

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-04-03	접수번호	20230056519
신청구분	자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감		
신 청 인 (회사명)	현대약품(주)		
제 품 명	슬린다정4밀리그램(드로스피레논)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	드로스피레논(DMF등록번호 : XXXXXXXXXX) ※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	(흰색 활성 정제) 1정(56.75밀리그램) 중 드로스피레논 4.00밀리그램 (녹색 위약 정제) 1정(67.60밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024-08-13	
	효능·효과	피임	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 우나리 연구사, 김영주 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 김신영 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김혜린 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장

* 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

피임

○ 용법·용량

이 약은 흰색 활성 정제 24정과 녹색 위약 정제 4정으로 구성되어 있다.

이 약은 월경 시작 1일째부터 복용을 시작한다. 식사 여부와 상관없이 1일 1정을 매일 같은 시간에 복용하며, 블러스터 팩에 표시된 순서대로 정제를 복용해야 한다.

연속 28일 동안 매일 1정을 복용하며, 처음 24일 동안은 흰색 활성 정제 1정을 복용하고, 이후 4일 동안은 녹색 위약 정제 1정을 복용해야 한다.

1. 기존에 다른 피임법을 사용하지 않는 여성

1) 이 약을 투여하기 전에 배란 및 임신 가능성을 확인할 필요가 있다.

2) 복용 방법

월경 시작 1일째에 첫 번째 흰색 활성 정제를 복용한다. 처음 24일 동안 매일 같은 시간에 1일 1회 흰색 활성 정제를 복용한다. 이후 4일 동안 매일 1개의 녹색 위약 정제를 활성 정제와 동일한 시간에 복용한다. 첫 번째 28일 주기를 시작한 것과 같은 요일(즉, 마지막 정제를 복용한 다음 날)에 다음 28일 주기를 시작한다.

2. 다른 피임법을 사용하던 여성

1) 복합 경구피임제, 질링 또는 경피패취제

복합 경구피임제는 마지막 활성 정제를 복용한 다음날 이 약의 복용을 시작한다. 그러나 기존에 복용하던 피임제가 휴약기간이나 활성 성분이 없는 위약 정제를 함유하고 있는 경우, 늦어도 휴약기간이 끝난 다음 날 또는 위약 정제를 모두 복용한 다

음 날 이 약의 복용을 시작한다.

질링 또는 경피 패취제는 제거한 날에 이 약의 복용을 시작하며 늦어도 다음번 사용이 예정된 시점까지는 이 약의 복용을 시작해야 한다.

2) 주사, 임플란트, 또는 자궁내 피임제(IUS)

주사제는 다음 주사가 예정된 날 이 약의 복용을 시작하고, 임플란트와 자궁내 피임제를 제거한 날에 이 약의 복용을 시작한다.

3. 복용을 잊은 경우

1) 1개의 흰색 활성 정제의 복용을 잊은 경우

생각난 즉시 1정을 복용한다. 이로 인해 하루에 2정을 복용하게 될 수도 있다. 예정된 시간에 주기가 끝날 때까지 1일 1정을 계속 복용한다.

2) 2개 이상의 흰색 활성 정제의 복용을 잊은 경우

생각난 즉시 1정을 복용한다. 이로 인해 하루에 2정을 복용하게 될 수도 있다. 예정된 시간에 주기가 끝날 때까지 1일 1정을 계속 복용한다. 블리스터 팩에 남게 된 복용하지 않은 정제는 폐기한다.

환자가 정제를 복용하지 않은 후 7일 이내에 성관계를 갖는 경우 추가적인 비호르몬 피임법(예: 콘돔 또는 살정제)을 병행해야 한다.

3) 하나 이상의 녹색 위약 정제의 복용을 잊은 경우

복용을 잊은 날은 건너뛰고 주기가 끝날 때까지 1일 1정씩 계속 복용한다.

4. 구토나 위장장애가 있을 경우

흰색 활성 정제를 복용한 후 3~4시간 이내에 구토나 설사가 발생했다면 가능한 빨리 새로운 흰색 활성 정제(다음날 예정 분)를 복용한다. 가능하면 새로운 정제를 다음번 정제 복용 시간으로부터 12시간 이내에 복용한다.

두 번 이상 위와 같은 사례가 발생할 경우, 추가적인 비호르몬 피임법의 병행을 포함하여 3. 복용을 잊은 경우에 대한 용법을 적용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약에 함유되어 있는 드로스피레논은 고위험환자에서 고칼륨혈증 가능성을 지

닌 항미네랄코티코이드 활성을 가지고 있다. 이 약은 고칼륨혈증의 소인을 가진 환자(신기능 장애, 간기능 장애, 부신기능 장애 환자)에서는 사용되어서는 안 된다. 혈중 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물을 투여 받는 질환 또는 만성 질환을 치료하기 위해 장기치료를 받는 여성은 첫 투여 주기 동안 혈중 칼륨농도를 검사해야 한다. 혈중 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물은 ACE 억제제, 안지오텐신 II수용체 효능약, 칼륨-저장성 이뇨제, 헤파린, 알도스테론 길항제, 비스테로이드성소염진통제 등이 있다.

2) 심혈관계 위험

혈전 관련 이상반응 발생 시 이 약의 복용을 중단한다. 수술 전 최소 4주 및 수술 후 2주 동안은 이 약의 투여를 중지한다. 분만 후 수유하고 있지 않은 여성은 분만 후 4주 이내에 이 약의 복용을 시작하지 않는다. 드로스피레논을 함유한 경구피임제는 레보노르게스트렐이나 다른 프로게스틴을 함유하는 경구피임제보다 정맥혈전색전증(VTE)의 위험성이 더 큰 것으로 보인다. 경구피임제 최초 복용을 드로스피레논을 함유한 이 약으로 시작하려고 하거나 드로스피레논을 함유하지 않은 피임제에서 드로스피레논을 함유한 이 약으로 변경하려는 여성은 복용을 시작하기 전에, 개인별 정맥혈전색전증의 위험도를 감안하여 드로스피레논 함유 경구피임제의 위험성과 유익성을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 고칼륨혈증에 걸리기 쉬운 환자(예: 신장 장애, 간 장애 및 부신 기능 부전)
- 2) 혈전성 또는 혈전색전성 반응이 나타난 환자
- 3) 간기능 수치가 정상으로 회복되지 않는 중증의 간기능 장애 환자
- 4) C형 간염 직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral, DAA) 투여 환자(6. 상호작용 참조)
- 5) 중등도 및 중증 신기능 장애 환자 또는 급성 신부전 환자
- 6) 부신기능 장애 환자
- 7) 자궁경부암 또는 프로게스틴 민감성 암의 질환의 병력이 있거나, 현재 질환을 앓고 있는 환자
- 8) 간종양환자(양성 또는 악성) 또는 그 병력이 있는 환자
- 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 10) 이전에 이 약 사용으로 인한 임신 담즙성 황달 또는 황달

- 11) 이 약 성분에 과민증 환자
- 12) 진단되지 않은 질 출혈 환자
- 13) 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) 정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환<혈전성 동맥정맥염, 혈전색전증, 심(深)정맥성혈전증 환자, 폐색전증 또는 그 병력이 있는 환자(혈전형성 경향이 증가될 수 있다) 및 혈전성 판막질환자, 혈전성 심박동이상 질환자> 환자 또는 그 병력이 있는 환자, 선천성 또는 후천성 혈전성향증(thrombophilias) 환자
- 2) 뇌혈관 또는 관상동맥질환(특히 심근경색) 환자
- 3) 혈전증의 전구증상이 있거나 병력이 있는 환자(예, 일과성 허혈 발작, 협심증)
- 4) 정맥 또는 동맥 혈전증의 위험이 높은 환자(5.일반적주의 참조)
- 5) 선천성 혹은 후천성 정맥 또는 동맥 혈전증 경향(소인)이 있는 환자(예: 진통해열제 내성, 안티트롬빈 III 결핍, 프로테인 C 결핍, 프로테인 S 결핍, 호모시스테인과다혈증, 항인지질 항체(항카르디올리핀항체, 루푸스항응고제))
- 6) 중증 고혈압 환자
- 7) 혈관변성을 수반하는 중증 고지혈증, 중증 고혈압 등의 중증 대사장애 환자
- 8) 췌장염이나 심한 과트리글리세리드혈증과 관련된 병력을 가진 환자
- 9) 국소성 신경학적 증상을 수반하는 두통 환자
- 10) 선천성 또는 후천성 과응고병증(hypercoagulopathies) 환자
- 11) 35세 이상 흡연자
- 12) 40세 이상의 여성(일반적으로 혈전증 등의 심혈관계 장애가 발생하기 쉬운 나이다)
- 13) 간질 환자
- 14) 유방암의 가족력이 있는 환자
- 15) 우울증 및 그 병력이 있는 환자
- 16) 심 · 신부전 환자
- 17) 비전형적 과다증식된 유선병증 환자
- 18) 유방결절의 병력이 있는 환자

- 19) 고지혈증의 가족력이 있는 환자
- 20) 담낭질환 및 담석증의 병력이 있는 환자
- 21) 자궁내막증 환자
- 22) 천식 또는 기미 환자
- 23) 말초혈액순환장애 환자
- 24) 두빈-존슨 증후군 및 로터증후군 환자
- 25) 황달, 담즙울체, 간염(바이러스성 및 비바이러스성) 및 간종양 병력이 있는 환자
- 26) 임신 중 지속적인 가려움, 임신포진, 유천포창(類天疱瘡) 또는 이경화증의 병력이 있는 환자
- 27) CYP3A4 억제제를 장기간 복용 등 고칼륨혈증 위험이 높은 여성
- 28) 당뇨병 환자
- 29) 수유부

4. 이상반응

1) 이 약에서 보고된 이상반응

다음의 이상반응은 이 약을 장기 투여한 4건의 3상 임상시험에서 관찰되었다. 이 약의 평균 노출 기간은 197일에서 328일 사이였으며, 동 임상시험에 참여한 시험대상자의 평균 연령은 28세였고, 평균 BMI는 25kg/m²였으며, 백인 83%, 흑인 14%, 아시아인 1%, 기타 2%로 구성되었다.

