

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.06.17	접수번호	20160149669
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	바이엘코리아(주)		
제품명	카일리나19.5밀리그램(레보노르게스트렐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	레보노르게스트렐		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1세트 중 레보노르게스트렐(EP) 19.5mg		
신청 사항	효능효과	피임	
	용법용량	<p>이 약은 자궁강에 삽입되며 삽입 후 5년간 유효하다. 생체 내 방출율은 24일 후에 약 17.5µg/일(24시간)이고, 60일 이후 약 15.3µg/일로 감소되고 1년 후 9.8µg/일로 감소한다. 그 이후 점차 감소되어 5년 후의 생체 내 방출율은 7.4µg/일이다. 레보노르게스트렐의 평균 생체 내 방출율은 5년에 걸쳐 약 9µg/일이다.</p> <p>이 약은 삽입 방법에 따라 삽입되었을 때 1년 째 약 0.2%의 실패율을 보이며 5년째에는 약 1.5%의 누적 실패율을 보인다. 감지되지 않는 방출 및 자궁 천공으로 인한 임신 역시 실패율에 포함된다.</p> <p>삽입과 제거/교체</p> <p>이 약은 오직 자궁내삽입시스템 삽입 경험이 있고/또는 이 약의 삽입 과정에 대한 훈련을 받은 의사/의료 전문가에 의해서만 삽입되는 것이 권장된다.</p> <p>이 약은 월경시작 7일 이내에 자궁 내에 삽입되며 월경 주기 중 어느 때라도 새로운 것으로 교체될 수 있다. 임신 초기 3개월 유산 이후 이 약을 즉시 삽입할 수 있다.</p> <p>산후에 삽입할 경우 자궁이 원상태로 회복될 때까지 기다려야 하나 분만 후 6주 이전에 삽입해서는 안된다. 자궁의 회복이 상당히 지연된다면 분만 후 12주까지 기다리는 것을 고려해야 한다. 삽입이 어렵고/또는 삽입 중 혹은 삽입 후에 예외적인 통증이나 출혈이 나타날 경우에는 즉시 신체적 검사나 초음파 검사와 같은 적당한 조치를 취해 천공이 없는지 확인해야 한다.</p> <p>이 약은 초음파 검사 시 보이는 은고리와 파란색 제거용 실의 조합으로</p>	

다른 자궁 내 삽입시스템과 구별될 수 있다. 이 약의 티자형(T) 구조물은 황산바륨을 함유하고 있고, 이를 통해 엑스선 검사에서 육안으로 보인다.

이 약은 겸자를 사용해 실을 부드럽게 잡아 당겨 제거한다. 실이 보이지 않고, 초음파 검사에서 이 시스템이 자궁강에 존재하는 것이 확인되면 좁은 겸자를 사용해 시스템을 제거할 수 있다. 이 과정은 자궁 경관의 확장이나 수술을 필요로 할 수도 있다.

이 시스템은 5년이 지나기 전에 제거되어야 한다. 만약 여성이 같은 방법을 사용해 피임을 계속하기를 원한다면 원래의 시스템을 제거한 후 즉시 새로운 시스템을 삽입할 수 있다.

임신을 원하지 않을 경우에는, 여성이 규칙적으로 월경을 한다면 월경 시작 7일 이내에 시스템을 제거해야 한다. 만약 이 시스템이 월경 주기 중 다른 시점에 제거되었거나 여성이 규칙적으로 월경을 하지 않고 제거 전 일주일 이내에 성관계를 가진 경우, 임신의 가능성이 있다. 지속적인 피임을 위해서는 새로운 시스템을 즉시 삽입하거나 다른 피임법을 시작해야 한다.

이 약을 제거한 후에 시스템이 손상되지 않았는지 확인해야 한다.

사용/조작방법

이 약은 삽입기 내에 들어있는 형태로 멸균 포장되어 제공되며 한 손으로 넣을 수 있도록 한다. 포장은 삽입 전까지 개봉되어서는 안 된다. 개봉된 제품은 무균 조작 하에 다루어져야 한다. 속포장이 손상되었거나 개봉된 경우 사용하지 않는다. 라벨에 표시된 사용기한이 경과된 제품은 삽입하지 않는다.

○ 사용전의 준비사항

- 1) 자궁의 위치와 크기를 확인하고, 급성 생식기감염의 증상 또는 이 약의 삽입에 대한 기타 금기사항, 그리고 임신 가능성을 배제하기 위한 검사를 실시한다.
- 2) 질경을 삽입하여 자궁 경부를 보이게 하고 경부와 질을 적당한 살균액으로 완전히 씻는다.
- 3) 필요하다면 다른 사람의 보조를 받는다.
- 4) 자궁경부의 전면부를 당기개나 겸자로 잡아 자궁을 안정화시킨다. 자궁이 후굴화된 경우에는, 자궁 경부의 후면부를 잡아당기는 것이 더 적절할 것이다. 겸자를 완만히 잡아당겨 자궁경관이 일직선이 되도록 한다. 삽입하는 동안 겸자는 적당한 위치에 있어야 하며, 자궁경부에 대한 상대적 견인력이 유지되어야 한다.
- 5) 탐침(Uterine sound)을 자궁경관의 기저부로 넣어서 자궁강의 깊이를 측정하고, 자궁강의 방향을 확인한다. 자궁내 기형(자궁격막, 점막하 섬유종 등) 이나 이전에 삽입되었으나 제거되지 않은 자궁내 피임장치(치)가 없는지 확인한다. 과정상 어려울 때는 자궁 경관의 확장을 고려

		<p>한다. 자궁 경관의 확장이 필요한 경우 진통제의 사용 그리고/혹은 경부 주위 차단을 고려한다.</p> <p>○ 삽입방법</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 먼저 무균포장을 완전히 개봉하고 무균 조작 하에 무균장갑을 착용한다. 2) 이 약을 삽입관에 넣기 위해 슬라이더를 화살표 방향으로 가장 먼 위치까지 밀어낸다. 이 약은 미리 방출될 수 있으므로 슬라이더를 아래로 잡아당기지 않는다. 한 번 방출되면 이 약은 다시 삽입할 수 없다. 3) 슬라이더를 가장 먼 위치까지 밀어낸 상태로 잡으면서, 측정환 윗부분을 탐침으로 측정한 자궁 깊이에 맞게 이동시킨다. 4) 슬라이더를 가장 먼 위치까지 밀어낸 상태에서 측정환과 자궁경부 사이의 거리가 약 1.5에서 2cm가 될 때까지 삽입기를 자궁경부로 집어넣는다. 이때 힘을 주어 삽입하지 않는다. 필요하다면 자궁 경관을 확장한다. 5) 삽입기를 잡은 상태에서 이 약의 수평팔이 펴지도록 슬라이더를 표시선까지 당긴다. 수평팔이 완전히 펴지도록 약 5초~10초간 기다린다. 6) 측정환이 자궁경부에 닿을 때까지 삽입기를 밀어 넣어 이 약이 자궁 기저부위에 위치해 있도록 한다. 7) 삽입기를 이 위치에 고정시키면서 슬라이더를 완전히 아래로 당겨 이 약을 방출시킨다. 슬라이더를 완전히 아래로 잡아당긴 상태에서 삽입기를 자궁으로부터 부드럽게 제거한다. 이 때 경부 밖으로 약 2cm~3cm가 보이도록 실을 자른다. 시스템이 바르게 위치하지 않는다고 의심되는 경우에는 초음파 등을 통해 위치를 확인한다. 시스템이 자궁강 내에 바르게 위치하지 않은 경우 시스템을 제거한다. 제거된 시스템은 재삽입되어서는 안 된다. <p>○ 제거 및 교체 방법</p> <p>제거 및 교체를 위해서는 이 약의 허가사항을 참고한다. 이 약은 겹자로 제거용 실을 잡아당겨 제거한다. 제거 후 즉시 새로운 다른 약을 삽입할 수 있다.</p>
최종 허가 사항	허가일자	2017.05.18
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 백대현, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 안미령, 최돈웅 (기시) 정재원, 홍정희, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 서진주, 우선욱, 김명호

* 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 자궁강에 삽입되며 삽입 후 5년간 유효하다.

생체 내 방출율은 24일 후에 약 17.5 $\mu\text{g}/\text{일}$ (24시간)이고, 60일 이후 약 15.3 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 감소되고 1년 후 9.8 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 감소한다. 그 이후 점차 감소되어 5년 후의 생체 내 방출율은 7.4 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 레보노르게스트렐의 평균 생체 내 방출율은 첫 1년 동안에는 12.6 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고 5년에 걸쳐 약 9.0 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다.

이 약은 삽입 방법에 따라 삽입되었을 때 1년 째 약 0.2%의 실패율을 보이며 5년 째에는 약 1.4%의 누적 실패율을 보인다. 감지되지 않는 방출 및 자궁 천공으로 인한 임신 역시 실패율에 포함된다.

삽입과 제거/교체

이 약은 오직 자궁내삽입시스템 삽입 경험이 있거나 이 약의 삽입 과정에 대한 훈련을 받은 의료 전문가에 의해서만 삽입되는 것이 권장된다.

이 약은 월경시작 7일 이내에 자궁 내에 삽입되며 월경 주기 중 어느 때라도 새로운 것으로 교체될 수 있다. 임신 초기 3개월 유산 이후 이 약을 즉시 삽입할 수 있다.

산후에 삽입할 경우 자궁이 원상태로 회복될 때까지 기다려야 하나 분만 후 6주 이전에 삽입해서는 안 된다. 자궁의 회복이 상당히 지연된다면 분만 후 12주까지 기다리는 것을 고려해야 한다.

