의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-10-28</td><td>접수번호</td><td>20240190785</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스텔라스제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">베솜니서방정6/0.4밀리그램(솔리페나신숙신산염,탐스로신염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">솔리페나신숙신산염(DMF 등록번호 수118-3-ND)
탐스로신염산염(DMF 등록번호 20230706-209-J-1474)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(351.8밀리그램) 중 솔리페나신숙신산염 6.0밀리그램
탐스로신염산염 0.4밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025-09-05</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>이원희 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

성인 남성에서 탐스로신 단독요법에 적절히 반응하지 않는 양성 전립샘비대증에 따른 중등도 내지 중증 저장증상(빈뇨, 요절박) 및 배뇨증상의 치료

○ 용법·용량

성인 남성(고령자 포함) 권장 용량은 1일 1회 1정(6 mg/0.4 mg) 이다. 1일 최대용량은 1정(6 mg/0.4 mg)이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며, 물과 함께 한 번에 삼키도록 한다. 이 약은 깨물거나 씹지 말고 그대로 통째로 삼켜야 한다. 이 약은 부수지 않고 복용해야 한다. Cytochrome P450(CYP) 3A4의 중등도 및 강력한 억제제 이 약의 1일 최대용량은 1정(6 mg/0.4 mg)으로 제한되어야 한다. 이 약은 중등도 CYP3A4 억제제(예: 베라파밀)로 동시에 치료하는 환자에게는 주의해서 사용해야 한다. 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 이트라코나졸)와 병용 투여해서는 안 된다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 환자 2) 혈액투석을 받고 있는 환자 3) 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C) 4) 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 이트라코나졸) 병용 투여 중인 환자 5) 중증 위장관 상태(독성 거대 결장 포함), 중증 근육 무력증 또는 협우각 녹내장 환자 및 이러한 질환에 걸릴 위험이 있는 환자 6) 기립성 저혈압 환자 및 그 병력이 있는 환자 7) 소변 정체 증상이 있는 환자 8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 중증 신장애 환자

2) 소변 정체의 발생 위험이 있는 환자(소변 정체의 위험이 있는 현저한 방광출구폐색 환자 포함)
3) 위장관 폐쇄성 질환이 있거나 위장관 운동 감소가 발생할 위험이 있는 환자(위장관 정체 포함)
4) 열공 탈장/위 식도 역류가 있거나 식도염을 유발하거나 악화시킬 수 있는 의약품(예: 비스포스포네이트)을 동시에 복용 중인 환자
5) 자율 신경 병증이 있는 환자
6) 중등도 간장애 환자(Child-Pugh 등급 B)
7) 약한 또는 중등도 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자(5. 상호작용 항 참고)
8) 고령자
9) PDE5(phosphodiesterase-5) 억제제를 복용 중인 환자(5. 상호작용 참조)
10) 혈압강하제를 투여 중인 환자(5. 상호작용 참조)
11) 알파1-차단제를 투여 중인 환자는 탐스로신염산염을 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나, 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다(기립저혈압이 일어날 수 있다.)
12) 배뇨실신 병력이 있는 환자는 탐스로신염산염을 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나, 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다.

3. 이상반응

전체 이상반응 정보는 이 약의 연구와 각 단일성분 제제의 허가사항을 기반으로 작성되었다.

1) 이 약의 임상시험

이 약은 일반적으로 경증에서 중등도의 바람직하지 않은 항콜린성 효과를 유발할 수 있다. 이 약의 개발을 위해 수행된 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 입 건조(9.5%)였으며, 그 다음으로 변비(3.2%)와 소화불량(복통 포함, 2.4%)이었다. 기타 흔한 이상반응으로는 어지러움(현훈 포함, 1.4%), 시야흐림(1.2%), 피로(1.2%), 사정 장애(역행성 사정 포함, 1.5%)이다. 급성 소변 정체(0.3%, 흔하지 않음)는 임상시험에서 이 약의 치료 중 관찰된 가장 중대한 이상반응이다. 이 약의 개발을 위해 수행된 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다.