동 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 여드름(3.8%), 부정출혈(2.9%), 두통(2.7%), 유방통(2.2%)이었다.

표 1. 이 약을 투여받은 시험대상자의 1% 이상에서 발생한 약물이상반응

약물이상반응	이 약을 투여받은 시험대상자 수(%) (N=2,598)
전체	627(24.1)
여드름	98(3.8%)
부정출혈	72(2.8%)
두통	71(2.7%)
유방통증	57(2.2%)
체중증가	50(1.9%)
월경통	49(1.9%)
메스꺼움	47(1.8%)
질 출혈	45(1.7%)
성욕 감소	33(1.3%)
유방 압통	31(1.2%)
월경 불순	30(1.2%)

2) 복합 경구피임제에서 보고된 이상반응

(1) 복합 경구피임제와 관련 있을 것으로 추정되는 빈도가 매우 낮거나 증상 발현이 늦은 이상반응은 아래와 같다 ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', '5. 일반적 주의' 항 참고):

① 종양

- 경구피임제 사용 시 유방암의 진단 빈도수가 약간 증가한다. 유방암은 40세 이하의 여성에게서는 드물기 때문에, 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때, 초과 정도는 작다. 복합 경구피임제 사용과 종양의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

- 간종양 (양성 및 악성)

② 기타

- 결절 홍반

- 고중성지방혈증 여성에게 복합경구피임제 사용 시 췌장염의 위험 증가

- 고혈압

- 복합 경구피임제 사용 시 다음 질병의 발생 및 악화는 확실하지 않다 : 담즙정체로 인한 황달 및 가려움증;담석형성;포르피린증;전신홍반성루푸스;용혈성요독증후군;시토크롬무도병;임신성포진;이경화증으로 인한 청력소실

- 유전성 및 후천성 혈관부종이 있는 여성에게 외인성 에스트로젠은 혈관부종을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

- 간기능 장애

- 당내성 변화 또는 말초 인슐린 저항성에의 영향

- 크론병, 궤양성 대장염

- 기미

- 과민성 (발진, 두드러기 포함)

③ 상호작용

다른 약물 (효소 유도제)과 경구피임제와의 상호작용으로 인하여 파탄 출혈 및/또는 피임 실패가 야기될 수 있다 (6. 상호작용 항 참고).

(2) 그 외 다음의 이상반응(중증 이상반응을 포함)이 복합 경구피임제를 복용하는 여성에게서 보고되었으며, 자세한 사항은 일반적 주의항을 참고한다.

① 심혈관계 : 혈전성 정맥염, 혈전증 및 동맥성 혈전색전증, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌혈전증, 심근경색, 폐색전증, 혈압상승, 고혈압, 정맥류 악화, 일시적 허혈 발작

② 비뇨생식기계 : 월경외출혈(점상출혈, 파괴성출혈), 월경량 변화 및 무월경, 질분비물변화, 자궁근종 크기의 증가, 자궁경부미란, 질칸디다증, 질염, 월경전증후군, 용

혈성 요독증후군, 월경곤란, 자궁경부암

③ 유방 : 유방긴장감 및 확대, 유루증, 양성유선병증

④ 소화기계 : 복부팽만감, 복부경련, 위장장애, 담즙분비, 무황달성 간염, 담정체성 황달 또는 가려움, 악성 및 양성 간종양(합병증으로 치명적 복부내 출혈이 생길 수 있다), 간기능장애, 포르피린증의 악화, 만성 염증성 장질환, 궤양대장염, 복통, 췌장염, 간세포성 종양, 담석증을 포함한 담낭질환 (경구피임제는 기존 담낭질환을 악화시킬 수 있고 이전에 자각증상이 없었던 여성에서 이 질환의 발달을 촉진시킬 수 있다.)

⑤ 중추신경계 : 우울증, 어지러움, 신경과민, 시덴함 무도병(Sydenham's chorea)의 악화, 뇌전증, 지각능력감소, 허탈, 조절장애

⑥ 피부 : 기미 및 기미의 지속, 여드름, 전신성 홍반성 루푸스의 악화, 출혈성·알레르기성 발진, 부종, 가려움, 지루, 조모증, 탈모, 임신포진

⑦ 눈 : 시각장애, 각막굴절변화, 망막혈전증, 시신경염(부분적 또는 완전한 시력손상을 초래할 수 있다.)

⑧ 귀 : 이경화증 관련 청각장애

⑨ 대사 : 나트륨 저류, 내당력 변화, 말초 인슐린저항성에 대한 영향, 당뇨병, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증

⑩ 기타 : 식욕변화, 언어장애, 드물게 프로락틴성 뇌하수체종양(때때로 유루증이 나타남), 혈청지질농도변화, 혈청엽산농도감소, 아나필락시/아나필락시양 반응(두드러기, 혈관부종, 그리고 호흡기 및 순환기 증상을 수반한 심한 반응을 포함)

5. 일반적 주의

1) 고칼륨혈증

이 약은 프로게스틴의 일종인 드로스피레논(drospirenone)을 함유하고 있는데, 이 프로게스틴은 고위험 여성의 고칼륨혈증 가능성을 포함하여 스피로노락톤 25mg과 유사한 항미네랄로코르티코이드 활성을 가지고 있다. 이 약은 고칼륨혈증에 걸리기 쉬운 상태(예: 신장 장애, 간 장애 및 부신 기능 부전)가 있는 여성은 투여하지 말아야 한다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 약물로 만성 질환 또는 질병에 대해 매일 장기간 치료를 받는 여성은 치료를 시작하기 전과 첫 번째 치료 주기 동안 혈청 칼륨 농도를 검사해야 한다. 고칼륨혈증 위험이 높은 여성, 즉 강력한 CYP3A4 억제제를 이 약과 함께 장기간 복용하는 여성의 혈청 칼륨 농도 모니터링을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제에는 아졸 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸,

보리코나졸), HIV/HCV 프로테아제 억제제(예: 인디나비르, 보세프레비르) 및 클라리트로마이신이 포함된다[약물 상호작용(6) 참조]. 이 약을 복용하는 여성이 나중에 의학적 상태를 발전시키거나 고칼륨혈증의 위험을 증가시키는 약물을 시작하는지 모니터링해야 한다.

이 약의 임상 개발 연구에서 경미한 칼륨 상승 및/또는 고립성 증가를 보인 고칼륨혈증이 있는 대부분의 여성은 연구 약물을 계속 복용하는 동안 정상으로 회복했다. 고칼륨혈증으로 인한 동시 발생한 이상반응은 보고되지 않았다. 핵심 임상시험에서 지속적인 칼륨 상승으로 2명의 여성(0.2%)이 이 약을 중단했다.

2) 혈전색전성 장애

역학 연구는 프로게스틴 단독 제제와 심근 경색, 뇌 혈전색전증 또는 정맥 혈전색전증의 위험 증가 사이의 연관성을 나타내지 않았다.

드로스피레논과 에티닐에스트라디올을 함유한 복합 경구피임제는 에티닐에스트라디올과 함께 일부 다른 프로게스틴을 함유한 경구피임제보다 정맥 혈전색전증의 위험이 더 높을 수 있다. 드로스피레논 단독으로 정맥 혈전색전증의 위험이 증가하는지 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 위험성이 있는 경우 드로스피레논과 에티닐에스트라디올 병용보다 낮을 것으로 예상된다.

이 약을 처방할 때 산후 기간과 혈전색전증 병력이 있는 여성에게 내재된 혈전색전증 위험 증가를 고려해야 한다.

동맥 또는 정맥 혈전색전증이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 하며, 수술이나 질병으로 인해 이 약을 지속 복용할 수 없는 경우 가능하면 이 약 중단을 고려해야 한다.

3) 골밀도 손실

이 약을 복용하면 에스트라디올 혈청 수치가 감소한다. 임상적으로 관련된 골밀도 손실을 유발할 수 있는지는 알려지지 않았다.

4) 자궁경부암

일부 연구에서는 프로게스틴과 에스트라디올을 함유한 복합 경구피임제의 사용이 자궁경부암 또는 상피내 신생물의 위험 증가와 관련이 있다는 보고가 있다. 그러나 이러한 결과가 성행위 및 다른 요인에서의 차이점 때문이라는 점에 대해서 논쟁이 계속되고 있다.