삽입이 어렵고/또는 삽입 중 혹은 삽입 후에 예외적인 통증이나 출혈이 나타날 경우에는 천공의 가능성이 고려되어야하고 신체적 검사나 초음파 검사와 같은 적절한 조치를 취해야 한다.

이 약은 초음파 검사 시 보이는 은고리와 파란색 제거용 실의 조합으로 다른 자궁내삽입시스템과 구별될 수 있다. 이 약의 티자형(T) 구조물은 황산바륨을 함유하고 있고, 이를 통해 엑스선 검사에서 육안으로 보인다.

이 약은 검자를 사용해 실을 부드럽게 잡아 당겨 제거한다. 실이 보이지 않고, 초음파 검사에서 이 시스템이 자궁강에 존재하는 것이 확인되면 좁은 검자를 사용해 시스템을 제거할 수 있다.

이 과정은 자궁 경관의 확장이나 수술을 필요로 할 수도 있다.

이 시스템은 5년이 지나기 전에 제거되어야 한다. 만약 여성이 같은 방법을 사용해 피임을 계속하기를 원한다면 원래의 시스템을 제거한 후 즉시 새로운 시스템을 삽입할 수 있다.

임신을 원하지 않을 경우에는, 여성이 규칙적으로 월경을 하는 상황이면 월경 시작 7일 이내에 시스템을 제거해야 한다. 만약 이 시스템이 월경 주기 중 다른 시점에 제거되었거나 여성이 규칙적으로 월경을 하지 않는 상황에서 제거 전 일주일 이내에 성관계를 가진 경우, 임신의 가능성이 있다. 지속적인 피임을 위해서는 새로운 시스템을 즉시 삽입하거나 다른 피임법을 시작해야 한다.

이 약을 제거한 후에 시스템이 손상되지 않았는지 확인해야 한다.

사용/조작방법

이 약은 삽입기 내에 들어있는 형태로 멸균 포장되어 제공되며 한 손으로 넣을 수 있도록 한다. 포장은 삽입 전까지 개봉되어서는 안 된다. 개봉된 제품은 무균 조작 하에 다루어져야 한다. 속 포장이 손상되었거나 개봉된 경우 사용하지 않는다. 라벨에 표시된 사용기한이 경과된 제품은 삽입하지 않는다.

○ 사용전의 준비사항

- 1) 자궁의 위치와 크기를 확인하고, 급성 생식기감염의 증상 또는 이 약의 삽입에 대한 기타 금기사항, 그리고 임신 가능성을 배제하기 위한 검사를 실시한다.
- 2) 질경을 삽입하여 자궁 경부를 보이게 하고 경부와 질을 적당한 살균액으로 완전히 씻는다.
- 3) 필요하다면 다른 사람의 보조를 받는다.
- 4) 자궁경부의 전면부를 당기거나 겹자로 잡아 자궁을 안정화시킨다. 자궁이 후굴화된 경우에는, 자궁 경부의 후면부를 잡아당기는 것이 더 적절할 것이다. 겹자를 완만히 잡아당겨 자궁경관이 일직선이 되도록 한다. 삽입하는 동안 겹자는 적당한 위치에 있어야 하며, 자궁경부에 대한 상대적 견인력이 유지되어야 한다.
- 5) 탐침(Uterine sound)을 자궁경관의 기저부로 넣어서 자궁강의 깊이를 측정하고, 자궁강의 방향을 확인한다. 자궁내 기형(자궁격막, 점막하 섬유종 등) 이나 이전에 삽입되었으나 제거되지 않은 자궁내 피임장치가 없는지 확인한다. 과정 상 어려울 때는 자궁 경관의 확장을 고려한다. 자궁 경관의 확장이 필요한 경우 진통제의 사용 그리고/혹은 경부 주위 차단을 고려한다.

○ 삽입방법

- 1) 먼저 무균포장을 완전히 개봉하고 무균 조작 하에 무균장갑을 착용한다.
- 2) 이 약을 삽입관에 넣기 위해 슬라이더를 화살표 방향으로 가장 먼 위치까지 밀어낸다. 이 약은 미리 방출될 수 있으므로 슬라이더를 아래로 잡아당기지 않는다. 한 번 방출되면 이 약은 다시 삽입할 수 없다.
- 3) 슬라이더를 가장 먼 위치까지 밀어낸 상태로 잡으면서, 측정환 윗부분을 탐침으로 측정한 자궁 깊이에 맞게 이동시킨다.

4) 슬라이더를 가장 먼 위치까지 밀어낸 상태에서 측정환과 자궁경부 사이의 거리가 약 1.5에서 2cm가 될 때까지 삽입기를 자궁경부로 집어넣는다. 이때 힘을 주어 삽입하지 않는다. 필요하다면 자궁 경관을 확장한다.

5) 삽입기를 잡은 상태에서 이 약의 수평팔이 펴지도록 슬라이더를 표시선까지 당긴다. 수평팔이 완전히 펴지도록 약 5초~10초간 기다린다.

6) 측정환이 자궁경부에 닿을 때까지 삽입기를 밀어 넣어 이 약이 자궁 기저부위에 위치해 있도록 한다.

7) 삽입기를 이 위치에 고정시키면서 슬라이더를 완전히 아래로 당겨 이 약을 방출시킨다.

슬라이더를 완전히 아래로 잡아당긴 상태에서 삽입기를 자궁으로부터 부드럽게 제거한다. 이때 경부 밖으로 약 2cm~3cm가 보이도록 실을 자른다. 시스템이 바르게 위치하지 않는다고 의심되는 경우에는 초음파 등을 통해 위치를 확인한다. 시스템이 자궁강 내에 바르게 위치하지 않은 경우 시스템을 제거한다. 제거된 시스템은 재삽입되어서는 안 된다.

○ 제거 및 교체 방법

제거 및 교체를 위해서는 이 약의 허가사항을 참고한다. 이 약은 겸자로 제거용 실을 잡아당겨 제거한다. 제거 후 즉시 새로운 다른 약을 삽입할 수 있다.

간장애 환자

이 약은 간장애를 가진 여성을 대상으로 연구되지 않았다. 이 약은 급성간질환이나 간종양을 가진 여성에게서는 금기이다.

신장애 환자

이 약은 신장애를 가진 여성을 대상으로 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음환자에는 투여하지 말 것

- 1) 임부 또는 임신이 의심되는 환자(사후피임법으로 사용할 수 없다.)
- 2) 급성 혹은 재발성 골반내 감염 혹은 골반 감염의 위험성 증가와 관련 있는 환자
- 3) 급성 자궁경부염이나 질염이 있는 환자
- 4) 출산 후 자궁내막염이나 또는 지난 3개월 내에 감염성 유산을 경험한 환자
- 5) 자궁경부 종양 환자
- 6) 자궁암 혹은 자궁 경부암 환자
- 7) 유방암 또는 프로게스토겐-의존성 종양
- 8) 이유를 알 수 없는 비정상적인 자궁출혈 환자
- 9) 삽입 혹은 자궁내삽입시스템의 유지(예 : 자궁강을 뒤트는 경우)에 방해가 되는 섬유종을 포함하는 선천적 또는 후천적 자궁 기형을 가진 환자

- 10) 급성 간질환 혹은 간종양 환자
- 11) 기존 자궁내삽입시스템이 제거되지 않은 환자
- 12) 이 약의 주성분 혹은 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 전문의와 상의 후에 주의 깊게 사용될 수 있으며 다음과 같은 증상이 존재하거나 처음 발생하는 경우 본 시스템의 제거를 고려해야한다.

- 1) 편두통, 비대칭적인 시력상실을 동반한 국소 편두통 또는 일과성 뇌허혈증을 시사하는 다른 증상
- 2) 매우 심한 두통
- 3) 황달
- 4) 두드러진 혈압 증가
- 5) 뇌졸중이나 심근경색과 같은 중증 동맥성 질환

이 약은 감염성 심내막염의 위험성이 있는 선천성 심장병 또는 심장판막질환을 가진 여성에게 주의 깊게 사용될 수 있다.

저용량 레보노르게스트렐이 포도당 내성에 영향을 미칠 수 있으며 이 약을 사용하는 당뇨병 환자는 혈중 포도당 농도를 검사해야한다.

3. 이상반응

1) 이상반응요약

이 약을 삽입한 후 대부분의 여성이 생리 출혈 양상의 변화를 경험했다. 시간이 경과할수록 무월경과 드문 출혈의 빈도는 증가하고, 지속적인 출혈과 잦은 출혈의 빈도는 감소했다. 이 약에 대한 임상시험에서 다음과 같은 출혈 양상이 관찰되었다:

표 1. 90일 기준 시점까지의 출혈 양상

	처음 90일	두 번째 90일	1년 째 종료 시점	3년 째 종료 시점	5년 째 종료 시점
무월경	<1%	5%	12%	20%	23%
드문 출혈	10%	20%	26%	26%	26%
잦은 출혈	25%	10%	4%	2%	2%
지속적인 출혈	57%	14%	6%	2%	1%
불규칙한 출혈	43%	25%	17%	10%	9%

* 지속적인 출혈이 있는 환자는 무월경을 제외한 다른 분류의 이상반응 중 하나에 포함될 수도 있다

2) 이상반응 표

이 약과 관련하여 보고된 이상 약물 반응의 빈도는 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내

에서 바람직하지 않은 효과는 심각성이 감소하는 순서대로 나타내었다. 아래 표는 MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs)에 따라 분류된 이상반응을 보여준다. 이 빈도는 1,697명의 여성과 5,225.52 여성-년(women-years)을 포함한 피임을 적응증으로 하는 이 약의 임상시험에서 관찰된 사례에 대한 조발생률(crude incidence)이다.

빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ to $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$) 로 정의된다.

표 2. 임상 2상 및 3상 시험에서 보고된 이상 약물 반응, N=1,697명의 여성 (5,225.52 여성-년)

기관	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
정신계		우울감/우울증	
신경계	두통	편두통	
소화기계	복통/골반통	오심	
피부 및 피하조직계	여드름/지루	탈모증	다모증
비뇨생식기계	생리 출혈 증가 및 감소를 포함한 출혈변화, 점상출혈, 희발월경 및 무월경, 난소낭종*, 음문질염,	상부 생식관 감염, 월경통, 유방통/불편감, 자궁내 피임기구 방출 (전체 혹은 부분), 생식기 분비물	자궁천공**

* 임상시험에서 난소 낭종은 초음파 검사에서 비정상이거나, 비기능성일 경우 및/또는 직경이 3cm보다 클 때는 이상반응으로 간주하였다.

** 이 빈도는 기타 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템 그리고 구리 자궁내장치를 사용하는 여성에 대한 대규모의 전향적 비교 비-중재, 코호트 연구에 근거하였다. 이 연구는 장치 삽입 당시 수유 중인 경우와 출산 후 36주까지에 삽입한 경우가 천공에 대해 독립적인 위험 인자임을 보여주었다 (4. 일반적 주의 항 참조). 이 약으로 수유부를 제외한 여성을 대상으로 한 임상시험의 천공의 빈도는 “드물게” 였다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

다른 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템 사용과 관련하여 발진, 두드러기, 혈관부종을 포함한 과민반응 사례가 보고되었다.

이 약을 사용하는 도중 임신을 하게 된 여성에게서 자궁 외 임신의 상대적인 위험성이 증가한

다.

제거용 실은 성관계 도중 파트너에 의해 감지될 수 있다.

다음의 이상반응이 이 약의 삽입 및 제거 과정과 관련되어 보고되었다.

- 삽입 및 제거 과정 중의 통증 및 출혈, 삽입 관련 현기증 및 실신을 동반한 혈관미주신경 반응
- 삽입 및 제거과정은 간질 환자에게 발작을 촉발시킬 수 있다.
- 자궁내 장치 삽입 이후에 패혈증(연쇄구균 A군에 의한 패혈증 포함)의 사례가 보고되었다.

4. 일반적 주의

의학적 검진/상담

삽입 전에 이 약의 유익성 및 위험성(천공의 증상/징후 및 자궁외 임신 위험 포함)에 대해 여성에 알려주어야 한다. 골반내진검사와 유방검사를 포함하는 신체적 검사를 실시해야 한다. 의료전문가의 평가에 따라 필요한 경우 자궁경부 도말검사를 실시해야 한다. 임신 및 성적으로 전염되는 질환이 없어야 하고 생식기 감염은 삽입 전 성공적으로 치료해야 한다. 자궁의 위치 및 자궁강의 크기를 결정해야 한다. 효과를 극대화하고, 방출의 위험성을 줄이기 위해서 이 약을 자궁 기저부에 위치시키는 것이 중요하며 삽입에 대한 지시사항을 주의 깊게 따라야 한다. 정확한 삽입 기술 훈련의 중요성이 강조되어야 한다. 삽입과 제거 시 통증과 출혈이 있을 수 있으며, 이 과정은 혈관미주신경 반응을 촉발할 수 있다. (예 : 실신, 간질 환자에서 발작). 삽입 후 4주 내지 12주에 재검사를 해야 하며 그 이후로는 일년에 한 번씩 또는 임상적인 징후가 있을 경우는 더 자주 검사를 실시해야 한다. 이 약은 사후 피임약으로 사용되지 않는다. 이 약은 호르몬대체요법 시 발생할 수 있는 많은 양의 생리 출혈 또는 자궁내막증식증의 예방목적으로 사용이 권장되지 않는다. 이 약을 포함하여 모든 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템을 사용할 경우 삽입한 지 첫 한 달 안에 불규칙한 출혈, 점상 출혈이 빈번하다. 불규칙한 출혈은 자궁내막폴립, 자궁내막증식증 혹은 자궁내막암의 증상일 수 있으므로 출혈이 더 심해지고/또는 시간이 갈수록 불규칙해진다면 적절한 진단적 조치가 이루어져야 한다.

월경 출혈 양상에 대한 영향

출혈 양상에 대한 영향은 이 약 사용하는 대부분의 환자에서 예상되며, 이러한 변화는 이 약의 주성분인 레보노르게스트렐이 자궁내막에 미치는 직접적인 영향에서 나타난 결과이며, 난소 활성화와는 큰 관련이 없다. 불규칙한 출혈 및 점상 출혈은 이 약 사용 첫 1달에 흔하게 발생한다. 드문 출혈 및/또는 무월경은 점진적으로 나타난다. 마지막 기간인 5년 사용동안 약 26.4%에서 그리고 약 22.6%에서 각각 드문 출혈 및 무월경이 나타났다. 이전 생리 시작일로부터 6주 내에 생리를 시작하지 않을 경우 임신의 가능성을 고려해야 한다.

시간이 지날수록 출혈이 증가하거나 불규칙하게 되면 자궁내막성 폴립, 내막증, 암의 증상 또는 자궁내장치 배출일 수 있으므로 적절한 검사를 실시하여야 한다.

골반감염

환자들은 골반 감염과 관련된 위험인자(예: 여러 사람과 성관계를 맺고 있는 파트너, 성병, 골

반 내 감염의 병력)에 대해 충분히 평가해야 한다. 골반 내 염증성 질환과 같은 골반감염은 심각한 결과를 초래할 수 있고, 생식 능력에 손상을 끼치며 자궁 외 임신의 위험성을 높일 수도 있다.

극히 드물지만, 다른 부인과 진찰이나 수술과 마찬가지로 자궁내피임기구 삽입 이후에 중증의 감염이나 패혈증(연쇄구균 A군에 의한 패혈증 포함)이 발생할 수 있다.

만약 여성이 재발성의 자궁내막염이나 골반 내 감염을 경험하거나 또는 급성 감염이 중증이거나 혹은 치료에 반응하지 않는 경우에는 이 약을 제거해야 한다.

방출

이 약에 대한 임상시험에서, 방출 발생율은 낮았고, 다른 자궁내피임기구나 자궁내삽입시스템에서 보고된 것과 동일한 범위 내에 있었다. 이 약이 완전히 방출되거나 일부분이 방출될 때에는 출혈이나 통증이 나타날 수 있다. 그러나 이 약을 사용하는 여성이 인지하지 못하는 경우에도 부분적으로 혹은 완전히 자궁에서 방출될 수 있고 이로 인해 피임 효과가 감소하거나 소실될 수 있다. 이 약은 일반적으로 시간이 지남에 따라 월경양을 감소시키므로 월경양의 증가는 이 약이 방출된 상태라는 것을 나타낼 수 있다. 이 약이 부분적으로 방출된 경우 이 약은 제거되어야 하고, 임신이 아니라면 새로운 시스템을 바로 삽입할 수 있다. 이 약을 사용하는 여성은 이 약의 실 부분을 확인하는 방법을 배워야 하고, 실이 감지되지 않을 경우 의료 전문가에게 연락해야 한다.

천공

자궁내피임제 사용으로 인한 자궁체 혹은 자궁경부의 천공이나 관통이 발생할 수 있고 삽입과정 중 더 빈번하게 발생할 수 있다. 그러나, 어느 정도 시간이 지날 때까지 발견되지 않을 수도 있고 이로 인해 이 약의 효과가 감소될 수 있다. 이러한 경우 시스템은 제거되어야 한다. 기타 자궁내장치 사용자들에 대한 대규모의 전향적 비교 비-중재 코호트 연구(N=61,448명의 여성)에서 1년의 관찰 기간 동안, 천공의 발생율은 전체 코호트에서 1000회 삽입 당 1.3 (95% CI:1.1 - 1.6) 이었다; 다른 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템의 코호트에서는 1000회 삽입 당 1.4 (95% CI: 1.1 - 1.8) 이었고, 구리 자궁내장치의 코호트에서는 1000회 삽입 당 1.1 (95% CI: 0.7 - 1.6) 이었다. 이 연구의 하위군 (기타 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템 또는 구리 자궁내장치를 사용한 N=39,009명의 여성) 에서 관찰 기간을 5년까지로 연장했을 때 , 전체 5년의 기간 동안 언제라도 감지된 천공의 발생율은 1000회 삽입 당 2.0 (95% CI: 1.6 - 2.5)이었다. 이 연구는 장치 삽입 당시 수유 중인 경우와 출산 후 36주까지에 삽입했던 경우에 모두 천공 위험 증가와 관련이 있었음을 나타냈다 (표3 참조). 이러한 위험인자들은 5년동안 추적된 하위군에서도 확인되었다. 이 두 위험인자들 모두 삽입한 자궁내장치의 종류와는 무관했다.

표 3. 1년간 관찰된 전체 코호트에 대해 1000회 삽입 당 천공의 발생율, 수유 여부와 삽입 당시 출산으로부터의 기간(경산부)으로 구분함

	삽입 당시 수유한 경우	삽입 당시 수유하지 않은 경우
삽입 ≤출산 후 36주	5.6 (95% CI 3.9-7.9; n=6047 회 삽입)	1.7 (95% CI 0.8-3.1; n=5927 회 삽입)
삽입 >출산 후 36주	1.6 (95% CI 0.0-9.1; n=608 회 삽입)	0.7 (95% CI 0.5-1.1; n=41910 회 삽입)

천공의 위험은 자궁 후굴이 고정된 여성에서 증가할 수 있다.