기관계명	흔하게 (&1/100, &1/10)	흔하지 않게 (&1/1000, &1/100)
신경계 장애	어지러움	졸림
눈 장애	시야흐림	
위장관 장애	입 건조, 변비, 소화불량	
피부 및 피하 조직 장애		소양증
신장 및 요로 장애		소변 정체
생식계 및 유방 장애	사정 장애	
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다. 추가적인 이상반응 정보는 솔리페나신숙신산염 및 탐스로신염산염 단일제 허가사항을 참조한다.

○ 솔리페나신숙신산염

(1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응

무작위, 위약대조 시험을 통해 1,811명의 환자에 대한 솔리페나신숙신산염의 안전성을 평가하였다. 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구강건조, 변비, 시야흐림(조절이상), 요저류, 안구건조이다. 솔리페나신숙신산염을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조와 변비였으며 이 두 가지 이상반응의 발현율은 5mg 투여군에 비해 10mg 투여군에서 더 높았다. 4건의 12주 이중맹검 임상시험에서 3건의 위장 관련 중대한 이상반응이 있었으며, 모두 솔리페나신숙신산염 10mg을 투여받은 환자에서 나타났다(대변막힘 1건, 결장폐쇄 1건, 장폐쇄 1건). 이중맹검시험에서 중대한 이상반응의 전체비율은 2%였다. 솔리페나신숙신산염 5mg을 투여받은 환자에서 혈관신경성부종 1건이 보고되었다. 솔리페나신숙신산염을 12개월 동안 투여받은 환자에 대한 이상반응의 발현율과 중증도는 솔리페나신숙신산염을 12주 동안 투여받은 환자와 비교하여 유사하였다. 이상반응으로 인해 솔리페나신숙신산염을 중단하게 된 가장 흔한 원인은 구강건조로 1.5%였다. 12주, 무작위, 위약대조 임상시험에서 솔리페나신숙신산염 5mg 또는 10mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 인과관계와 상관없이 위약군에 비해 발현율이 더 높고 1% 이상 발생한 이상반응은 [표 1]과 같다.

[표 1] 외국임상시험에서 위약보다 높은 1% 이상 발생한 이상반응

이상반응 (%)	위약 (1,216명)	솔리페나신숙신산염 5mg (578명)	솔리페나신숙신산염 10mg (1,233명)
이상반응이 발생한 환자 수	634 명	265 명	773 명
위장관계			
구강건조	4.2	10.9	27.6
변비	2.9	5.4	13.4
오심	2.0	1.7	3.3
소화불량	1.0	1.4	3.9
상복부통	1.0	1.9	1.2
구토 NOS	0.9	0.2	1.1
감염			
요로감염 NOS	2.8	2.8	4.8
인플루엔자	1.3	2.2	0.9
인두염 NOS	1.0	0.3	1.1
정신신경계			
어지러움	1.8	1.9	1.8
우울증 NOS	0.8	1.2	0.8
시계이상			

시야흐림	1.8	3.8	4.8
안구건조 NOS	0.6	0.3	1.6
신장 및 비뇨기계			
요저류	0.6	0	1.4
전신 및 투여부위			
하지부종	0.7	0.3	1.1
피로	1.1	1.0	2.1
호흡기계			
기침	0.2	0.2	1.1
심혈관계			
고혈압	0.6	1.4	0.5

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

(2) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응

국내에서 실시된 무작위배정, 이중맹검, 톨터로딘 대조, 임상시험을 통해 354명의 환자에 대한 안전성을 평가하였다. 솔리페나신숙신산염을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조, 시야흐림, 변비였다. 인과관계와 상관없이 2%이상 발생한 이상반응은 [표 2]와 같다.