5) 유방암

54개의 역학연구를 분석한 결과 경구피임제를 복용한 여성이 복용하지 않은 여성에 비해 유방암을 진단받을 상대적 위험(Relative Risk=1.24)이 약간 증가한 것으로 보

고되었다.

초과된 위험성은 투여 중단 후 10년 동안 점차적으로 감소했다. 또한 유방암의 발병 위험과 투여기간과는 상관관계가 적으며 투여중단 연령이 증가할수록 위험성도 증가한다는 보고가 있다.

이러한 연구는 인과관계의 증거를 제시하지는 않는다. 유방암 진단 위험성 증가의 양상은, 경구피임제 복용자에서 (더 정기적인 임상 모니터링으로 인해) 조기에 유방암이 진단된 것이거나, 경구피임제의 생물학적 효과이거나, 또는 이 두 가지의 복합적인 결과일 수도 있다. 유방암은 40세 이하 여성에서는 드물기 때문에, 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때, 현재 또는 최근의 경구피임제 복용자에서 진단된 유방암의 초과 숫자는 작다. 복용자에서 진단된 유방암은, 비복용자에서 진단된 유방암에 비해서 임상적으로 덜 진행되는 경향이 있다.

6) 간 질환

경구피임제의 사용자에게, 드문 경우 양성 간종양이 더욱 드문 경우 악성 간종양이 보고되었다. 개별 사례에서 이러한 종양이 생명을 위협하는 복강 내 출혈을 초래하였다.

급성 또는 만성 간기능 장애의 경우에는 간기능의 지표가 정상으로 돌아올 때까지 경구피임제를 중단할 필요가 있다.

경구피임제와 연관된 담즙울체의 병력 또는 임신 중 담즙울체를 지닌 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 이러한 경향이 초래되기 쉬우므로 이러한 환자에게 투여할 때에는 주의 깊게 모니터링 해야 하며 증상이 있을 경우에는 투여를 중단해야 한다. 경구피임제를 복용하는 여성에게서 중증의 상부 복통, 간 비대, 또는 복강 내 출혈 증상이 발생했을 때 간종양은 별도의 진단으로 고려되어야 한다.

악성 종양은 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

7) 자궁외 임신

이 약을 복용하는 동안 임신했거나 하복부 통증을 호소하는 여성의 경우에는 자궁외 임신 가능성을 고려해야 한다.

8) 당뇨병 환자의 고혈당 위험

이 약을 포함하여 프로게스틴을 투여받는 일부 환자는 인슐린 감수성이 감소할 수 있다. 따라서 당뇨병 환자는 고혈당증의 위험이 더 높을 수 있으며 추가 약물 조정 또는 모니터링이 필요할 수 있다.

9) 출혈 불규칙 및 무월경

이 약을 복용하는 여성은 특히 사용 첫 3개월 동안 예정되지 않은(돌발 또는 주기

내) 출혈 및 점상출혈을 경험할 수 있다. 불규칙한 출혈은 시간이 지남에 따라 또는 다른 피임 제품으로 변경하면 해결될 수 있다. 출혈이 지속되거나 이전의 규칙적인 주기 후에도 발생하는 경우 임신 또는 악성 종양과 같은 원인을 평가해야 한다.

이 약에 대한 4건의 임상 시험 대상자 일기에 따르면 여성의 64.4%가 주기 1에서 예정되지 않은 출혈을 경험했으며, 이 비율은 주기 13에서 40.3%로 감소했다.

2,593명의 피험자 중 총 91명(0.4%)이 부정출혈, 월경 불규칙, 질 출혈, 월경 과다, 자궁 출혈 및 무월경을 포함한 월경 출혈 장애로 인해 이 약을 중단했다.

예정된 출혈이 발생하지 않으면 임신 가능성을 고려해야 한다. 환자가 처방된 투여 일정을 준수하지 않은 경우(1~2개의 활성 정제를 놓쳤거나 예정보다 하루 늦게 복용을 시작한 경우, 첫 번째 놓친 기간에 임신 가능성을 고려하고 적절한 진단 조치를 수행해야 한다. 환자가 처방된 투여 일정을 준수하고 2회 연속 월경을 건너뛰는 경우에는 임신 가능성을 배제할 수 있다.

10) 우울증

우울증의 병력을 지닌 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 주의를 기울여야 하며, 우울증이 심하게 재발하면 투여를 중단하고 우울증이 경구피임제의 투여와 연관된 것인지를 확인하기 위해 대체적 피임방법을 사용하도록 한다.

11) 기타

(1) 경구피임을 시작하기 전에 의학적 및 가족의 병력을 조사하고 이 약 투여중 혈압, 유방, 복부 및 자궁경부세포조사를 포함하는 골반기관에 대해 정기적 검진을 받도록 한다. 혈전색전증의 가족력이 있는 경우 이 약 처방전에 혈전증을 촉진하는 인자의 유무를 검사하는 것이 바람직하다.

(2) 경구피임제의 투여로 부분적 또는 전체적인 시력상실을 초래할 수 있는 망막혈관혈전증이 보고되었다. 만일 시각변화, 안구돌출증 또는 복시, 유두부종, 또는 망막혈관손상등의 증상이 발생하면 투여를 즉시 중단하고 원인을 조사해야 한다.

(3) 경구피임제를 투여하는 동안 적은 비율의 여성에게서 이상 지질변화가 나타날 수 있다. 조절되지 않는 이상지질혈증인 여성에게는 비호르몬성 피임제의 투여를 고려해야 한다. 또한, 지속적인 고트리글리세리드혈증이 발생할 수도 있는데, 혈장 내 중성지방의 증가는 췌장염 및 기타 관련 질환을 초래할 수 있다.

(4) 경구피임제를 복용한 여성에서 혈압증가가 보고되었다. 고혈압이 있는 여성, 고혈압과 관련된 질환 또는 고혈압의 병력이 있는 여성의 경우에는 다른 피임법을 고려하는 것이 더 좋다. 이러한 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 철저히 모니터링해야 하며, 혈압이 증가하면 투여를 중지해야 한다.

적절하다고 생각되는 경우 고혈압 치료를 통해 정상압 수치에 도달할 수 있다면, 경구피임제의 복용을 재개할 수 있다.

(5) 임신 및 경구피임제의 복용으로 인해 나타나거나 악화된다고 보고된 질환은 다음과 같다. : 황달 및/또는 담즙울체와 관련된 가려움증, 담석 형성, 포르피린증, 전신성 홍반성 루프스, 용혈성 요독증후군, 시덴함 무도병(Sydenham's chorea), 임신 포진, 이경화증과 관련된 청력 상실 그러나, 경구피임제의 복용과 관련성이 있다는 결정적인 근거는 없다.

(6) 임신으로 인한 위험이 경구피임제 투여로 인한 위험의 2배 이상인 경우 경구피임제를 중단해야 할 때에는 다른 피임법을 고려한다.

(7) 편두통이 악화되거나 재발적, 지속적, 중증의 두통이 발생하면 경구피임제의 투여를 중단하고 원인을 조사해야 한다. 편두통(특히 전조를 동반한 편두통) 여성 환자에게 경구피임제를 투여할 경우에는 뇌졸중의 위험이 증가할 수 있다.

(9) 크론씨병 및 궤양성 대장염은 경구피임제의 복용과 관련되어 있다.

(10) 특히 임신성 갈색반의 병력을 가진 여성에서 때때로 기미가 나타날 수 있다. 기미의 경향을 가진 여성은 경구피임제의 복용 시 태양 및 자외선에 노출을 피해야 한다.

(11) 유전성 및 후천성 혈관부종 환자인 여성의 경우, 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

(12) 다른 경구피임제와 같이 이 약은 HIV감염(에이즈) 및 다른 성병의 예방 기능은 없다.

(13) 정제의 복용을 잊거나, 위장관계 질환 또는 병용약물로 인하여 경구피임제의 효과가 감소될 수 있다.

(14) 운전이나 기계사용 능력에 대한 효과는 관찰되지 않았다.

(15) 경구피임제는 어느 정도 체액 저류를 유발할 수 있다. 체액 저류로 인해 상태가 악화될 가능성이 있는 환자들의 경우, 신중하게 처방하여야 하고 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

(16) 콘택트렌즈 착용 자에게 시각 변화 또는 렌즈 내성 변화가 발생하는 경우 안과 의사에게 평가받아야 한다.

(17) 이 약은 폐경 후 여성에 대해 적용되지 않는다.

6. 상호작용

1) 다른 약물이 복합 경구피임제에 미치는 영향

(1) 성호르몬의 클리어런스(clearance)를 증가시키고, 과탄 출혈 및/또는 피임 실패를 발생시킬 수 있는 간 미소체 효소를 유도하는 약물과 상호작용이 발생할 수 있다.

효소유도는 며칠의 치료 후에 관찰될 수 있고, 최대효소유도는 일반적으로 치료 몇 주 내에 나타나며, 약물 치료 중단 후 약 4주 동안 효소유도가 유지된다.

이러한 약물을 투여받는 여성은 이 약 복용에 추가하여 일시적으로 격막 피임법을 사용하거나 다른 피임법을 사용해야 한다. 병용약물의 투여 중 혹은 중단 후 28일 동안 격막피임법을 사용해야 한다.