자궁 외 임신

자궁외 임신, 난관수술 혹은 골반 감염의 병력이 있는 여성은 자궁 외 임신의 위험성이 증가한다. 하복부 통증(특히 월경 주기를 건너뛴 것과 관련이 있는) 이 나타나거나 무월경 여성에서 출혈이 시작된다면 자궁 외 임신 가능성을 고려해보아야 한다.

이 약을 사용하는 도중 임신한 여성은 자궁 외 임신 여부를 평가해야 한다. 이 약 사용자에서 자궁외 임신의 절대적 위험성은 낮지만, 이 약을 시술한 여성이 임신한 경우 자궁 외 임신이 될 상대적인 가능성이 증가한다. 이 약 사용자 중 자궁 외 임신의 전반적인 발생률은 0.20/100 여성-년 (women-years) 이다.

실 소실

후속 검사 시 자궁 경부에서 제거용 실이 보이지 않을 경우, 임신이 아닌지 확인해야 한다. 실이 자궁 또는 자궁경관으로 위치하였다가 다음 월경주기 중에 다시 나타날 수 있다. 임신이 아님이 확인되었다면 적절한 기구를 사용하여 자궁경관을 조심스럽게 조사하여 대부분의 경우 실을 제자리에 위치시킬 수 있다. 실이 발견되지 않을 경우, 방출 또는 천공의 가능성이 고려되어야 한다. 시스템의 위치를 확인하기 위해 초음파 검사를 실시할 수 있다. 초음파를 사용할 수 없거나 초음파로 확인이 잘 되지 않는 경우 엑스선을 사용하여 이 약의 위치를 확인할 수 있다.

난소낭종/ 크기가 커진 난포

이 약의 피임 효과는 주로 자궁 내 국소적인 효과에 기인하기 때문에, 일반적으로 가임기 여성에서 규칙적인 난포 발달, 난자 방출 및 난포폐쇄를 포함한 난소 기능에 변화는 없다. 때때로 난포 폐쇄가 지연되어 난포 형성이 지속될 수도 있다. 이러한 크기가 커진 난포는 임상적으로 난소낭종과 구별이 될 수 없다. 임상시험에서 이 약을 사용하는 여성의 약 22.2%에서 이상반응으로 출혈성 난소낭종과 과열성 난소낭종을 포함한 난소낭종이 적어도 1회 이상 보고되었다. 이러한 난포 중 대부분은 무증상이나 일부의 경우 골반통이나 성관계 시 통증을 동반할 수 있다.

크기가 커진 난포는 대부분의 경우, 2~3개월 관찰 후 자연적으로 없어지나, 그렇지 않을 경우 지속적인 초음파검사 및 기타 진단/치료 방법이 권장될 수 있다. 드물게 수술적 요법이 필요할 수 있다.

자기 공명 영상 (MRI)

이 약과 같은 크기의 은고리와 T-도체로 구성된 기타 LNG-자궁내삽입시스템의 비임상 시험 자료에 따르면, 이 약을 삽입한 여성은 다음과 같은 조건 하에서 안전하게 자기 공명 검사를 받을 수 있다:

- 3테슬라(Tesla) 이하의 정자기장(Static magnetic field),
- 36000 Gauss/cm (360 T/m) 이하의 공간 경사장(Spatial gradient field).
- 첫 번째 수준의 조절 모드에서 최대 전신 평균 전자파 흡수율 (SAR) 4W/kg 로 15분간 연속적으로 스캔

비임상시험에서, 최대 전신 평균 전자파 흡수율 (SAR) 2.9W/kg 로 송/수신 신체 코일을 사용하여 3T에서 15분간 스캔을 하였을 때, 앞서 언급한 LNG-자궁내삽입시스템이 1.8°C 이하의 온도 상승을 발생시켰다.

관심 영역이 이 약의 삽입위치와 동일 영역 혹은 상대적으로 가까운 곳에 위치할 경우, 미미한 영상왜곡 현상(Imaging artifact)이 생길 수 있다.

5. 상호작용

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

마이크로솜 효소를 유도시키는 약물과 상호작용이 발생할 수 있고, 성호르몬의 제거율 증가가 나타날 수 있다.

1) 레보노르게스트렐의 제거율을 증가시키는 성분: 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신이며, 옥스카바제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유한 약물도 이러한 영향이 있을 수 있다. 이러한 약물이 이 약의 피임 효과에 미치는 영향은 알려지지 않았으며 국소적 작용기전을 고려할 때도 중요하다고 여겨지지 않는다.

2) 레보노르게스트렐의 제거율에 가변적인 영향이 있는 약물: 많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)를 성호르몬과 병용 시 프로게스틴의 혈장 농도를 증가 또는 감소시킬 수 있다.

3) 레보노르게스트렐의 제거율을 감소시키는 성분 (효소 억제제): 아졸계 항진균제 (예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드 (예:클라리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬과 자몽주스와 같은 강력하거나 중등도의 CYP3A4 저해제는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 약의 삽입은 금기이다.

이 약을 사용하는 여성이 임신을 하게 되면, 시술한 자궁내피임제가 남아 있을 경우 유산 및 조기분만의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 시스템을 제거하는 것이 권장된다. 이 약을 제거하거나 혹은 자궁을 조사하는 것 역시 자연 유산을 초래할 수 있다. 자궁 외 임신이 아님을 확인하여야 한다. 여성이 임신을 지속하길 원하고 시스템을 제거할 수 없다면 조산의 위험성과 가능한 결과에 대해서 알려주어야 한다. 이러한 임신 과정은 면밀히 관찰되어야 한다. 이 약을 사용하는 여성들은 열을 동반한 복부 경련통과 같은 임신의 합병증을 나타내는 모든 증상을 보고하도록 해야 한다. 레보노르게스트렐의 자궁 내 투여와 국소적 노출로 인해 여성 태아에게 남성화 영향이 발생할 가능성을 고려해야 한다. 이 약의 높은 피임효과로 인해 이 약을 사용하는 중 임신이 될 경우는 임상적 경험에 비추어 볼 때 제한적이다.

레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템이 시술된 상태로 임신을 지속하는 경우에 이러한 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템 사용으로 인해 출생 결함이 나타난다는 증거가 현재까지는 없다는 것을 이 약을 사용하는 여성에게 알려야 한다.

2) 수유부

일반적으로 산후 6주 이후에 프로게스토겐 단독 요법을 사용하였을 때 영아의 성장이나 발달에 미치는 해로운 효과는 없는 것으로 보인다. 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템은 모유의 양이나 질에 영향을 끼치지 않는다. 소량의 프로게스틴(레보노르게스트렐 용량의 약 0.1%)이 수유부의 모유로 이행된다.

3) 생식능(Fertility)

레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템의 사용은 향후 생식 과정을 바꾸지 않는다. 레보노르게스트렐 함유 자궁내삽입시스템을 제거한 후에는 여성의 생식능은 정상으로 돌아온다.

7. 소아, 고령자에 대한 투여

1) 소아

이 약의 안전성 및 유효성은 18세 이상의 여성을 대상으로 연구되었다. 18세 미만의 사춘기 이후 여아에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 이 약의 초경 전 사용에 대한 적응증은 없다.

2) 고령자

이 약은 65세 이상의 여성을 대상으로 연구되지 않았다. 이 약의 폐경기 이후 여성의 사용에 대한 적응증은 없다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 멸균된 포장의 봉인이 깨지거나 손상된 것처럼 보이는 경우, 개봉된 경우 제품을 사용하지 않는다.

2) 재멸균하지 않으며 이 약은 오직 1회 사용한다.

3) 사용(유효)기한이 경과된 제품은 삽입하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.06..17				
보완요청 일자		2016.08.17. 2017.04.13	2016.08.17. 2017.04.13	2016.11.04	
보완접수 일자		2017.02.17. 2017.04.13	2017.02.17. 2017.04.13	2017.02.16	
최종처리 일자	2017.05.18				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분	자료번호																																				
	2								3				4						5			6			7	8	비고										
	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)	1)		2)	1)	2)	3)	가	나	다		
3. 유효성분의 새로운조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	X	○	○	○	△	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	※ 효력시험에 관한 자료는 동성분 기허가(미레나, 제이디스) 제제개선을 통해 제형 함량 또는 용법용량이 다른 전문의약품에 해당하여 임상시험자료로 같음(제28조제6항)																																				

○ 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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제출한 임상시험을 통해 피임에 대한 유효성을 입증하였음
1차 유효성 평가변수인 5년간의 펄지수(Pearl Index)는 0.29(95% CI 상한값 0.50)로 피임실패율은 낮게 유지되었음
- 기존 저함량제제에 해당하는 “제이디스”와의 직접 비교 시 3년간의 PI 값은 유사(0.31 vs 0.33)하였고, 고함량제제에 해당하는 “미레나”와의 5년 PI값 간접 비교 시(허가당시 제출자료)에서도 유사한 양상(0.29 vs 0.11~0.7)을 나타내었음
- 연령, 분만력, BMI에 따른 인구통계학적 하위 분석 시에도 요인별 PI는 낮게 유지되었음
- 해당 임상시험은 유럽(스웨덴이 reference 국가) 허가당시 제출한 자료임을 입증하는 자료 보완 제출
- 기허가 제품(제이디스)와 허가사항을 보완 제출함(일부 문구 시정회신)

[약어 및 정의]