[표 2] 국내임상시험에서 2%이상 발생한 이상반응

이상반응 (%)	톨터로딘 (118명)	솔리페나신숙신산염 5mg (118명)	솔리페나신숙신산염 10mg (118명)
이상반응이 발생한 환자 수	59명	49 명	72 명
위장관계			
구강건조	18.6	7.6	19.5
변비	2.5	6.8	14.4
소화불량	1.7	2.5	3.4
상복부통	0.9	1.7	3.4
시계이상			
시야흐림	10.2	13.6	17.0
안구건조 NOS	2.5	0.0	0.9
신장 및 비뇨기계			
배뇨곤란	5.1	0.9	5.1
요속감소	2.5	2.5	2.5
방광후중(방광이 묵직한 느낌, vesical tenesmus)	2.5	0.9	0.9
감염			
방광염	1.7	2.5	1.7
코인두염	2.5	0.9	0.9

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

(3) 외국에서의 시판 후 경험

다음의 이상반응은 전세계에서 시판 후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도를 평가할 자료는 없다.

- 위장관계 : 구토, 위식도역류질환, 장폐색, 미각이상, 복통
- 전신 및 투여부위 : 말초부종
- 정신신경계 : 두통, 환각, 어지러움, 졸림, 섬망, 착란상태
- 신장 및 비뇨기계 : 요저류, 신장애
- 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 두드러기, 혈관부종, 다형홍반, 박탈성 피부염,피부건조
- 심혈관계 : 심방세동, 심계항진, 빈맥, 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트), 심전도상 QT 연장
- 간장 : 간기능 검사(AST, ALT, GGT) 이상
- 대사 및 영양 : 식욕감퇴, 고칼륨혈증
- 호흡기계 : 발성장애, 코건조
- 면역계 : 아나필락시스 반응
- 눈 : 녹내장
- 근골격계 및 결합조직 : 근위약

(4) 국내 시판 후 조사

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 8,616명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.62%(1,087/8,616명)[1,245건]로 보고되었고, 이 중 솔리페나신숙신산염과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.46%(987/8,616명) [1,119건]로 보고되었다.

중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(23/8,616명)[24건]로 요저류 8건, 혈중크레아티닌증가 3건, 천공성십이지장궤양, 배뇨불능, 급성신부전, 방광경부폐쇄, 신기능장애악화, 폐렴, 전립샘특이항원증가, 난소암종, 담관암, 자궁암, 심근경색증, 심박출량감소, 연조직염이 각 1건 순으로 보고되었으며, 이 중 솔리페나신숙신산염과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.1%(9/8,616명)[9건]로 요저류 7건, 배뇨불능, 급성신부전 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 0.77%(66/8,616명)[70건]로 혈중크레아티닌증가 5건, 빈뇨, 얼굴부종 각 4건, 배뇨장애, 전립샘특이항원증가 각 3건, 설사, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림, 전신부종, 남성회음부통증, 불면증 각 2건, 천공성십이지장궤양, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 요로결석, 요실금, 감각이상, 보행곤란, 사지떨림, 가슴긴장, 가슴통증, 눈주위부종, 부종, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기감소, 발기부전, 비정상오르가즘, 역행성사정, 혈정액, 폐렴, 각화증, 탈모, 가라앉는느낌, 불안, 성욕감소, 난소암종, 담관암, 자궁암, 등통증, 질출혈, 심근경색증, 심박출량감소, 실신, 청력장애, 연조직염 각 1건 순으로 보고되었으며, 이 중 솔리페나신숙신산염과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.35%(30/8,616명)[32건]로 얼굴부종 4건, 빈뇨, 배뇨장애 각 3건, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림 각 2건, 설사, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 감각이상, 전신부종, 가슴긴장, 눈주위부종, 부종, 남성회음부통증, 양성전립선비대

증, 남성생식기가려움증, 발기부전, 불면증, 불안 각 1건이 보고되었다.

② 솔리페나신숙신산염에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 솔리페나신숙신산염에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양질환 : 갈증
- 생식기계 : 발기부전

○ 탐스로신염산염

(1) 탐스로신염산염에 대한 안전성은 양성 전립샘비대증 환자 482명을 대상으로 한 12주간의 위약 대조 임상시험에서 평가되었다.