(2) 복합 경구피임제의 클리어런스를 증가시키는 약물(효소 유도에 의한 이 약의 효과 감소)로 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카바마제핀, 리팜피신, 루피나미드, 아프레피탄트, 보센탄, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질 또한 이러한 영향이 있을 수 있다.

(3) HIV 프로테아제 저해제(감소[예: 넬피나비르, 리토나비르, 다루나비르/리토나비르, (포스)암프레나비르/리토나비르, 로피나비르/리토나비르, 티프라나비르/리토나비르] 또는 증가[예: 인디나비르, 아타자나비르/리토나비르]) 또는 비뉴클레오시드 역전사효소억제제(NNRTI, 감소[예: 네비라핀], 또는 증가[예: 에트라비린]) 또는 C형 간염 바이러스 프로테아제 저해제(감소[예: 보세프레비르, 텔라프레비르])와 병용 시 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도가 증가 혹은 감소될 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

(4) 아졸계 항진균제(예:이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예:클래리스로마이신,에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

2) 복합 경구피임제가 다른 약물에 미치는 영향

(1) 경구피임제는 일부 약물의 대사에 영향을 끼칠 수 있다. 이에 따라 혈장 및 조직 내 농도가 증가하거나(예: 사이클로스포린, 프레드니솔론, 치오필린, 티자니딘, 보리코나졸) 감소할(예: 라모트리진, 아세트아미노펜, 모르핀, 살리실산, 테마제팜) 수 있다. 라모트리진 혈중 농도가 유의하게 감소하면 발작 조절이 감소할 수 있으므로 라모트리진 용량 조절이 필요할 수 있다.

갑상선 호르몬 또는 코르티코스테로이드 대체요법으로 치료 중인 여성은 복합경구 피임제 사용으로 갑상선-결합 글로불린(thyroid-binding globulin) 및 코르티솔-결합 글로불린(cortisol-binding globulin)의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 갑상선 호르

몬 또는 코르티솔 용량 증가가 필요할 수 있다.

(2) 표지 기질로써 미다졸람, 심바스타틴과 오메프라졸을 사용하여, 여성을 대상으로 수행된 생체내 상호작용 시험에 근거하였을 때, 사이토크롬 P450 매개 대사되는 다른 약물과 3mg 용량의 드로스피레논의 임상적으로 관련 있는 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보인다.

3) 혈청 칼륨 농도 증가 가능성

혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예: ACE 억제제, 안지오텐신-II 수용체 길항제, 칼륨 보존 이뇨제, 칼륨 보충제, 헤파린, 알도스테론 길항제, 및 NSAIDS)(5. 일반적주의 참조)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임신 중 복용해서는 안 된다.

2) 만약 이 약을 복용하는 도중에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지한다. 그러나 광범위 역학 시험에서 임신 전 경구피임제를 사용한 여성으로부터 태어난 아이에게 출산 기형의 위험성 증가가 나타나지 않았고, 임신 초기에 경구피임제를 우연히 복용하였을 때 초기형 효과를 나타내지 않았다.

3) 임신검사로서 위축 출혈을 유도하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다. 임신 중 절박 유산 또는 습관성 유산을 치료하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다.

4) 이 약은 미량이 모유 중에 이행되며, 경구 피임제는 모유 중에 이행되어 영아에게 황달 및 유방확대 등 부작용이 보고된 바 있으므로, 이 약을 수유 중에 복용하는 것은 권장되지 않는다. 모유에서 측정된 드로스피레논 농도는 24시간 동안 평균 5.60 ± 4.51 ng/mL이었다. 이 농도를 기준으로 전적으로 모유 수유만 하는 영아의 평균 1일 복용량은 840 ng/kg/일로 예상된다(상대적 영아 복용량은 1.5%이다).

8. 과량투여

이 약은 과량 투여로 인한 심각한 부작용 보고는 없다.

경구피임제의 과량투여 시 오심, 구토, 소퇴성 출혈이 나타날 수 있다. 과량투여에 대한 특별한 해독제 및 추가 치료는 없으며, 필요한 경우 증상에 따라 치료한다.

9. 임상검사 치에의 영향

경구피임제는 다음과 같이 내분비 및 간기능 시험과 혈액 내용물에 영향을 미칠 수

있다.

- 1) 프로트롬빈 및 응고인자 VII, VIII, IX, X의 증가, 항트롬빈 III 감소, 노르에피네프린으로 인한 혈소판 응집성의 증가
- 2) 컬럼 분석 또는 방사선면역분석법에 의한 T4 농도 및 갑상선 결합 글로불린(TBG) 증가에 의해 단백결합형 요오드법(PBI)에 의한 순환하는 총 갑상선 호르몬 증가 (유리 T4 수치 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승에 의한 것으로 유리 T4 농도는 변하지 않는다)
- 3) 혈청 중 다른 결합단백질의 증가
- 4) 성호르몬 결합성 글로불린의 증가로 인한 혈액 중의 순환하는 성스테로이드 및 코르티코이드 총량의 증가(비결합성 또는 활성 농도에는 변화 없음)
- 5) 혈청 트리글리세리드 증가
- 6) 내당능 감소
- 7) 혈청 엽산염농도 감소
- 8) 메티라폰 시험에 대한 반응성 감퇴

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

드로스피레논은 항미네랄로코르티코이드 활성을 가진 스피로노락톤 유사체이다. 이 약의 피임 과는 주로 배란을 억제함으로써 나타난다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

경구 드로스피레논의 약동학은 1-10 mg 범위의 단일 용량에 따라 용량 비례적이며, 이 약을 단일 용량으로 투여 시에 약 27 ng/ml의 혈장 내 드로스피레논의 최대 농도(C_{max})는 약 2~6시간에 도달한다. 치료 주기 동안, 약 41ng/ml의 혈청 내 드로스피레논의 최대 정상 상태 농도는 치료 약 10일 후에 도달한다. 혈장 드로스피레논 C_{max}와 곡선 아래 면적(AUC)은 슬린다정의 다회 투여 후 약 1.5~2배 정도 축적된

다. 음식물의 섭취는 드로스피레논의 흡수 정도에 영향을 미치지 않는다.

(2) 분포

드로스피레논은 혈청 알부민에 95% ~ 97% 결합하며 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG) 또는 코르티코스테로이드 결합 글로불린(CBG)에는 결합하지 않는다. 드로스피레논의 나타내는 분포 부피는 약 4 L/kg이다.

(3) 대사

드로스피레논은 경구 투여 후 광범위하게 대사된다. 인간 혈장에서 발견되는 드로스피레논의 두 가지 주요 대사산물은 락톤 고리의 개방에 의해 생성된 산성 형태의 드로스피레논과 환원 및 후속 황산화에 의해 형성된 4,5-디하이드로드로스피레논-3-황산염인 것으로 확인되었다. 이들 대사산물은 약리학적 활성이 없는 것으로 나타났다. 드로스피레논은 또한 CYP3A4에 의해 촉매되는 산화적 대사에 영향을 받는다.

(5) 배설

드로스피레논의 혈청 농도는 단일 및 다중 투여 요법 모두 후 약 30시간의 반감기를 보인다. 드로스피레논의 배설은 10일 후에 거의 완료되었으며 배설된 양은 소변에 비해 대변에서 약간 더 많았다. 드로스피레논은 광범위하게 대사되었고 미변화 드로스피레논의 미량만이 소변과 대변으로 배설되었다.

(6) 특정 인구

① 간 장애가 있는 환자:

중등도 간 장애가 있는 여성의 드로스피레논에 대한 평균 노출은 정상 간 기능을 가진 여성의 노출보다 약 3배 더 높은 것으로 보고되었다. 중증 간 장애가 있는 여성에서 연구되지 않았다.

② 신장 장애가 있는 환자:

문헌자료에서 드로스피레논(14일 동안 매일 3mg)의 약동학에 대한 신장 손상의 영향과 혈청 칼륨 농도에 대한 드로스피레논의 영향을 여성 피험자의 세 그룹(n = 28, 30-65세)에서 조사하였다. 모든 피험자는 저칼륨 식이요법을 하고 있었다. 연구 기간 동안 7명의 피험자가 기저 질환 치료를 위해 칼륨을 줄이는 약물을 계속 사용하였다. 드로스피레논 치료 14일째(정상 상태)에 CLcr이 50-79mL/min인 그룹의 혈청 DRSP 농도는 CLcr $\geq$ 80mL/min인 대조군의 농도와 비슷하였다. 혈청 드로스피레논의 농도는 CLcr이 30-49 mL/min인 그룹에서 대조군에 비해 평균 37% 더 높았다. 드로스피레논 치료는 혈청 칼륨 농도에 임상적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다. 연구에서 고칼륨혈증이 관찰되지는 않았지만, 연구 기간 동안 칼륨을 줄이는

약물을 계속 사용한 7명의 피험자 중 5명의 평균 혈청 칼륨 농도가 최대 0.33mEq/L까지 증가하였다.

(7) 약물 상호작용 연구:

폐경 전 여성 20명을 대상으로 실시한 약물 상호작용 임상시험연구에서 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸(200mg 1일 2회)과 함께 드로스피레논(3mg)/에티닐에스트라디올(0.02mg) COC를 함유한 제품을 10일 동안 공동 투여하면 드로스피레논의 AUC(0-24h) 및 Cmax는 각각 2.68배(90% CI: 2.44, 2.95) 및 1.97배(90% CI: 1.79, 2.17) 증가하는 것으로 보고되었다.

