 기니픽에서 항원성 시험
- 3) 원숭이에서 호르몬 시험
- 4) 불순물에 대한 반복투여독성 및 유전독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 1) 에스트로젠수용체결합에 대한 친화력 시험
- 2) 각종 수용체에 대한 선택성의 검토 시험
- 3) 전달감염(Transfection) 모델을 이용한 에스트로젠 수용체 길항 및 효능작용 확인 시험
- 4) D12 세포에서의 프로게스테론 수용체 발현에 대한 에스트로젠 작용 평가 및 MCF-7 세포 증식에 대한 작용 평가 시험
- 5) 미성숙 랫드 자궁 모델을 이용한 효력 확인 시험
- 6) 난소를 절제한 성숙한 랫드에서 4-일 지질 치료 평가
- 7) 난소를 절제한 마우스에서 바제독시펜 단독 또는 17-에스트라디올이나 프로게스테론과 병용한 바제독시펜의 마우스 유선에 대한 효과
- 8) 난소를 절제한 랫드에서 중추 신경계에 대한 영향 평가
- 9) 난소를 절제한 랫드에서 6주간 골감소증 평가
- 10) 난소를 절제한 고령의 랫드에서 바제독시펜의 유효성 및 안전성 1 년 시험
- 11) 난소를 절제한 랫드에서 5개월간 골 회복에 대한 바제독시펜의 효과
- 12) 난소를 절제한 고령 원숭이에서 바제독시펜의 유효성 및 안전성 18 개월 시험

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 1) 랫드에서 중추신경계에 미치는 영향 평가
- 2) 랫드에서 호흡기계에 미치는 영향 평가
- 3) 시험관 내 hERG 채널 시험
- 4) 토끼 푸르키니에 섬유 시험
- 5) 랫드에서 원격측정법을 이용한 심혈관계 시험
- 6) 원숭이에서 원격측정법을 이용한 심혈관계 시험

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 난소를 절제한 랫드에서 바제독시펜 또는 [¹⁴C]바제독시펜 경구 및 정맥투여 후 혈중 농도
- 랫드에서 바제독시펜 또는 [¹⁴C]바제독시펜 경구 및 정맥투여 후 혈중 농도
- 개에서 바제독시펜 경구 및 정맥투여 후 혈중 농도
- 원숭이에서 [¹⁴C]바제독시펜 경구 및 정맥투여 후 혈중 농도
- 랫드에서 [¹⁴C]바제독시펜 경구투여 후 조직에 대한 방사능 분포 평가
- 임신한 랫드에서 [¹⁴C]바제독시펜 경구투여 후 조직에 대한 방사능 분포 평가
- in vitro에서 혈장 단백질에 대한 바제독시펜의 결합
- 마우스에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 투여 후 대사 평가
- 랫드에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 투여 후 대사 평가
- 원숭이에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 투여 후 대사 평가
- 폐경 후 여성에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 투여 후 대사 평가
- 랫드에서 바제독시펜 글루쿠로니드의 담즙 청소율 및 재흡수 평가
- in vitro에서 바제독시펜의 대사 평가
- 마우스에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 투여 후 배설 평가
- 랫드에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 및 정맥투여 후 배설 평가
- 원숭이에서 [¹⁴C]바제독시펜의 경구 및 정맥투여 후 배설 평가
- 랫드에서 바제독시펜 경구 투여 후 약물 대사효소 유도 여부 평가
- 간 마이크로솜에서 약물 대사효소 유도 여부 평가

5.4. 약물 상호작용 등에 관한 자료

- in vitro에서 약물상호작용

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능 · 효과 : 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
- 신청 용법 · 용량 : 1일 1회 1정을 복용한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 총 26건 (임상약리시험 19건, 2상 3건, 3상 2건, 가교 1건, 기타 1건)

시험 번호	디자인	대상환자	투여기간	피험자 수(N)	시험군(N)	대조군(N)	용법용량 (mg/회)
100-US	공개, 무작위,	건강한 폐경 후	단회	120	84	36	- 바제독시펜 캡슐