0.4mg 투여군 155명 중 흔하게 보고된 이상반응은 복부불쾌감(1.94%), 상복부 통증(1.94%), 어지러움(1.94%), 설사(1.29%), 소화불량(1.29%), 대상포진(1.29%), 정액량 감소(1.29%), 두통(1.29%)이었다. 탐스로신염산염과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 정액량 감소 2건, 어지러움 2건, 현기증 1건, 안구통증 1건, 복부 불쾌감 1건, 상복부 통증 1건, 구갈 1건, 사정장애 1건, 역사정 1건, 비충혈 1건이며, 안구통증(중등증)을 제외한 모든 약물이상반응은 경증으로 나타났다.

다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 482명(위약 투여군 162명, 탐스로신염산염 0.2mg 투여군 165명, 탐스로신염산염 0.4mg 투여군 155명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상에서 보고되고 위약 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

	탐스로신염산염 투여군 (N=320)		위약 투여군	전체 투여군
기관	0.4mg (N=155) N(%)	0.2mg (N=165) N(%)	위약 (N=162) N(%)	(N=482) N(%)
소화기계				
복부 불편감	3 (1.94%)	0 (0%)	1 (0.62%)	4 (0.83%)
상복부 통증	3 (1.94%)	1 (0.61%)	0 (0%)	4 (0.83%)
설사	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
소화불량	2 (1.29%)	0 (0%)	2 (1.23%)	4 (0.83%)
감염				
대상포진	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
신경계				
어지러움	3 (1.94%)	1 (0.61%)	1 (0.62%)	5 (1.04%)
두통	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)
생식기계				
역사정	1 (0.65%)	2 (1.21%)	0 (0%)	3 (0.62%)
정액량 감소	2 (1.29%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.41%)

피부 및 피하조직계				
가려움증	0 (0%)	2 (1.21%)	0 (0%)	2 (0.41%)

(2) 아래에 명시된 정보는 탐스로신염산염 0.2mg에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

① 실신, 의식상실(빈도 불명) : 혈압저하에 동반하는 일과성의 의식상실 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타나는 경우에는 탐스로신염산염의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 정신신경계 : 때때로 어지럼, 균형감각의 이상, 기립성 어지럼, 두통, 졸음, 신경과민, 불면, 성욕저하, 초조감(빈도불명), 저림감(빈도불명)이 나타날 수 있다.

③ 순환기계 : 때때로 빈맥, 혈압저하, 기립 저혈압, 심계항진, 부정맥이 나타날 수 있다.

④ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움, 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지해야 한다.

⑤ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 위부불쾌감, 위중감, 위통, 식욕부진, 구갈, 변비, 설사, 치아장애, 연하장애가 나타날 수 있다.

⑥ 간장애, 황달(빈도불명) : AST 상승, ALT 상승, 황달 등이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 탐스로신염산염의 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

⑦ 기타 : 때때로 인두부 작열감, 전신권태감, 코막힘, 코피, 부종, 요실금, 미각이상, 여성형유방, 지속발기증, 감염, 무기력증, 등통증, 흉통, 비염, 인두염, 기침 증가, 부비동염, 비정상 사정, 약시, 수술중 홍채 긴장저하증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome), 시야흐림, 시각장애, 다형홍반, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 광과민성 반응 및 흉부 불편감이 나타날 수 있다.

⑧ 국내 시판 후 조사결과(조사증례수: 3,720명) 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 탐스로신염산염과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 호흡곤란, 사정부전, 발적, 이명

⑨ 외국(미국)에서의 시판 후 조사결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이는 자발적 보고에 의한 것으로 발현율의 신뢰성 있는 평가나 인과관계의 판단이 항상 이루어진 것은 아니다. 미국에서는 1) 이상반응의 중대성 2) 보고 횟수 3) 이 약과의 인과관계 정도를 근거로 하여 다음의 이상반응을 사용상의 주의사항에 포함하였다.