3) 임상시험 정보

(1) 임신 예방 효과

유럽에서 2개의 다기관 제3상 임상시험이 수행되었으며, 이 중 1개의 단일군 임상시험이었고, 다른 1개는 데소게스트렐 0.075mg을 활성대조약으로 설정한 대조 임상시험이었다. 총 1,596명의 여성이 이 약을 9~13주기 동안 투여하였으며, 341명의 여성이 데소게스트렐로 9주기 동안 투여하였다. 두 건의 연구를 통합 분석한 피임 실패율(Pearl Index)은 아래와 같다.

· 전체 시험대상자(18~45세): 0.73(상한 95% 신뢰구간 1.43)

· 35세 이하 시험대상자: 0.93(상한 95% 신뢰구간 1.84)

미국 내 39개 지역에서 단일군 다기관 제 3상 임상시험이 수행되었으며, 유효성 모집단은 35세 이하 여성 953명, 평가 가능한 주기 5,547주기로 구성되었다. 이 주기 동안 총 17명(1.8%)의 여성이 임신을 보고했으며 피임 실패율(95% CI)은 4.0(2.3, 6.4) 이었다.

(2) 출혈 패턴에 미치는 영향

이 약의 출혈 패턴을 데소게스트렐 0.075mg과 비교한 9개월 대조 임상시험에서 평가되었다.

소퇴성 출혈(이 약을 투여하지 않은 4일 동안 출혈이 시작되어 최대 8일 연속 지속되는 것으로 정의) 발생률은 첫 번째 주기에서 약 40%로 가장 높게 발생하였으며, 9개월 사용 후에는 20% 미만으로 감소하였다.

평균 출혈/점상 일수는 이 약 투여군과 데소게스트렐 투여군에서 2~4주기 동안은 13.1±13.0 대 16.9±16.9였으며, 7~9주기 동안은 9.7±10.4 대 10.8±13.3이었다.

출혈/반점이 없는 무월경인 환자 비율은 이 약 투여군 20.1%, 데소게스트렐 투여군 13.5%였다. 무월경 환자 비율은 7~9주기에서 이 약은 26.7%로 증가했고, 데소게스트렐 투여군은 32.1%로 증가했다.

장기 출혈(연속 10일 초과)은 이 약 투여군과 데소게스트렐 투여군에서 2~4주기 동안은 18.1%와 26.1%였으며, 7~9주기 동안은 9.1%와 16.7%였다.

출혈 관련 이상반응으로 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 이 약 3.3%, 데소게스트렐 투여군 6.6%였다.

청소년 임상 결과

유럽에서 월경 후 여성 청소년(12~17세)을 대상으로 이 약의 내약성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험이 수행되었다. 103명의 청소년이 6주기 핵심 단계와 7주기 연장 단계를 포함한 총 13주기 동안 이 약을 투여하였다.

청소년에서의 출혈 패턴은 성인에서 관찰된 결과와 일치하였다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성, 변이원성 및 생식발생 독성

최대 임상 노출(AUC 기준)의 2배에 해당하는 최대 10mg/kg/일 드로스피레논을 투여한 마우스를 대상으로 한 24개월간의 경구 발암성 연구에서 고용량 드로스피레논의 그룹에서 딱딱한 샘의 암종이 증가했다. 최대 임상 노출(AUC 기준)의 10배인 최대 10mg/kg/일 드로스피레논을 투여한 쥐를 대상으로 한 유사한 연구에서 양성 및 전체(양성 및 악성) 부신 갈색 세포종의 발생률이 증가하는 것을 확인하였다. 드로스피레논에 대한 돌연변이 유발 연구는 생체 내 및 시험관 내에서 수행되었으며 돌연변이 유발 활동의 증거는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자) 현대약품(주) 대한민국 충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55

자사제조 [REDACTED])

일부공정위탁제조(제조의뢰자) [REDACTED]

일부공정위탁제조(제조사) [REDACTED]

일부공정위탁제조(제조사) [REDACTED]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 드로스피레논

○ 제조원 명칭 : ██████████

○ 소재지 : ████████████████████

○ DMF 등록번호 : ██████████

※ 민원인의 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	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.04.03.	2023.04.07.	2023.04.04.	2023.04.04.	
1차보완 요청일자	2023.06.23.	2023.06.22.	2023.06.22.	2024.03.08.	

1차보완 접수일자	2024.04.23.	2024.04.25.	2024.04.24.	2024.06.17.	
2차보완 요청일자	2024.07.22.	2024.07.17.	2024.07.19.	-	
2차보완 접수일자	2024.08.01.	2024.08.01.	2024.08.01.	-	
최종처리 일자	2024.08.13.	2024.08.01.	2024.08.12.	2024.07.25.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→단일제)

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																								비 고										
		1	2								3				4				5		6		7	8												
			가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나			다		가	나								
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)															5)	6)	7)	1)	2)			
제출자료		○	*	*	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	*	x	x	x	x	x	△	○	*	*	○	x	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		
면제사유		효력시험자료: 동 규정 제7조제5호나목에 따라 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) 가속시험자료
- 나. 완제의약품에 관한 자료
- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
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]

- 신청품목은 ‘드로스피레논’의 프로게스틴 단일제(Progestin-Only Pill, POP)이며, ‘드로스피레논’은 국내에 시판 중인 복합 경구 피임약(combined oral contraceptive, COC)에 포함된 성분임
- (비임상-독성자료) 기허가된 COC에 함유된 ‘드로스피레논’의 노출과 신청품목에서 확인된 ‘드로스피레논’의 노출은 유사하므로, 독성자료는 면제 가능함
- (비임상-약리자료) 동 성분의 약리기전을 고려할 때, 신청 적응증에 효과가 있을 것으로 예측되므로, 동 규정 제7조제5호나목에 따라 효력시험자료는 임상시험결과로 갈음 가능함
- (임상시험자료) 총 19건의 임상시험자료가 제출되었으며, 이 중 3건의 확증임상시험에서 신청품목의 안전성과 유효성을 확인함

[약어 및 정의]

AESI	adverse event of special interest, 특별관심대상 이상사례
BA	bioavailability, 생체이용률
BMI	body mass index, 체질량 지수
COC	combination oral contraceptive, 복합 경구 피임약
DRSP	Drospirenone, 드로스피레논
EE	Ethinyl estradiol, 에티닐 에스트라디올
FSH	Follicle-Stimulating Hormone, 난포자극호르몬
HRT	Hormone Replacement Therapy, 호르몬 대체 요법
LH	Luteinising hormone, 황체형성 호르몬
ISS	Integrated Summary of Safety, 통합 안전성 요약
PAP	Plasma-antiplasmin, 혈장 항플라스민
PI	Pearl Index, 펄 지수(피임실패율)
PMDD	PreMenstrual DisorDer, 월경전 증후군
POP	progestin-only pill, 프로게스틴 단일제
PRA	Plasma Renin Activity, 혈장 레닌 활성
SCS	Summary of Clinical Safety, 임상 안전성 요약
SS	Safety Set, 안전성 세트
TESAE	Treatment Emergent Serious Adverse Event, 투여 후 발생한 중대한 이상사례
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone, 갑상선자극호르몬
TVUS	TransVaginal Ultra Sound, 경질 초음파
VTE	Venous ThromboEmbolism, 정맥 혈전증
WHO	World Health Organisation, 세계보건기구

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 슬린다정4밀리그램(드로스피레논)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 피임제(254)
- 약리작용 기전
 - 에스트라디올발레레이트 17b-에스트라디올 전구약물
 - 시프로테론아세테이트 : 17-OH 프로게스테론의 합성 프로게스테론