	위약대조	여성					0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120mg - 위약
101-US	공개, 무작위, 위약대조	건강한 폐경 후 여성	30일	105	84	21	- 바제독시펜 캡슐 1, 2.5, 5, 10, 20, 40,80mg - 위약 1일 1회
103-US	공개	건강한 폐경 후 여성	단회	6			-[¹⁴ C]바제독시펜 캡슐 20mg
111-EU	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	18			- 바제독시펜 정제 10mg - 바제독시펜 캡슐 5mgX2 - 바제독시펜 정맥주사 3mg
108-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	14일	23			- 바제독시펜 정제 5, 20, 20mgX2 1일 1회
129-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	30			- 바제독시펜 정제 40mg(결정다형 비율 상이하게 제조)
102-FR	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	30			- 바제독시펜 정제 40mg - 바제독시펜+고지방식이 - 바제독시펜+제산제
127-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	28			- 바제독시펜 정제 20mg - 바제독시펜+고지방식이
128-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	14일	41			- 바제독시펜 정제 20, 40mg - 바제독시펜+지방식이
106-SP	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	12			- 바제독시펜 정제 20mg - 바제독시펜+이부프로펜
126-EU	공개	건강한 폐경 후 여성	9일	31			- 바제독시펜 정제 40mg -바제독시펜+아토르바스타틴
125-EU	공개	건강한 폐경 후 여성	단회	31			- 바제독시펜 정제 40mg -바제독시펜+아지스로마이신
108-US 203-US 300-GL	population pK	건강한 폐경 후 여성	18일 84일 2년	1063			- 바제독시펜 5, 10 20 40mg
131-US	공개, 무작위, 교차, 위약/활성대조	건강한 폐경 후 여성	단회	70			- 바제독시펜 캡슐 20,120mg - 목시플록사신 - 위약
112-EU	공개	간장애를 가진 폐경 후 여성	단회	36			- 바제독시펜 정제 20mg
121-US	공개	건강한 폐경 후 여성(신장애, 연령 영향 평가)	단회	26			- 바제독시펜 정제 20mg
123-CI	이중맹검, 무작위, 위약대조	중국 건강한 폐경 후 여성	단회	60	40	20	- 바제독시펜 캡슐 5, 10, 20, 40mg - 위약
114-JA	이중맹검, 무작위, 위약대조	일본 건강한 폐경 후 여성	단회	60	48	12	- 바제독시펜 캡슐 2.5, 5, 10, 20, 40, 80mg

	조						- 위약
124-JA	이중맹검, 무작위, 위약대조	일본 건강한 폐경 후 여성	14일	36	27	9	- 바제독시펜 캡슐 20, 40, 60mg - 위약
3115A1-100-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	24			- 바제독시펜 40mg+결합형 에스트로겐 0.625mg - 바제독시펜 10mg/결합형 에스트로겐 0.625mg 바제독시펜 40mg/결합형 에스트로겐 0.625mg
3115A1-101-US	공개, 무작위, 교차	건강한 폐경 후 여성	단회	21			- 바제독시펜 40mg+결합형 에스트로겐 0.625mg - 바제독시펜 10mg/결합형 에스트로겐 0.625mg 바제독시펜 40mg/결합형 에스트로겐 0.625mg
200-BR	이중맹검, 무작위, 위약대조	건강한 폐경 후 여성	168일	351	234	58 59	- 바제독시펜 캡슐 2.5, 5, 10, 20, 30mg - 프레마린/MPA 캡슐 - 위약
204-US/CA	이중맹검, 무작위, 위약대조	건강한 비홍조 폐경 후 여성	84일	487	295	98 94	- 바제독시펜 캡슐 5, 10, 20mg - 라록시펜 60mg - 위약
205-CN	이중맹검, 무작위, 위약대조	건강한 폐경 후 여성	3개월	227	122	105	- 바제독시펜 캡슐 20, 40mg - 위약
300-GL	이중맹검, 무작위, 위약/활성대조	건강한 폐경 후 여성	2년	1583	321 322 319	311 310	- 바제독시펜 캡슐 10, 20, 40mg - 라록시펜 60mg - 위약
301-WW	이중맹검, 무작위, 위약/활성대조	건강한 폐경 후 골다공증 여성	3년	7492	1886 1872	1849 1885	- 바제독시펜 캡슐 20, 40mg - 라록시펜 60mg - 위약
			추가 2년	3146	1047 1041	1058	- 바제독시펜 캡슐 20, 40mg - 위약
207-JA	이중맹검, 무작위, 위약대조	일본 건강한 폐경 후 골다공증 여성	2년	429			- 바제독시펜 캡슐 20, 40mg - 위약
303-AP (가교)	이중맹검, 무작위, 위약대조	아시아 건강한 폐경 후 여성	6개월	487	248	239	- 바제독시펜 캡슐 20mg - 위약

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과 및 가교시험에 근거하여, 적절한 효능효과 및 용법용량에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.

1) 효능효과 :

폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

단, 이 약은 척추골절의 발생은 감소시켰으나, 비척추성골절에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

2) 용법용량 :

1일 1회 1정(바제독시펜으로서 20mg)을 식사와 관계없이 복용한다.

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용하여야 한다.

신장장애 환자:

이 약은 중증의 신장장애 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신중하게 투여해야 한다. 경증 또는 중등도의 신장장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자:

이 약은 간장애 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

3) 사용상 주의사항 : 경고, 투여금지, 신중투여, 이상반응, 임부 투여, 기타 등 시정함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA, 스위스, 일본 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에비스타정60밀리그램(라록시펜염산염), 한국릴리, 1998. 07.09 허가. 끝.