혀, 입술 및 얼굴부위의 피부질환, 가려움, 혈관부종 등의 알레르기 반응 및 두드러기, 심계항진, 저혈압, 피부박리, 변비, 구토, 드물게 지속발기증이 보고되었다. 또한 알파1-차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 또는 녹내장 수술을 하는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)으로 알려져 있는 작은 동공증후군의 변형이 보고되었다.

(3) 탐스로신염산염 0.4mg에 대한 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 682명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.26%(70/682명, 총 77건)로 보고되었다. 이 중

인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.73%(5/682명, 6건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	간 및 담도계 질환	담관염
	근육-골격계 장애	어깨회선근증후군
	방어기전 장애	남성생식기관농양
	생식기능 장애(남성)	서혜부 탈장
	위장관계 장애	결장염
	혈관 질환	일과성 허혈 발작

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.69% (32/682명, 37건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.73% (5/682명, 5건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	비뇨기계 질환	신결석, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 신경인성방광, 요로결석	배뇨곤란
	위장관계 장애	복통, 결장염, 급성복통, 소장게실염, 혈변	소장게실염, 복부팽창*
	생식기능 장애(남성)	발기기능장애, 발기부전, 서혜부탈장, 전립선염	발기 기능 장애
	전신적 질환	눈주위부종, 요통, 전신쇠약	전신쇠약, 이물감*, 말초부종*
	중추 및 말초신경계 장애	떨림, 척수병증, 파킨슨증	떨림
	근육-골격계 장애	골절, 어깨회선근증후근	-
	간 및 담도계 질환	담관염	-
	기타 용어	급성알코올중독	-
	내분비 질환	여성형 유방	-
	대사 및 영양 질환	고지혈증	-
	방어기전 장애	남성생식기관농양	-
	신생물	전립샘암	-
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	-
	일반적 심혈관 질환	고혈압	-
	정신질환	정신질환	-
	혈관질환	일과성허혈발작	-
	호흡기계 질환	기침	-

* 탐스로신염산염 0.4mg 서방성필름코팅정, 서방정, 서방성캡슐제의 국내 시판 후 조사 결과

4. 일반적 주의

1) 양성 전립샘비대증과 유사한 증상을 유발할 수 있는 다른 질환의 존재를 배제하기 위해 환자를 검사해야 한다. 전립샘암과 전립샘비대증은 야기하는 증상이 비슷하고, 이 두 질환은 종종 공존하므로 이 약 투여 전에 전립샘암이 있는지 평가하여야 한다.
2) 이 약의 치료를 시작하기 전에 빈뇨의 다른 원인(심부전 또는 신장 질환)을 평가해야 한다. 요로 감염이 있는 경우, 적절한 항균 치료를 시작해야 한다.
3) QT연장 증후군, 저칼륨혈증 등의 위험요인이 동반된 환자에게서 솔리페나신숙신산염 투여 후 QT 연장 및 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트)가 관찰되었다.
4) 솔리페나신숙신산염 및 탐스로신염산염을 복용한 일부 환자에서 기도 폐쇄를 동반한 혈관 부종이 보고되었다. 혈관 부종이 발생하면 이 약의 투여를 중단하고 다시 시작해서는 안 된다. 적절한 치료 및/또는 조치를 취해야 한다.
5) 솔리페나신숙신산염으로 치료받은 일부 환자에서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응이 나타난 환자의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및/또는 조치를 취해야 한다.
6) 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
7) 다른 알파1- 아드레날린 수용체 길항제와 마찬가지로, 탐스로신으로 치료하는 동안 개별 환자에서 혈압이 감소할 수 있으며, 그 결과 드물게 실신이 발생할 수 있다. 기립(立位)시의 혈압이 저하할 수 있으므로 체위변환에 따른 혈압변화에 주의한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자는 기립성 저혈압(어지러움, 쇠약)의 첫 징후가 나타나면 증상이 사라질 때까지 앉거나 눕도록 주의해야 한다.
8) 탐스로신염산염을 포함한 알파1-차단제를 투여 중이거나 이전에 투여한 적이 있는 일부 환자에서 백내장 및 녹내장 수술 중 '수술 중 홍채 이완 증후군'(IFIS, 작은 동공 증후군의 변형된 형태)이 관찰되었다. IFIS는 수술 중 및 수술 후 안구 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 백내장 또는 녹내장 수술이 예정된 환자에게 이 약으로 치료를 시작하는 것은 권장되지 않는다. 백내장 또는 녹내장 수술 1~2주 전에 이 약의 치료를 중단하는 것이 도움이 된다는 일부 의견이 있으나, 치료 중단의 유익성은 확립되지 않았다. 수술 전 평가 시, 외과의사 및 안과 의료진은 백내장 또는 녹내장 수술이 예정된 환자가 이 약으로 치료 중이거나 치료받은 적이 있는지를 고려하여 수술 중 IFIS 관리를 위한 적절한 조치를 마련해야 한다.
9) 이 약은 중등도 CYP3A4 억제제(5. 상호작용 참조)와 병용 시 주의하여 사용해야 하며, CYP2D6 불충분 대사자 표현형을 가진 환자 또는 파록세틴과 같은 강력한 CYP2D6 억제제를 사용하고 있는 환자에게는 케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용해서는 안 된다.
10) 설폰아미드 알레르기 과거 병력이 있는 환자에서 탐스로신에 대한 알레르기 반응 사례가 보고되었다. 환자가 이전에 설파 알레르기를 경험한 적이 있다고 보고한 경우, 이 약을 투여할 때 주의가 필요하다.