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 24개의 드로스피레논 4mg 정제와 불활성 정제 4개를 포함하는 프로게스틴 단일제(Progestin-Only Pill, POP)로서 여성이 복용하는 피임약이다. 28일 주기로 24일 연속으로 활성 정제 1정 복용 후 4일 연속으로 불활성 정제 1정 복용하는 경구 피임약이다.
- 드로스피레논(Drospirenone, DRSP)은 스피로노락톤(Spironolactone)에서 유래된 프로게스토겐으로 프로게스테론의 약리학적 프로파일과 밀접하게 일치하며 다음과 같은 특성을 보인다.
- 에티닐 에스트라디올(Ethinylestradiol, EE)과 병용한 DRSP는 10년 넘게 미국과 유럽에서 복합 경구 피임약(combined oral contraceptive, COC)으로 시판되고 있으며, 이러한 시판 제품에 함유된 DRSP에 대해 승인된 용량은 EE 20µg 또는 30µg과 병용한 3mg이다. 이러한 DRSP-에스트로겐 복합제에 대해 승인된 투여 주기의 투여 요법은 다양하다(21일 활성 성분과 7일 무호르몬 또는 24일 활성 성분과 4일 무호르몬).
- 가장 자주 사용되고 피임약 약용 형태는 복합 경구 피임약(COC)로, COC의 일차 피임 작용 기전은 시상하부-뇌하수체 축의 억제를 통한 배란 억제이다. POP도 배란 억제 특성을 보이며, POP의 피임약 작용기전에는 자궁 경부 점액과 자궁내막의 변화뿐만 아니라, 시상하부-뇌하수체 축에 대한 개입이 포함된다.
- 안전성의 관점에서 POP는 COC에 함유된 에스트로겐 투약을 피할 수 있다는 이점이 있다. COC는 심혈관 질환, 간 질환 또는 유전성 혈전색전증 민감성 질환(예: 인자 V 라이덴 V 돌연변이, 단백질 S 및 단백질 C 및 ATIII 결핍)에 걸리기 쉬운 여성에게 허용할 수 없는 건강상의 위험을 초래할 수 있다. COC는 모유 수유 중이거나, 흡연자이거나, 35세 이상이거나, 당뇨, 편두통, 또는 치료하지 않은 고혈압이나 혈전색전증 병력이 있는 여성에게 권장되지 않는다. WHO는 POP가 뇌졸중, 심근경색, 또는 정맥 혈전색전증 발생 위험을 증가시키지 않는다고 보고했다. 여성 비만율이 점점 더 증가하면서 동맥 심혈관 질환에 대한 여러 위험 요인으로 인해 COC의 에스트로겐 관련 위험성 없이 피임을 제공해야 할 필요성이 높아지고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 피임제는 의도하지 않은 임신을 예방하며 스스로 출산 기간을 조절할 수 있고 성매개질환 감염으로부터 안전하게 보호할 수 있다. 다양한 방법들이 있어 사용자의 상황과 선호도에 맞춰 선택해서 사용할 수 있다. 호르몬 요법과 비 호르몬 요법으로 나뉘며 여성호르몬인 에스트로겐과 프로게스틴을 이용한 호르몬 요법에는 경구피임제, 피임고리, 패치제, 피하삽입제, 자궁 내 장치들이 있다. 비호르몬 피임법에는 콘돔, 피임용격막, 자궁경부캡, 피임스펀지 등 차단피임법과 살정제, 월경주기 조절법 등이 있다. 여성호르몬제는 프로게스틴 단일제제와 프로게스틴, 에스트로겐 복합제가 있으며 각 제제에 맞는 사용법을 잘 알고 바르게 사용해야 피임 효과를 볼 수 있고 약물의 부작용과 여성호르몬 사용금기증을 확인하여 선택하도록 한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

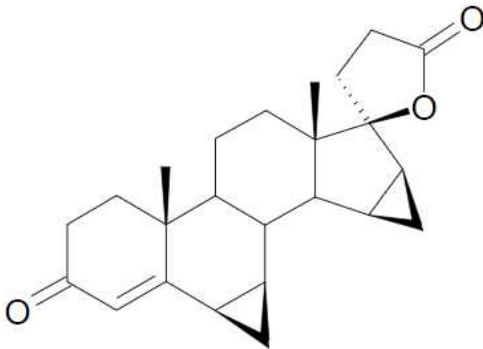
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 드로스피레논

- 명칭: Drospirenone
- 화학명 : (6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 15S, 16S, 17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-Hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenantrene-17,2'(5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione; 17-hydroxy-6β,7β:15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21-carboxylic acid, γ-lactone
- 분자식: C₂₄H₃₀O₃
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 드로스피레논: 미국약전(USP)에 따름

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (☐ pH	■ 비선광도	☐ 굴절률	■ 융점	☐ 기타)
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 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☒ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60 % RH	PTP	기준 내 적합함
가속시험	40 ℃/75 % RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ℃/60 % RH	PTP	기준 내 적합함
가속시험	40 ℃/75 % RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1 - 30 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

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

5. 약리작용에 관한 자료

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

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 19건(1상 9건, 2상 6건, 3상 4건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 301, 302, 303 연구임

6.3. 생물약제학시험 ※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다

단계	디자인	투여용량 및 일정	평가항목	결과
[redacted] 101A: [redacted]와의 생체이용률 비교				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2기간 교차시험, 휴약기간 7일	단회 경구투여, 공복 상태 [redacted] [redacted]	약동학, 안전성	대조약과 비교 시 시험약의 노출(AUC, Cmax)은 낮음
[redacted] 101B: [redacted]와의 생체이용률 비교				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 단회투여, 3기간 교차시험, 휴약기간; 1과 2 사이 7일, 2와 3 사이 10일	단회 경구투여, 공복 상태 [redacted] [redacted] [redacted]	약동학, 안전성	대조약과 비교 시 시험약의 노출(AUC, Cmax)은 낮음
[redacted] 102: [redacted]와의 생체이용률 비교				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2기간 교차시험, 휴약기간 7일	단회 경구투여, 공복 상태 [redacted] [redacted] [redacted]	약동학, 안전성	대조약과 비교 시 시험약의 노출(AUC) 유사함
[redacted] 104: 건강한 성인 여성에서 두 개의 다른 드로스피레논 4mg 단일제의 약동학적 평가				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 단회투여, 2기간 교차시험, 휴약기간 7일	단회 경구투여, 공복 상태 DRSP 4.0mg [redacted] vs DRSP 4.0mg [redacted]	약동학, 안전성	시험약 간의 약동학적 패턴 확인
[redacted] 105: 건강한 성인 여성에서 세 개의 다른 드로스피레논 4mg 단일제의 약동학적 평가				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 단회투여, 3기간 6순서, 휴약기간 14일	단회 경구투여, 공복 상태 DRSP 4.0mg [redacted] vs DRSP 4.0mg [redacted] vs DRSP 4.0mg [redacted]	약동학, 안전성	시험약 간의 약동학적 패턴 확인

6.4. 임상약리시험 ※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다

단계	디자인	투여용량 및 일정	평가항목	결과
[redacted] 103A: 단회 및 반복투여에서 드로스피레논 4mg 단일제와 [redacted]와의 생체이용률 비교				
1상	건강한 여성 자원자,	공복 상태, 단회(D1) 및	약동학, 안전성	반복투여 결과에서 대조약과

단계	디자인	투여용량 및 일정	평가항목	결과
	공개, 단회 및 반복투여, 2기간 교차시험	반복(D4~D15, QD) 경구투여 DRSP 4.0mg() vs 		비교 시 시험약의 노출(AUC, Cmax)은 낮음
/103C: 드로스피레논 4mg 단일제와 와의 생체이용률 비교				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2기간 교차시험	섭식 조건, 단회 경구투여 DRSP 4.0mg() vs 	약동학, 안전성	섭식 조건에서 시험약의 노출(AUC, Cmax)이 약 20% 증가
/106: 드로스피레논 4mg 단일제의 식이영향 평가				
1상	건강한 여성 자원자, 공개, 단회투여, 2기간 교차시험	단회 경구 투여, 금식조건에서 1회, 음식 섭취 후 30분에 1회 DRSP 4.0mg()	약동학, 안전성	섭식 조건에서 시험약의 노출(AUC, Cmax)이 약 20% 증가
/107: 건강한 수유부 여성을 대상으로 항정 도달까지 드로스피레논의 투여 시에 모유로 이행 여부 평가				
1상	수유 중인 건강한 여성 자원자, 공개, 반복투여, 단일군	DRSP 4.0mg() 7일 1일 1회	약동학, 안전성	모유에서의 노출은 낮음
/201A: 2주기 투여 기간동안 알약을 지연 복용하여 배란 억제 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 비비교	DRSP 4.0mg() 24일 활성약, 4일 위약 QD, 2주기의 5일과 13일에 24시간 지연 복용	약리학, 안전성	배란 억제 확인
201B: 3주기 투여 기간동안 알약을 지연 복용하여 배란 억제 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 비교임상	DRSP 4.0mg() vs 3주기 투여	약리학, 안전성	시험종료
/202: 4주기 투여 기간동안 알약을 지연 복용하여 배란 억제 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 비교임상	DRSP 4.0mg() vs 4주기 투여(사전주기 1회, 평가주기 2회, 회복확인 1회)	약리학, 안전성	배란 억제 확인
/203: 3주기 투여 기간동안 알약을 지연 복용하여 배란 억제 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 비교임상	DRSP 4.0mg() vs 3주기 투여(사전주기 1회, 평가주기 2회)	약리학, 안전성	배란 억제 확인
/204: 제제에서 지연 복용하여 배란 억제 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 무작위배정, 비교임상	규칙적 복용 요법과 지연 복용 요법 비교	약리학, 안전성	각 요법에서 배란을 확인
/205: 드로스피레논 4mg 단일제를 13주기 동안 복용 시 자궁내막 효과 평가				
2상	건강한 여성 자원자, 공개, 비비교	13주기 동안 투여(24/4요법)	약리학, 안전성	자궁내막 두께 확인

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
/301: 13주기 동안 의 피임 유효성과 안전성 · 내약성을 평가하는 다기관, 비비교, 핵심 임상시험					
3상	공개, 비비교	건강한 가임기 여성	DRSP 4mg, 경구 (활성 24정, 위약 4정)	유효성(Overall Pearl Index 등) 및 안전성	<유효성> Overall Pearl Index: 0.5106 95%CI(0.1053, 1.4922)