- LCS16: 키리나19.5밀리그램
- LCS12: 제이디스13.5밀리그램
- LARC: Long-Acting Reversible Contraceptive
- LNG: Levonorgestrel, 레보노르게스트렐
- IUS: Intrauterine delivery system 자궁내 전달 시스템
- PI: Pearl Index 펄지수

$$\text{※ Pearl Index} = \frac{\text{임신된 여성 수} \times 12}{\text{피임약 복용 여성 수} \times \text{복용한 개월 수}} \times 100$$

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 카일리나19.5밀리그램(레보노르게스트렐)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 프로게스틴
- 약리작용 기전 : 자궁강과 자궁경관에서의 국소 프로게스틴 효과로 자궁내막에 LNG농도가 높아지면, 내막 에스트로겐과 프로게스테론 수용체를 하향조절(Down regulate)하여, 자궁 내막을 순환하는 에스트라디올에 대한 활성을 상대적으로 둔감하게 하고, 강한 항증식 효과를 유도함. 아울러 자궁 점액이 짙어지면서 정자의 운동성을 감소시켜 수정을 방해함
- 5년간의 피임을 유지하면서 기존 제제 보다 작은 몸체의 특징을 갖고 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- 동일한 기간동안(5년) 삽입되는 “미레나” 보다 낮은 일일 LNG 방출량에도 높은 피임을 유지하며, 기존 3년 제품(제이디스)과 동일한 T-몸체 크기이나 긴 사용기간 제공

- 허가 자궁내 피임장치 제품들의 in vivo 방출 속도 비교

in vivo release rate	키리나19.5밀리그램(레보노르게스트렐), 바이엘코리아(주)	미레나 20마이크로그램/일 (레보노르게스트렐), 바이엘코리아(주)(52mg)	제이디스13.5밀리그램(레보노르게스트렐), 바이엘코리아(주)
삽입 후 24hr	17.5µg/일	20µg/일	-
삽입 후 1년 시점	9.8µg/일	18µg/일	6.0
삽입 후 3년 시점	7.9µg/일	13.5µg/일	5.4µg/일
삽입 후 5년 시점	7.4µg/일	10µg/일	--
5년 평균	9µg/일	14µg/일	6µg/일(3년 평균)
3~4주 후 in vitro release rate	16µg/일	20µg/일	12µg/일

* in vitro에서 키리나는 3~4주 후에 16µg/일 방출되고 제이디스는 12µg/일 방출

- 유럽(2016.11.), 미국(2016.09)에 허가 완료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 피임 종류
: 콘돔, 불임수술, 정관수술, 자궁내 장치, 월경 주기법 등이며 , 자궁내 장치의 경우 국내 2009년 약 12.8%에 해당함
- 사전 경구피임제의 피임성공률
- 사전피임제를 1년간 용법용량에 따라 꾸준히 정확하게 복용한 사람의 경우 피임성공률은 99.7%/1년 이나, 일

반적인 실생활 환경 하에서는 92~98%/1년의 피임성공율을 보임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 레보노르게스트렐 자궁내 장치 피임제의 경우 생리 출혈 양상 변화가 가장 많은 빈도로 보고되어 있으며, 그 외로, 두통, 복통, 골반통, 여드름, 우울감/우울증, 오심, 탈모/다모 등이 저용량의 자궁내 장치 피임제(제이디스)에서 보고되어 있음

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)

- 레보노르게스트렐 : EP 'levonorgestrel'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p>■ 정상 ■ 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 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p> <p>제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 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 ■ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PETG PE 필름(뚜껑)	기준 내 적합
중간가속시험	30°C/75% RH		기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 안정성시험자료를 근거로 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품품목허가신고심사규정」 28조 제6항(제2조제9호마목에 해당하는 품목으로서 이미 허가된 품목과 비교 임상시험을 통해 동등함을 입증할 수 있는 경우)을 근거하여 5. 약리시험에 관한 자료 중 가. 효력시험자료를 비교임상시험자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험 보고서에 GCP 준수 명시
- 제출한 2건의 임상시험결과보고서는 모두 국외에서 실시한 것으로 허가당시 제출한 자료임을 확인할 수 있는 자료 보완 필요(유럽 허가 당시 제출 자료 확인(공증)자료 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 품목과 관련되어 총 2건의 임상시험자료가 제출

(2상) 308901 다기관, 공개, 무작위 배정, 용량 탐색 2상의 분만 경험이 없는 또는 경험이 있는 피임을 하고자 하는 여성을 대상으로 최대 3년간 저용량(in vitro 12µg/24 h 및 16µg/24 h) 자궁내 피임 장치에 대한 미레나와의 비교 시험
(3상) 91665/310442 다기관, 공개, 무작위배정 디자인의 18~35세 여성을 대상으로 2가지 저용량(in vitro 12µg/24 h 및 16µg/24 h)의 자궁내 피임 장치에 대한 최대 3년 및 추가 연장 5년 간

의 안전성 유효성 평가

* 참고로 2건의 임상시험은 제이디스 허가당시 제출된 임상시험과 동일하며, 당시 신청 시에는 3상임상시험이 연장 (4, 5년) 시험이 진행 중이었으며, 이 후 종료 후 해당 결과가 포함된 보고서가 제출된 것임

6.3. 생물약제학시험

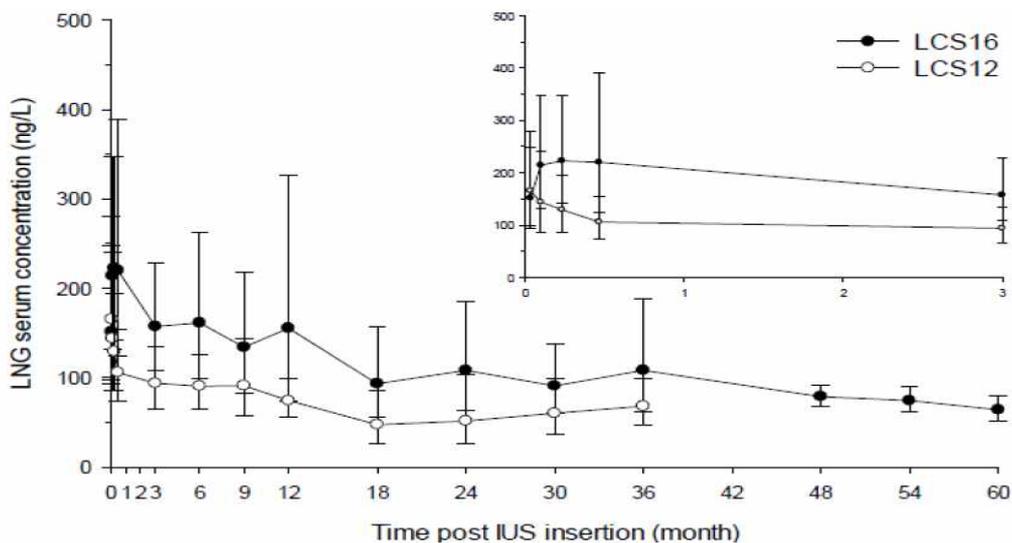
- 별도 약동학 시험은 실시 되지 않았음
- LCS16, LCS12의 3~4주 동안의 in vitro 방출속도는 각각 16, 12 μ g/일
- 3상 임상시험에서 시험 도중 제거된 장치의 잔류량을 토대로 삼입 후 기간에 따른 방출 속도는 다음과 같음

Time point	Days after insertion	LCS16 In vivo release rate (μ g/day)	LCS12 In vivo release rate (μ g/day)
Day 25	24	17.5	14.0
2 months	60	15.3	9.6
1 year	365	9.8	6.0
3 years	1095	7.9	5.4
5 years	1825	7.4	--
Mean over 3 years	0-1095	--	6.4
Mean over 5 years	0-1825	9.0	--

6.4. 임상약리시험

- 별도 약동학시험은 실시되지 않았으며, 핵심임상시험에서 일부 환자에 대하여 약동학 평가를 위한 채혈을 실시함

	C _{max} (ng/L)	t _{max} (d)	C _{min} (ng/L)	t _{min} (d)	C _{last} (ng/L)	t _{last} (d)	AUC(0-t _{last}) (ng·d/L)	C _{av} (ng/L)
LCS16 (5-years) N=3	214 (30.7%)	4 (3-8)	60.2 (14.7%)	1788 (1650-1819)	64.0 (23.0%)	1819 (1788-1832)	179010 (11.4%)	98.7 (11.4%)
LCS16 (3-years) N=6	264 (62.5%)	7.5 (3-364)	85.7 (50.1%)	559 (385-916)	108 (60.3%)	1086 (1084-1096)	136358 (53.9%)	125 (54.0%)
LCS12 (3-years) N=7*	171 (52.1%)	2 (1-16)	38.8 (85.5%)	733 (546-1085)	68.1 (38.1%)	1085 (1083-1135)	76461 (41.6%)	70.0 (42.3%)