11) 탐스로신염산염을 과량 투여할 경우 혈압 저하가 예상되므로 투여량에 주의해야 한다.
12) 탐스로신염산염에 의한 치료는 원인요법이 아니라 대증요법임에 유의하여 이 약의 투여로 기대되는 효과를 얻지 못하는 경우에는 수술요법 등 다른 적절한 처치를 고려해야 한다.
13) 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 어지러움, 시야흐림, 피로 및 흔하지 않게 졸음이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 운전 또는 기계의 조작 시 주의해야 한다. 특히 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등 위험이 따르는 작업에 종사하는 경우에는 주의를 환기시켜야 한다.
14) 탐스로신에 대한 동물실험에서 단백결합 투여 시 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
15) 졸도의 위험성은 다른 알파1-차단제와 같다.
16) 이 약은 드물게 다른 알파1-차단제와 마찬가지로 지속발기증과 관련된다. 지속발기의 상태는 적절한 처치가 없을 경우 영구적 발기 기능 장애을 야기할 수 있으므로 의사는 이런 상태의 심각성을 환자에게 알려야 한다.

5. 상호작용
1) 항콜린성 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 치료 효과를 증대시키거나 바람직하지 않은 효과가 나타날 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 후 다른 항콜린성 약물로 치료를 할 경우 약 1주일 정도의 휴약기가 필요하다. 콜린성 수용체 작용제를 병용 투여할 경우 솔리페나신의 치료효과가 감소될 수 있다.
2) CYP3A4 및 CYP2D6 억제제와의 상호작용:
솔리페나신과 케토코나졸(강력한 CYP3A4 억제제)(200 mg/일)을 병용 투여하였을 때 솔리페나신의 곡선하면적(AUC)은 2배 증가한 반면, 케토코나졸을 400 mg/일 용량으로 투여하였을 때 솔리페나신의 AUC는 3배 증가하였다.
탐스로신을 케토코나졸 400 mg/일과 병용 투여한 결과, 탐스로신의 Cmax 및 AUC가 각각 2.2배 및 2.8배 증가하였다.
케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르 및 이트라코나졸과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하면 솔리페나신 및 탐스로신에 대한 노출이 모두 증가될 수 있으므로, 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여해서는 안 된다.
CYP2D6 저대사군(poor metabolizer)이거나 이미 강력한 CYP2D6 억제제를 사용하고 있는 환자에게는 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여해서는 안 된다.
이 약을 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 투여할 경우에는 솔리페나신 및 탐스로신 노출이 증가될 수 있으므로, 주의하여 투여해야 한다.
탐스로신과 강한 CYP2D6 억제제인 파록세틴(20 mg/일)을 병용 투여하였을 때, 탐스로신의 Cmax 및 AUC는 각각 1.3배 및 1.6배 증가하였다.
친화성이 더 높은 CYP3A4 기질이 이 약에 미치는 영향과 효소 유도가 솔리페나신 및