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
			13주기		<안전성> 허용 가능한 출혈 프로파일 관찰
■/302: 9주기 동안 ■의 피임 유효성과 안전성·내약성을 평가하는 다기관, 데소게스트렐 대조, 핵심 임상시험					
3상	무작위 배정, 활성약 대조	건강한 가임기 여성	DRSP 4mg, 경구 (활성 24정, 위약 4정) ■ ■ ■ 9주기	유효성(Overall Pearl Index 등) 및 안전성	<유효성> Overall Pearl Index DRSP; 0.9715 95%CI(0.3154, 2.2671) ■; 0.5227 95%CI(0.0132, 2.9124) <안전성> 투여군 간 주요 차이는 관찰되지 않았다.
■/303: 13주기 동안 ■의 피임 유효성과 안전성·내약성을 평가하는 다기관, 비비교, 핵심 임상시험					
3상	공개, 비비교	건강한 가임기 여성	DRSP 4mg, 경구 (활성 24정, 위약 4정) 13주기	유효성(Overall Pearl Index 등) 및 안전성	<유효성> Overall Pearl Index: 2.9 95%CI(1.5, 5.1) <안전성> 허용 가능한 출혈 프로파일 관찰
■/304: 여성 청소년 대상으로 6주기(7주기 확장) 동안 ■의 안전성 및 내약성 평가					
2상	공개	만 12~17세 여성 청소년	DRSP 4mg, 경구 (활성 24정, 위약 4정) 13주기	출혈 패턴을 포함한 안전성 및 내약성	출혈 패턴 변화는 청소년 대부분에 대해 허용 가능함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 유효성

- 301 임상(유럽)과 303 임상(미국)은 비비교, 13주 주기 3상 임상시험이며, 302 임상(유럽)은 기존 허가된 제품인 ■(■) 대조 9주기 3상 임상시험임
- 3건의 임상시험에서 대부분(301; 79.8%, 302; 79.5%, 303; 92.2%)을 차지하는 35세 이하인 여성에서의 유효성 결과는 전체 시험대상자에서 확인된 유효성 결과와 유사한 경향 관찰됨

	301		302		303	
	전체	35세 이하	전체	35세 이하	전체	35세 이하
	713명	569명	858명	682명	993명	915명
전체 펄 지수	0.5106	0.6593	0.9715	1.2428	2.3759	2.6735
추가 피임 및 성행위 상태 보정 이후 전체 펄 지수	0.5423	0.7052	1.0875	1.4000	-	-
방법 실패 전체 펄 지수	0.6392	0.8394	1.4006	1.8351	2.9478	3.4159
전체 임신율	0.50%	0.64%	0.70%	0.90%	1.77%	2.46%

2) 출혈 분석

- 출혈 관련 모든 시험 및 모든 투여군에서 예정된 출혈 또는 점상 출혈을 경험한 전체 시험대상자 수와 예정에 없던 출혈 또는 점상 출혈을 경험한 시험대상자 수는 시간이 지남에 따라 다소 감소하는 경향이 있으며, 첫 번째 참조 기간인 주기 2~4에 출혈이 발생한 여성의 비율은 비교 시험에서 데소게스트렐 투여군에 비해 [REDACTED] 투여군에서 통계적으로 더 낮게 나타남(전체 출혈의 경우 79.9% 대 86.5%, 예정에 없던 출혈의 경우 67.9% 대 86.5%)
- 장기출혈(14일 이상의 출혈)을 경험한 시험대상자 비율은 첫 번째 주기에서 가장 높게 나타났고(12.1% 대 16.7%), 이 비율은 시간이 지남에 따라 모든 시험 및 투여군에서 감소하였으며, 이 비율은 비교 시험 주기 5~7 및 주기 7~9에서 [REDACTED] 투여군에 비해 [REDACTED] 투여군에서 상당히 낮게 나타남(주기 5~7의 경우 6.1% 대 12.1%, 주기 7~9의 경우 2.9% 대 10.9%)
- 출혈 또는 점상 출혈의 전체 일수와 예정에 없던 출혈 또는 점상 출혈 발생 일수에서도 첫 번째 기간이 제일 높으며 마지막 기간으로 갈수록 감소하며, 첫 번째 참조 기간인 주기 2~4에 출혈이 발생한 여성의 비율은 비교 시험에서 데소게스트렐 투여군에 비해 [REDACTED] 투여군에서 통계적으로 더 낮게 나타남(전체 출혈의 경우 13.1일 대 16.9일, 예정에 없던 출혈의 경우 9.6일 대 16.9일)
- 13주기 동안 수행된 시험 [REDACTED]/301 중 시험대상자의 4.2%, 시험 [REDACTED]/303 중 시험대상자의 3.6%, 9주기 동안 수행된 시험 [REDACTED]/302에서 [REDACTED]을 투여받은 시험대상자의 3.3%와 [REDACTED]을 투여받은 시험대상자의 6.6%가 이상 출혈 관련 조기 시험 중단을 경험한 것으로 보고되었음

2) 안전성

<안전성 분석 세트>

- 성인(2,598명) : 평균 투여 기간은 236.1일(197.3일~304.1일), 대부분의 시험대상자(82.3%)는 최소 84일 동안 투여를 받았고 시험대상자의 63.5%는 최소 252일 동안 투여를 받음
- 청소년(102명) : 평균 투여 기간은 312.3일, 대부분의 시험대상자(82.4%)는 최소 224일 동안 투여를 받았고, 66.7%가 최소 364일 동안 투여를 받음

① 이상반응 요약

- 성인(2,598명)과 청소년(102명)에서 유사한 이상사례 패턴으로 보고됨. 사망은 발생하지 않음
- 성인 : 최소 1건의 TEAE(경증~중등도) 53.8%, ADR 24.1%, SAE 1.9%, 투여중단 TEAE 10.9%
- 청소년: 최소 1건의 TEAE(경증~중등도) 63.7%, ADR 22.5%, SAE 2.0%, 투여중단 TEAE 10.8%

② 흔한 이상반응(TEAE)

- 청소년은 성인과 비교하였을 때 감염(44.1% vs 21.9%) 관련 이상반응이 높게 관찰
- 성인 : 두통(5.2%), 비인두염(4.9%) 및 여드름(4.2%)이었으며, 기타 모든 TEAE 3% 미만
- 청소년: 비인두염(12.7%), 여드름/급성 호흡기 바이러스 감염(6.9%), 두통/복부 통증/기관지염(5.9%), 하복부 통증/바이러스 감염/부정 출혈(4.9%), 월경통(3.9%), 기타 모든 TEAE 3% 미만

③ 약물 이상반응(ADR)

- 약물 이상반응은 청소년과 성인에서 유사하게 관찰
- 성인 : 여드름(3.8%), 부정 출혈(2.8%), 두통(2.7%)
- 청소년: 부정 출혈(4.9%), 여드름(3.9%), 복부팽만, 두통, 기분 변화 및 체중 증가(각각 2.9%)

④ 중대한 이상반응(SAE)

- 성인 안전성 세트로 분석하였을 때, SAE는 노출에 비례하여 증가하는 것으로 회사는 제시하였으나, 분석한 기간이 동일하지 않음. 분석한 기간을 고려할 때, SAE와 노출과의 관련성은 크지 않은 것으로 사료됨

- 청소년은 약물과 관련된 SAE는 보고되지 않음. 성인에서 보고된 SAE도 대부분 시험약과 관련성이 없거나 적은 것으로 분석됨
- 성인 : 고칼륨혈증(6명[0.2%]), 맹장염(4명[0.2%]) 및 유도 유산(3명[0.1%])
- 청소년: 중등도 인두염(1명[0.1%]), 중증 관절 탈구(1명[0.1%]), 둘 다 약물과의 관련성은 없음

⑤ 투여중단으로 이어진 TEAE

- 투여중단으로 이어진 TEAE는 대부분 경증~중등도 TEAE, 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주됨
- 성인 : 여드름(1.5%), 부정 출혈(1.3%), 월경 불순/체중 증가(0.9%), 질 출혈(0.8%), 성욕 감소(0.5%), 메스꺼움/투통(0.4%), 탈모증/월경과다/감정 기복(0.3%)
- 청소년: 부정 출혈(5명, 4.9%), 여드름/무월경/우울증/기분 변화/감정 기복/메스꺼움(1명씩, 1.0%)

⑥ 관심 대상 이상반응(AESI, adverse event of special interest)

- 약리기전과 관련되어 예상된 이상반응(고칼륨혈증, 뼈에 미치는 영향)과 자궁내막 이상에서 낮은 보고율이 관찰되었으나, 새로운 안전성 이슈는 아님

⑦ 임상실험실 데이터, 활력징후, 체중, 심전도 검사 결과

- 추가적으로 확인된 안전성 이슈는 없음

⑧ 이상사례로 보고된 출혈

- 장기 시험에서 총 30명의 시험대상자(4.2%)가 출혈 이상사례로 인해 CF111/301 시험 참여를 중단했으며, 총 28명(3.3%)의 LF111 시험대상자와 22명(6.6%)의 데소게스트렐 시험대상자가 CF111/302 시험 중 이상 출혈을 경험하여 조기 중단했습니다. 303 시험에서 33명의 시험대상자(3.3%)가, 시험 CF111/304에서는 6명의 시험대상자(5.9%)가 출혈 이상사례로 인해 시험을 조기에 중단함