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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과																																				
§ Efficacy : Contraception																																										
2상	91412/30 8901	다가관, 공개, 무작위, 용량탐색	건강한 18~41 세 여성 분만력이 있 거나 없는 피 임이 필요한 여성 738명	LCS16 245명 LCS12 239명 미레나 254명	3년 + LCS 16군 에 대해 2년 연장	<p>1차 유효성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 임신의 발생(Unadjusted PI) <table border="1"> <thead> <tr> <th>임신발생</th> <th>LCS12</th> <th>LCS16</th> <th>미레나</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3년 PI</td> <td>0.17</td> <td>0.83</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>95% CI 상한</td> <td>(0.93)</td> <td>(1.944)</td> <td>(0.60)</td> </tr> <tr> <td>3년 누적 피임실패율(%) Kaplan-Meier</td> <td>0.5</td> <td>2.5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>2차 유효성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 출혈 양상은 3군간 유사하였음 - 53명에 대한 난소/경부 기능검사에서 LCS16군 및 미레나 군은 상대적으로 무배란 비율이 증가 되었음 - 자궁내막 조직검사 상에서 비정상적인 변화가 관찰된 환자는 각 군(LCS12, LCS16) 당 1명만 관찰되었음 <p>약동학 평가</p> <p>: 일부 환자의 혈장 농도 분석 결과 레보노르게스텔의 농도는 용량 의존적 양상을 보였음</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C(6) (ng/L)</th> <th>C(12) (ng/L)</th> <th>C(24) (ng/L)</th> <th>C(36) (ng/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LCS12</td> <td>93.3 (38.7%) N=12</td> <td>83.3 (23.5%) N=12</td> <td>65.7 (31.7%) N=9</td> <td>68.5 (33.0%) N=8</td> </tr> <tr> <td>LCS16</td> <td>121 (53.1%) N=10</td> <td>109 (44.0%) N=9</td> <td>98.9 (64.9%) N=7</td> <td>85.2 (63.9%) N=7</td> </tr> <tr> <td>Mirena</td> <td>254 (38.0%) N=13</td> <td>222 (40.4%) N=12</td> <td>192 (36.9%) N=12</td> <td>165 (40.5%) N=12</td> </tr> </tbody> </table> <p>: LCS12의 최고 농도는 삼입 후 14일(median)에 도</p>	임신발생	LCS12	LCS16	미레나	3년 PI	0.17	0.83	0	95% CI 상한	(0.93)	(1.944)	(0.60)	3년 누적 피임실패율(%) Kaplan-Meier	0.5	2.5	0		C(6) (ng/L)	C(12) (ng/L)	C(24) (ng/L)	C(36) (ng/L)	LCS12	93.3 (38.7%) N=12	83.3 (23.5%) N=12	65.7 (31.7%) N=9	68.5 (33.0%) N=8	LCS16	121 (53.1%) N=10	109 (44.0%) N=9	98.9 (64.9%) N=7	85.2 (63.9%) N=7	Mirena	254 (38.0%) N=13	222 (40.4%) N=12	192 (36.9%) N=12	165 (40.5%) N=12
임신발생	LCS12	LCS16	미레나																																							
3년 PI	0.17	0.83	0																																							
95% CI 상한	(0.93)	(1.944)	(0.60)																																							
3년 누적 피임실패율(%) Kaplan-Meier	0.5	2.5	0																																							
	C(6) (ng/L)	C(12) (ng/L)	C(24) (ng/L)	C(36) (ng/L)																																						
LCS12	93.3 (38.7%) N=12	83.3 (23.5%) N=12	65.7 (31.7%) N=9	68.5 (33.0%) N=8																																						
LCS16	121 (53.1%) N=10	109 (44.0%) N=9	98.9 (64.9%) N=7	85.2 (63.9%) N=7																																						
Mirena	254 (38.0%) N=13	222 (40.4%) N=12	192 (36.9%) N=12	165 (40.5%) N=12																																						

					<p>달(137ng/L)하였으며 LCS16은 11일 후 186ng/L로 관찰되었음</p> <p>안전성 평가 이상사례 발현은 군간 유사하였으며, 두통, 여드름, 유방불편감, 복부팽창, 감정변화, 난소 난포, 체중 증가, 유방통증, 외음부 칸디다, 복부통증, 하복부 통증, 상복부 통증 순으로 보고되었음</p>															
3상	91665/31 04442	다기관, 공개, 무작위, 2군 평행설계	건강한 18~35 세 여성 분만력이 있 거나 없는 피 임이 필요한 여성	LCS16 1452명 LCS12 1432명	<p>1차 유효성 평가</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>임신의 발생 (FAS No)</th> <th>LCS16 (n=1452)</th> <th>LCS12 (n=1432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)</td> <td>0.16 (0.58)</td> <td>0.41 (0.96)</td> </tr> <tr> <td>5년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)</td> <td>0.29 (0.50)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1년째 누적 실패율 (95% CI)</td> <td>0.178% (0.044~0.709)</td> <td>0.404% (0.168~0.971)</td> </tr> <tr> <td>5년째 누적 실패율 (95% CI)</td> <td>1.445% (0.823~2.531)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>3년 + LCS 16군 에 대해 2년 연장</p> <p>2차 유효성 평가 - 자궁내장치 탈출 수, 월경 출혈 또는 무월경으로 인한 중단 및 총 중단 수 기타 하위 집단 분석 변수 - 난소 및 자궁경부 기능, 자궁내막 조직학 및 지혈 인자, 약동학, 은이온 농도, 골밀도</p> <p>안전성 평가 : 새롭게 보고되거나, 예상치 못한 이상반응은 보고되지 않았으며, 전반적인 내약성은 양호하였음 : 이상반응은 난소낭종, 여드름, 요로감염, 박테리아성 질염, 두통, 경관 이형성 등의 순으로 보고되었음</p> <p>*조정되지 않은 Pearl Index(Unad PI): 자궁내 장치의 위치에 상관없이 계산</p>	임신의 발생 (FAS No)	LCS16 (n=1452)	LCS12 (n=1432)	1년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)	0.16 (0.58)	0.41 (0.96)	5년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)	0.29 (0.50)	-	1년째 누적 실패율 (95% CI)	0.178% (0.044~0.709)	0.404% (0.168~0.971)	5년째 누적 실패율 (95% CI)	1.445% (0.823~2.531)	-
임신의 발생 (FAS No)	LCS16 (n=1452)	LCS12 (n=1432)																		
1년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)	0.16 (0.58)	0.41 (0.96)																		
5년 간 조정되지 않은 PI (95% CI 상한)	0.29 (0.50)	-																		
1년째 누적 실패율 (95% CI)	0.178% (0.044~0.709)	0.404% (0.168~0.971)																		
5년째 누적 실패율 (95% CI)	1.445% (0.823~2.531)	-																		

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 분석대상군
 - 총 3,661명이 스크리닝 되어 총 2,885명의 여성이 무작위 배정되었고, 2,884명이 LCS 삽입이 성공 또는 시도되었음(LCS16: 1452명, LCS12: 1432명)
 - 이 중 3년 치료 기간을 완료한 LCS16군 870명 중 707명 여성이 연장기간을 지속
 - FAS대상은 LCS16명의 여성이 포함되었고, 유효성과 안전성 분석에 모두 사용되었음
 - *PP 분석군은 정의되지 않았음
- 인구통계학적인 특성과 기초적인 특성
 - 대부분 여성 백인이(80.2%)였으며, 평균나이는 27.1세였음 평균 BMI는 25.32 kg/m²
 - 분만 무경험은 39.5%

<p>*선정기준</p> <p>① 동의서 서명</p> <p>② 18~35세의 피임이 필요한 양호한 건강상태</p>
--

- ③ LCS을 삽입하기에 적절한 건강 및 자궁 상태라고 연구자가 판단
- ④ 정상 범위 내의 임상실험실적 수치
- ⑤ 예정 된 방문을 준수하고, 시험 절차를 따를 수 있는 의지 및 상태
- ⑥ 정기적인 월경주기(21~35일)(호르몬성 피임제 사용 없이 내인적 주기) *제외기준
- ① 임신 또는 수유 중
- ② visit 1 6주 이내 질분만, 제왕절개 또는 유산
- ③ 자궁 외 임신
- ④ visit 1 3개월 이내 감염성 유산 또는 분만 후 자궁내막염 병력
- ⑤ 원인불명 비정상 자궁 출혈
- ⑥ 생식기 감염(치료되지 않은)
- ⑦ 비정상 경부 smear 결과
- ⑧ 골반염
- ⑨ 선천성 또는 후천성 자궁 비정상
- ⑩ 장치 삽입, 제거가 곤란한 자궁강내 distortion (예. 근종)
- ⑪ 진단/의심 되는 생식기 암, 미치료된 경부 이형성
- ⑫ 심부정맥혈전 또는 혈전정맥염
- ⑬ 임상적으로 유의미한 자궁내막의 폴립으로 인해 연구자가 출혈 패턴을 평가할 수 없는 경우
- ⑭ 임상적으로 유의미한 난소난포
- ⑮ 성호르몬함유 제제 복용 또는 자궁내 장치 삽입된 환자
- ⑯ 장기간 효과가 지속되는 성호르몬 삽입제를 12개월 이내 사용
- ⑰ 혈액 응고에 영향을 미치는 약물을 1개월 이내 복용(예. 헤파린, 쿠마린)
- ⑱ 혈액 응고와 관련한 질환
- ⑲ 면역결핍환자
- ⑳ LCS 에 대해 과민증
- ㉑ 스크리닝시 악성암 또는 악성 이전 단계 암으로 진단되거나 의심
- ㉒ 치료에 비반응하는 동맥 고혈압환자(수축기 140mmHg 초과 또는 이완기 90mmHg 초과)
- ㉓ 중증 간장애 환자(양성 또는 악성 종양포함)
- ㉔ 만성 알코올, 약물 의존성 상태
- ㉕ HIV 감염환자 또는 성관계 매개 감염질환 환자

• 1차 유효성 평가

- 혈청 HCG 측정을 통해 임신여부 판단(visit 2, 10(3년), 12, 14(5년)시점)
- LCS16을 삽입받은 환자 (FAS 1452명)중 5년간 13건의 임신 발생