탐스로신의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 솔리페나신과 탐스로신은 CYP3A4에 의해 대사되므로, 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질(예: 베라파밀, 딜티아젬) 및 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀)와 약동학적 상호작용이 발생할 가능성이 있다.

3) 기타 상호작용:

다음 내용은 개별 유효성분에 대한 정보를 반영한 것이다.

○ 솔리페나신숙신산염

- 솔리페나신은 메토클로프라미드 및 시사프리드와 같은 위장관 운동성을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.
- 시험관내(in vitro) 실험 결과, 솔리페나신은 치료 농도에서 사람 간 마이크로솜에서 추출된 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, 또는 3A4를 저해하지 않는 것으로 나타났다. 따라서, 솔리페나신과 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물 간에 상호작용이 일어나지 않을 것으로 예상된다.
- 솔리페나신은 R-와파린 또는 S-와파린의 약동학이나 프로트롬빈 시간에 대한 영향을 변화시키지 않았다.
- 솔리페나신은 디곡신의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

○ 탐스로신염산염

- 다른 알파1- 아드레날린 수용체 길항제와 병용 투여하면 저혈압 효과가 나타날 수 있다.
- 혈압강하제를 복용 중인 환자는 기립시의 혈압조절 능력이 저하되는 경우가 있으며, 혈압강하제와 병용시 기립저혈압이 나타날 수 있으므로 감량하는 등 주의한다.
- 탐스로신의 알파 차단 작용으로 인해 PDE5 억제제(실데나필시트르산염, 바데나필염산염 등)와 탐스로신의 병용 투여시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강하작용이 증가할 수 있다. 탐스로신과 PDE5 억제제의 병용 투여 시 저혈압 발생의 가능성이 보고된 바 있다.
- 마취제와의 상호작용은 결정된 바 없으나, 상호작용이 예상되며, 혈압강하작용의 이론적 위험이 있다.
- 시메티딘과의 상호작용에 대한 연구결과 탐스로신 청소율(25% 감소)과 AUC(44% 증가)에서 중요한 변화가 나타났으므로 시메티딘과의 병용시 주의한다(특히 탐스로신 0.4 mg 이상의 용량 투여시).

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 여성에게 사용하도록 되어 있지 않다.

2) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향은 확립되어 있지 않다. 솔리페나신 또는 탐스로신을 사용한 동물실험에서 수태능 및 초기배 발생에 대한 유해한 영향은 나타나지 않았다(13. 전

문가를 위한 정보 3) 독성시험 정보 참조).
탐스로신에 대한 단기 및 장기 임상 연구에서 사정 장애가 관찰되었다. 시판 후 사정 장애, 역행성 사정, 사정 기능 상실 사례가 보고되었다.

7. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 따라서 이 약을 소아 환자에게 투여하지 말아야 한다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자 중 중증의 신장애 환자(Creatinine Clearance 30mL/min 미만)에서는 탐스로신의 안전성 및 유효성이 평가되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약은 경증에서 중등도의 신장애(크레아티닌 청소율 & 30 mL/min) 환자에게 사용할 수 있다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 ≤ 30 mL/min) 환자에는 신중히 투여해야 하며, 이러한 환자의 1일 최대 용량은 1정(6 mg/0.4 mg)이다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약은 경증 간장애(Child-Pugh 점수 ≤ 7) 환자에게 사용할 수 있다. 중등도 간장애 환자(Child-Pugh 점수 7-9점)에는 신중히 투여해야 하며, 이러한 환자의 1일 최대 용량은 1정(6 mg/0.4 mg)이다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 & 9점)에는 이 약을 투여해서는 안 된다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