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 301 임상에서는 0.4%(3명/713명), 302 임상에서는 0.6%(5명/858명), 303 임상에서는 1.2%(12명/993명)의 피임 실패율이 관찰되었으며, 302 임상에서 활성대조약으로 설정한 () (mg)은 0.3%(1명/332명)의 피임 실패율이 관찰된 점을 고려할 때, 신청품목의 피임 실패율은 높지 않은 것으로 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당 성분은 복합 경구 피임약(combined oral contraceptive, COC)으로 국내에서 10년 이상 사용되었으며, 신청품목은 전문의약품으로 처방받아서 사용된다는 점을 고려할 때 안전성 우려는 높지 않음
- 3상 4건 중 3건은 성인 대상 환자에서의 안전성을 평가하였으며, 1건은 청소년 대상 환자에서의 안전성을 평가하였고, 통합 안전성 분석 결과를 검토하였을 때, 성인과 청소년에서 약물이상반응 등 이상사례 발생 패턴은 유사한 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국내 허가된 경구피임제의 허가사항을 고려하여 신청사항을 아래와 같이 시정함

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	가임기 여성에서의 피임	피임	국내 허가된 경구피임제
용법·용량	이 약은 월경 시작 1일째부터 복용일 시작합니다. 식사 여부와 상관없이 1일 1정을 매일 같은 시간에 복용합니다. 블러스터 팩에 표시된 순서대로 정제를 복용해야 합니다. 최대의 효과를 얻기 위해서는 매일 1정을 일정한 시간에 복용하는 것이 가장 바람직하며, 권장 복용량은 매일 1정씩 연속 28일 동안 첫 24일동안은 흰색 활성 정제 1개씩, 이후 4일 동안은 녹색 위약 정제 1개씩입니다. (표1 참조) 표1. 슬린다정4밀리그램 복용 시작 또는 전환 지침	이 약은 흰색 활성 정제 24정과 녹색 위약 정제 4정으로 구성되어 있다. 이 약은 월경 시작 1일째부터 복용을 시작한다. 식사 여부와 상관없이 1일 1정을 매일 같은 시간에 복용하며, 블러스터 팩에 표시된 순서대로 정제를 복용해야 한다. 연속 28일 동안 매일 1정을 복용하며, 처음 24일 동안은 흰색 활성 정제 1정을 복용하고, 이후 4일 동안은 녹색 위약 정제 1정을 복용해야 한다.	슬린다정의 영국 허가사항과 국내 허가된 경구피임제 용법·용량을 고려하여 가독성 있게 시저함
	1. 기존에 다른 피임법을 사용하지 않는 여성 ○ 월경 주기가 불규칙한 여성의 경우 이 약품의 복용을 시작하기 전에 임신 테스트가 필요할 수 있습니다. ○ 복용 방법 - 월경 시작 1일째에 첫 번째 흰색 활성 정제를 복용하십시오. - 총 24일 동안 매일 같은 시간에 1일 1회 흰색 활성 정제를 복용하십시오. - 이후 4일 동안 매일 1개의 녹색 위약 정제를 활성 정제와 동일한 시간에 복용하십시오. - 첫 번째 28일 주기를 시작한 것과 같은 요일(즉, 마지막 정제를 복용한 다음 날)에 다음 28일 주기를 시작합니다.	1. 기존에 다른 피임법을 사용하지 않는 여성 1) 이 약을 투여하기 전에 배란 및 임신 가능성을 확인할 필요가 있다. 2) 복용 방법 월경 시작 1일째에 첫 번째 흰색 활성 정제를 복용한다. 처음 24일 동안 매일 같은 시간에 1일 1회 흰색 활성 정제를 복용한다. 이후 4일 동안 매일 1개의 녹색 위약 정제를 활성 정제와 동일한 시간에 복용한다. 첫 번째 28일 주기를 시작한 것과 같은 요일(즉, 마지막 정제를 복용한 다음 날)에 다음 28일 주기를 시작한다.	
	2. 다른 피임법을 사용하던 여성 복용 시작일	2. 다른 피임법을 사용하던 여성 1) 복합 경구피임제, 질링 또는 경피패취제	

	신청사항		시정사항	시정근거
	1) 복합 경구 피임 약 (COC)	기존 COC의 새로운 복용 주기를 시작하는 날	복합 경구피임제는 마지막 활성 정제를 복용한 다음날 이 약의 복용을 시작한다. 그러나 기존에 복용하던 피임제가 휴약기간이나 활성 성분이 없는 위약 정제를 함유하고 있는 경우, 늦어도 휴약기간이 끝난 다음 날 또는 위약 정제를 모두 복용한 다음 날 이 약의 복용을 시작한다. 질링 또는 경피 패취제는 제거한 날에 이 약의 복용을 시작하며 늦어도 다음번 사용이 예정된 시점까지는 이 약의 복용을 시작해야 한다.	
	2) 경피 패치제	다음 번 부착이 예정된 날		
	3) 질링	다음 번 삽입이 예정된 날		
	4) 주사	다음 번 주사가 예정된 날		
	5) 자궁 내 피임 약	제거한 날		
	6) 호르몬 임플란트	제거한 날		
	3. 복용을 잊은 경우		2) 주사, 임플란트, 또는 자궁내 피임제(IUS) 주사제는 다음 주사가 예정된 날 이 약의 복용을 시작하고, 임플란트와 자궁내 피임제를 제거한 날에 이 약의 복용을 시작한다.	
	1) 1개의 흰색 활성 정제를 복용을 놓친 경우	- 복용을 놓친 약을 가능한 빨리 복용(즉, 1일 2정 복용을 의미함)하고, 예정된 시간에 주기가 끝날 때까지 1일 1정을 계속 복용하십시오.		
	2) 2개 이상의 흰색 활성 정제의 복용을 놓친 경우	- 복용을 놓친 약을 가능한 빨리 복용(즉, 1일 2정 복용을 의미함)하고, 예정된 시간에 주기가 끝날 때까지 1일 1정을 계속 복용하십시오. 블리스터 팩에 남은 놓친 1개의 정제는 복용하지 않고 폐기합니다. - 환자가 알약을 놓친 후 7일 이내에 성관계를 갖는 경우 추가적인 비호르몬 피임법(예: 콘돔 또는 살정제)을 병행하십시오.		
	3) 하나 이상의 녹색 위	- 복용을 잊은 날은 건너 뛰고 주기가 끝날 때까지 1일 1정씩 계속		

	신청사항	시정사항	시정근거						
	<table border="1"> <tr> <td>약 정 제 의 복 용 을 잊 은 경 우</td> <td>복용하십시오.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">4. 구토 또는 급성 설사 후 투여 권장 사항</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> - 녹색 활성 정제 복용 후 3~4 시간 이내에 구토나 설사가 발생했다면 가능한 빨리 새로운 흰색 활성 정제(다음날 예정 분)을 복용하십시오. 가능하면 일반적인 정제 복용 시간으로부터 12시간 이내에 새 정제를 복용하십시오. - 두 번 이상 위와 같은 사례가 발생할 경우(2정 이상을 잃을 경우), 추가적인 비호르몬 피임법의 병행을 포함하여 3. 복용을 잊은 경우에 대한 내용을 따르십시오. </td> </tr> </table>	약 정 제 의 복 용 을 잊 은 경 우	복용하십시오.	4. 구토 또는 급성 설사 후 투여 권장 사항		- 녹색 활성 정제 복용 후 3~4 시간 이내에 구토나 설사가 발생했다면 가능한 빨리 새로운 흰색 활성 정제(다음날 예정 분)을 복용하십시오. 가능하면 일반적인 정제 복용 시간으로부터 12시간 이내에 새 정제를 복용하십시오. - 두 번 이상 위와 같은 사례가 발생할 경우(2정 이상을 잃을 경우), 추가적인 비호르몬 피임법의 병행을 포함하여 3. 복용을 잊은 경우에 대한 내용을 따르십시오.		뒀음 또는 살정제)을 병행해야 한다. 3) 하나 이상의 녹색 위약 정제의 복용을 잊은 경우 복용을 잊은 날은 건너뛰고 주기가 끝날 때까지 1일 1정씩 계속 복용한다. 4. 구토나 위장장애가 있을 경우 흰색 활성 정제를 복용한 후 3~4 시간 이내에 구토나 설사가 발생했다면 가능한 빨리 새로운 흰색 활성 정제(다음날 예정 분)를 복용한다. 가능하면 새로운 정제를 다음번 정제 복용 시간으로부터 12 시간 이내에 복용한다. 두 번 이상 위와 같은 사례가 발생할 경우, 추가적인 비호르몬 피임법의 병행을 포함하여 3. 복용을 잊은 경우에 대한 용법을 적용한다.	
약 정 제 의 복 용 을 잊 은 경 우	복용하십시오.								
4. 구토 또는 급성 설사 후 투여 권장 사항									
- 녹색 활성 정제 복용 후 3~4 시간 이내에 구토나 설사가 발생했다면 가능한 빨리 새로운 흰색 활성 정제(다음날 예정 분)을 복용하십시오. 가능하면 일반적인 정제 복용 시간으로부터 12시간 이내에 새 정제를 복용하십시오. - 두 번 이상 위와 같은 사례가 발생할 경우(2정 이상을 잃을 경우), 추가적인 비호르몬 피임법의 병행을 포함하여 3. 복용을 잊은 경우에 대한 내용을 따르십시오.									

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 미국(2019.05.23.) 등 48개국

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 야즈정과 허가사항 중 효능·효과, 용법·용량 비교