	LCS16				LCS12			
	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL
PI by year of treatment and over 3 and 5 years, women 18 to 35 years of age ^a								
Year 1 PI	1452 / 2	1252.43	0.16	0.58	1432 / 5	1216.89	0.41	0.96
Year 2 PI	1206 / 4	1066.87	0.37	0.96	1162 / 3	1015.57	0.30	0.86
Year 3 PI	1010 / 4	897.75	0.45	1.14	960 / 2	825.17	0.24	0.88
Year 4 PI	773 / 1	659.17	0.15	0.85	NA	NA	NA	NA
Year 5 PI	636 / 2	558.30	0.36	1.29	NA	NA	NA	NA
3-year PI	1452 / 10	3217.05	0.31	0.57	1432 / 10	3057.63	0.33	0.60
5-year PI	1452 / 13	4434.53	0.29	0.50	NA	NA	NA	NA

- 검토의견: 기허가 제품인 LCS12(제이디스)와 비교 하였을 때에도 피임실패율은 낮게 유지되었음
- 하위분석시 5년간 결과 분석 시 연령, 분만력, BMI에 따른 임신발생은 낮게 유지되었음

5-year PI, by subgroup

Age	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL
18-35 years ^a	1452 / 13	4434.53	0.29	0.50
18-25 years	564 / 3	1628.02	0.18	0.54
26-35 years	888 / 10	2806.51	0.36	0.66
Parity	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL
Nulliparous	574 / 4	1636.24	0.24	0.63
Parous	878 / 9	2798.28	0.32	0.61
BMI	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL
<30 kg/m ²	1198 / 9	3701.88	0.24	0.46
≥30 kg/m ²	250 / 4	720.57	0.56	1.42

LCS16				
	No. of women / no. of pregnancies	Relevant exposure time (wy)	Pearl index (unadj)	Upper 95% CL

- Kaplan-Meier 생존 분석법에 의한 5년 누적 임신 실패율은 1.4%로 관찰되었음

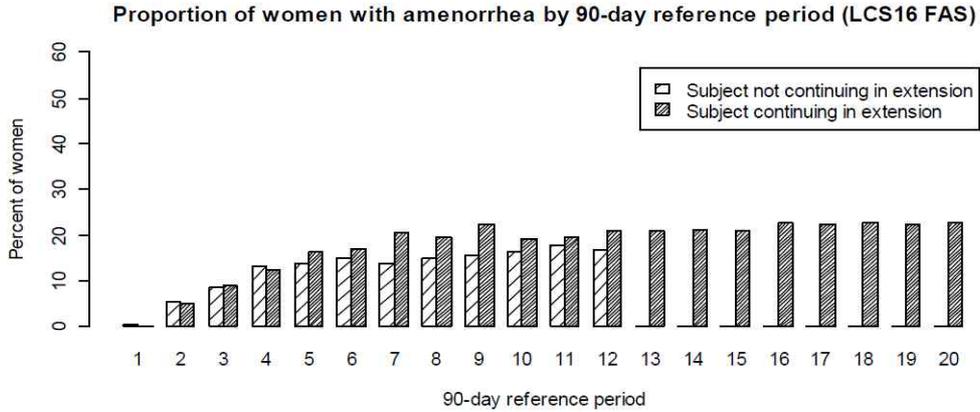
	N ^a	Number of pregnancies	Cumulative failure rate (%)	Lower 95% CL	Upper 95% CL
LCS16					
Cum. 3 years	1452	10	0.957	0.514	1.779
Cum. 5 years	1452	13	1.445	0.823	2.531
Year 1	1452	2	0.178	0.044	0.709
Year 2	1206	4	0.371	0.139	0.988
Year 3	1010	4	0.423	0.159	1.123
Year 4	773	1	0.147	0.021	1.038
Year 5	636	2	0.333	0.083	1.324
LCS12					
Cum. 3 years	1432	10	0.904	0.484	1.686
Year 1	1432	5	0.404	0.168	0.971
Year 2	1162	3	0.284	0.091	0.879
Year 3	960	2	0.226	0.057	0.902

- 검토의견: 기허가 제품인 LCS12(제이디스)와 3년 시점의 누적 임신발생율을 비교 하였을 때 유사한 결과 관찰 (0.957% vs 0.904%)

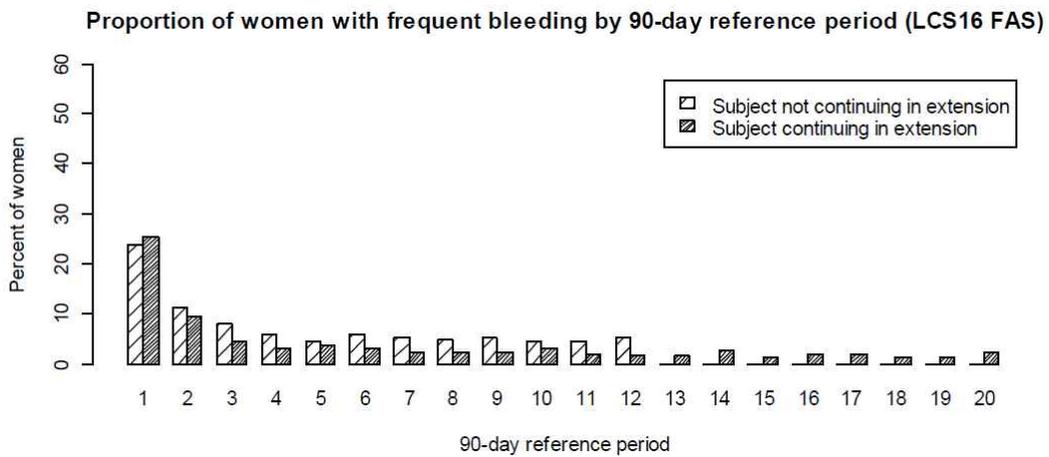
- 2차 유효성 평가

- WHO 권고에 따른 출혈 평가

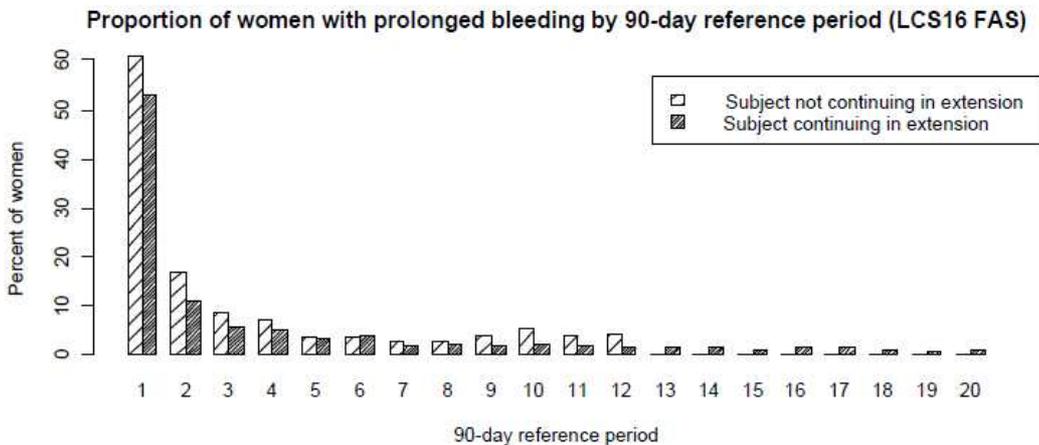
- 1) 참조 기간 (90일) 동안 무월경(출혈/점상 출혈이 없는 것으로 정의) 여성 비율



- 2) 참조 기간 동안 잦은 출혈 (frequent bleeding, 5번 이상의 출혈/점상 에피소드가 있는 대상으로 정의) 여성 비율



- 3) 참조 기간 동안 연장된 출혈 (prolonged bleeding, 14일 이상 지속되는 출혈/점상 에피소드가 있는 대상으로 정의) 여성 비율



- 검토의견: 삽입 후 시간이 지남에 따라 출혈 횟수 및 빈도가 줄어드는 것으로 관찰됨. 약 7주기(약 2년) 째 출혈 양상이 안정화되는 양상 관찰
- 자궁내 위치(초음파 분석)
 - 대부분의 여성이 36개월(94%이상), 60개월(97.1%이상) 시점에서 자궁내 장치가 올바른 위치(완전히 자궁내)에 존재하였음
- 임신 가능상태로 돌아옴(Return to Fertility)
 - LCS16군 전체 1452명 여성 중 179명 여성이 임신을 위하여 투여를 중단하였으며, 이 중 163명에 대해 추적 조사 자료 수집되었으며, 이 중 116명(71.2%)는 12개월의 추적기간 동안 임신하였음
- 사용만족도 조사
 - 대부분 여성들은 시험약에 대해 '매우 만족' (3년 차 79.2%, 5년 차 88.9%) 하였으며, 생리 출혈 변화/패턴/통증에 대한 점수 긍정적이었음

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

- LCS12, LCS16, 미레나간의 유효성 안전성 비교 시험(91412/308901) (2상)

- 1차 유효성 평가 결과(Unadjusted) : 3년 PI (Pearl Index)

Treatment	Time	Total exposure [WY]	Relevant exposure [WY]	Number of pregnancies	Pearl index	Lower 95% CIL	Upper 95% CIL
LCS12	Overall	601.68	597.17	1	0.17	0.00	0.93
LCS16	Overall	611.48	606.66	5	0.82	0.27	1.92
LCS12&16	Overall	1213.16	1203.83	6	0.50	0.18	1.08
Mirena	Overall	627.94	621.98	0	0.00	0.00	0.59

- 2차 유효성 평가

- 1) 누적 임신율 (Kaplan Meier 분석)

Treatment	Time	Total exposure [WY]	Relevant exposure [WY]	Number of pregnancies	Cumulative probability of getting pregnant	Lower 95% CIL	Upper 95% CIL
LCS12	3 years	598.79	595.07	1	0.005	0.001	0.036
LCS16	3 years	608.47	604.53	5	0.025	0.011	0.060
LCS12&16	3 years	1207.27	1199.60	6	0.015	0.007	0.034
Mirena	3 years	625.16	619.71	0	0.000		

- 2) 출혈 양상

- 90일, 30일 간격으로 출혈 양상을 분석하였을 때, 출혈/점상출혈 일수, 경험 횟수는 삽입 기간이 지남에 따라 감소하였으며, 이러한 양상은 3군간 유사하였음

- 3) 배란

- 일부 환자군에 대하여 배란여부를 관찰하였으며, LCS16군 및 미레나 군은 상대적으로 배란 억제 양상이 관찰되었음

배란발생율(n,%)	LCS12 (n=21)	LCS16 (n=15)	미레나 (n=17)
Year1	21 (100%)	12 (80%)	12 (76.5%)
Year2	16 (76.2%)	10 (66.7%)	11 (64.7%)
Year3	15 (71.4%)	9 (60.0%)	10 (58.8%)

4) 자궁내막 조직검사

- 비정상적인 변화가 관찰된 환자는 각 군(LCS12, LCS16) 당 1명만 관찰되었음

5) 약동학 평가

: 일부 환자의 혈장 농도 분석 결과 레보노르게스트렐의 농도는 용량 의존적 양상을 보였음

: LCS12의 최고 농도는 삽입 후 14일(median)에 도달(137ng/L)하였으며 LCS16은 11일 후 186ng/L로 관찰되었음

	C(6) (ng/L)	C(12) (ng/L)	C(24) (ng/L)	C(36) (ng/L)
LCS12	93.3 (38.7%) N=12	83.3 (23.5%) N=12	65.7 (31.7%) N=9	68.5 (33.0%) N=8
LCS16	121 (53.1%) N=10	109 (44.0%) N=9	98.9 (64.9%) N=7	85.2 (63.9%) N=7
Mirena	254 (38.0%) N=13	222 (40.4%) N=12	192 (36.9%) N=12	165 (40.5%) N=12

6) 안전성 평가

이상사례 발현은 군간 유사하였으며, 두통, 여드름, 유방불편감, 복부팽창, 감정변화, 난소 난포, 체중 증가, 유방통증, 외음부 칸디다, 복부통증, 하복부 통증, 상복부 통증 순으로 보고되었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 LCS16을 삽입한 1452명의 18~35세의 여성에 대해 피임의 유효성은 입증되었음

1년째 필지수(PI)	0.16% (95% CI 상한 0.58)
5년째 필지수(PI)	0.29% (95% CI 상한 0.5)
1년 째 누적 실패율	0.178% (95% CI 0.044~0.709)
5년 째 누적 실패율	1.445% (95% CI 0.823~2.531)

아울러, 분만력/연령/BMI 에 따른 PI는 전체군과 유사하였음

- 2차 유효성 평가 변수인 출혈 패턴 분석 결과에서 유의성이 관찰되었으며, 무월경 및 드문 출혈 비율 증가는 용량 의존 경향이 관찰되었음. 자궁내 장치의 위치 또한 기간동안 안정적으로 유지되었으며, 만족도 면에서도 긍정적으로 조사되었음
- 결론: 해당 자궁내장치(LCS16)은 5년간 적절한 수준에서의 피임억제 효과를 나타낼 것으로 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가
 - 평균 투여기간은 1159.8일, 노출기간은 3.18 여성 년이 있으며, 보고된 이상사례의 대부분은 경증~중등도에 해당하였고, 발현률은 3년까지 50~52%, 5년까지 55.3%로 보고되었음
 - LCS16를 투여받은 1,452명 중 1,286명(88.6%)에서 최소 1개 이상의 이상사례가 보고되었으며, 279명(19.2%)는 중증에 해당하는 이상사례가 보고됨
 - 중대한 이상사례는 86명(5.9%)보고되었고, 이중 19명(1.3%)는 시험약과 관련 있는 것으로 평가되었음
 - 이상사례로 인한 시험중단은 328명(22.6%)였으며, 1년 시점에 가장 높았고(14.5%), 2년 시점 4.6%, 3년 시점 3.5%, 4년 시점 3.0, 5년 시점 1.7%로 점차 감소하였음
 - 사망사례는 시험약군에서 2명 보고되었음(각각 자살, 교통사고)
- 이상사례 중 3.0% 이상 보고된 것은 다음표와 같았다.

MedDRA preferred term	Total N = 1452(100%)
Ovarian cyst	338 (23.3%)
Acne	179 (12.3%)
Urinary tract infection	167 (11.5%)
Vaginitis bacterial	150 (10.3%)
Headache	146 (10.1%)
Cervical dysplasia	147 (10.1%)
Pelvic pain	132 (9.1%)
Vulvovaginal mycotic infection	126 (8.7%)
Nasopharyngitis	122 (8.4%)
Dysmenorrhea	116 (8.0%)
Sinusitis	107 (7.4%)
Abdominal pain	104 (7.2%)
Influenza	101 (7.0%)
Vulvovaginal candidiasis	86 (5.9%)
Vaginal hemorrhage	80 (5.5%)
Back pain	80 (5.5%)
Weight increased	76 (5.2%)
Abdominal pain lower	74 (5.1%)
Vaginal infection	73 (5.0%)
Depression	67 (4.6%)
Upper respiratory tract infection	62 (4.3%)
Nausea	59 (4.1%)
Vaginal discharge	60 (4.1%)
Procedural pain	55 (3.8%)
Seasonal allergy	54 (3.7%)
Breast pain	49 (3.4%)
Anxiety	48 (3.3%)
Bronchitis	47 (3.2%)
Device expulsion	45 (3.1%)
Migraine	43 (3.0%)

Table 10-2 Overview of AEs – All subjects treated with LCS16 (FAS)

	Total N = 1452 (100%)
Number of subjects with any:	n (%)
AE	1286 (88.6%)
AE of severe intensity	279 (19.2%)
AE related to procedures required by the protocol	285 (19.6%)
Study drug-related AE ^a	803 (55.3%)
Study drug-related AE of severe intensity	116 (8.0%)
SAEs	86 (5.9%)
Study drug related SAEs	19 (1.3%)
SAE related to procedures required by the protocol	8 (0.6%)
Discontinuation of study drug due to AEs	328 (22.6%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	23 (1.6%)
Death	2 (0.1%)

- 중대한 이상사례(≥0.1%)는 다음표와 같았다.

	Total N=1452 (100%)
Most frequent SAEs by MedDRA PT	n (%)
Any SAE	86 (5.9%)
Appendicitis	8 (0.6%)
Ectopic pregnancy ^a	7 (0.5%)
Abdominal pain	4 (0.3%)
Pelvic inflammatory disease	5 (0.3%)
Depression	3 (0.2%)
Cholecystitis	2 (0.1%)
Cholelithiasis	2 (0.1%)
Dizziness	2 (0.1%)
Ovarian cyst	2 (0.1%)
Ovarian germ cell teratoma benign	2 (0.1%)
Pneumonia	2 (0.1%)
Procedural pain	2 (0.1%)
Sinusitis	2 (0.1%)
Uterine perforation ^b	2 (0.1%)

이 중 19명(1.3%)가 시험약과 관련있는 중대한 이상사례로 평가되었으며, 자궁외 임신 7명(0.5%), 골반염 5명(0.3%), 복통 2건(0.1%) 등으로 보고되었음

검토의견: 기존 제이디스 및 미레나의 자궁내 장치에서 알려지지 않은 안전성 정보는 보고되지 않았으며, 기존 제품의 안전성 프로파일은 유사한 것으로 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목인 LCS16은 기존 미레나 보다 낮은 레보노르게스트렐의 노출량 및 작은 크기의 자궁내 장치의 이점을 가지고 있으며, 기존 제이디스 대비 피임 효과에 대해 추가 2년 간의 유효한 지속시간을 가짐

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스웨덴(2016.11), 미국 허가(2016.9.16.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	신청품목	기허가 품목
제품명	키리나19.5mg	제이디스13.5mg
회사명	바이엘코리아(주)	바이엘코리아(주)
허가일	2017.05.18	2013.09.17.
주성분	레보노르게스트렐 EP	레보노르게스트렐 EP
성상	반투명한 튜브에 감싸져 있는 흰색 또는 미황색의 약물저장장치가 티몸체의 수직부분에 부착되어 있는 자궁내시스템이다. 티몸체의 수직부분 끝에는 고리가 있으며 다른 쪽 끝에는 두 개의 팔이 있다. 티몸체 수직부의 상단에는 은고리가 부착되어 있고, 파란색 제거용실이 고리에 연결되어 있다. 표면에는 눈에 보이는 흠집이 없다.	불투명한 튜브에 감싸져 있는 흰색 또는 미황색의 약물저장장치가 티몸체의 수직부분에 부착되어 있는 자궁내장치이다. 티몸체의 수직부분 끝에는 고리가 있으며 다른 쪽 끝에는 두 개의 팔이 있다. 티 몸체 수직부의 상단에는 은고리가 부착되어 있고, 제거용실이 고리에 연결되어 있다. 표면에는 눈에 보이는 흠집이 없다.
효능효과	피임	피임