11. 과량 투여시의 처치
1) 증상
이 약을 과량투여하면 심각한 항콜린 작용과 함께 급성 저혈압이 나타날 수 있다. 임상시험 중 실수로 복용한 최대 용량은 솔리페나신숙신산염 126 mg 및 탐스로신염산염 5.6 mg이었으며, 16일 동안 지속된 경증의 입 건조가 보고되었다.
○ 솔리페나신숙신산염
건강한 지원자에게 투여된 솔리페나신숙신산염의 최대용량은 1회 용량으로서 100 mg이었다. 이 용량에서 가장 흔한 이상반응은 두통(경증), 구갈(중등도), 어지러움(중등도), 졸음(경증), 시야흐림(중등도)이었다.
환자에게 사고로 투여된 솔리페나신숙신산염의 최대용량은 5시간 동안 280mg이었다. 의식수준의 변화는 있었으나 입원을 필요로 하지는 않았다.

2) 치료
솔리페나신 및 탐스로신을 과량 투여한 경우 환자는 활성탄으로 치료해야 한다. 위세척은 1시간 이내에 실시할 수 있으나 구토를 유도해서는 안 된다.
다른 항콜린제와 마찬가지로, 솔리페나신 성분으로 인한 과량투여시 관련 증상은 다음과 같이 치료할 수 있다:
① 중증의 중추성 항콜린 효과(예: 환각, 과도한 흥분)가 현저할 경우에는 피소스티그민 또는 카바콜로 치료한다.
② 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다.
③ 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
④ 빈맥은 필요한 경우 증상에 따라 치료한다. 베타 차단제는 탐스로신과 함께 과량 투여하면 중증의 저혈압을 유발할 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다.
⑤ 소변 정체는 카테터삽입법으로 치료한다.
다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 연장의 위험성이 있는 환자(예: 저칼륨혈증, 서맥, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여) 및 심장질환 병력(예: 심근허혈, 부정맥, 울혈성심부전)이 있는 환자에 대해서 특별한 주의가 필요하다.
탐스로신 성분으로 인해 과량 투여 후 발생할 수 있는 급성 저혈압은 증상에 따라 치료해야 한다. 탐스로신은 혈장 단백질과 결합력이 매우 높기 때문에 혈액 투석은 도움이 되지 않을 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리학적 특성
(1) 약력학적 특성
① 작용기전
이 약은 솔리페나신 및 탐스로신 두 가지 유효성분을 함유한 고정용량 복합제이다. 이 두 약물은 저장증상을 동반한 양성 전립샘비대증과 관련된 하부 요로 증상(LUTS)의 치료에 독립적이고 상호보완적인 작용기전을 가지고 있다.
솔리페나신은 무스카린 수용체에 대한 경쟁적 및 선택적 길항제이며, 시험을 실시한 다양한 다른 수용체, 효소 및 이온 채널에는 관련 친화성이 없다. 솔리페나신은 무스카린 M3 수용체에 가장 높은 친화력을 보이며, 그 다음으로 무스카린 M1 및 M2 수용체에 친화력이 있다.
탐스로신은 알파1 아드레날린 수용체(AR) 길항제이다. 시냅스 후 알파1-AR, 특히 아형

인 알파1A 및 알파1D에 선택적 및 경쟁적으로 결합하며 하부 요로 조직에서 강력한 길항작용을 한다.

② 약력학적 효과

이 약은 저장증상이 있는 양성 전립샘비대증에 따른 하부 요로 증상에 독립적이며 상호 보완적인 효과를 가진 두 가지 활성 물질로 구성되어 있다:

솔리페나신은 방광의 M3 수용체를 활성화하는 비신경세포성 아세틸콜린 방출과 관련된 저장 기능 문제를 개선한다. 비신경세포성 아세틸콜린 방출은 요도 감각 기능을 민감하게 하고 절박뇨 및 빈뇨로 나타난다.

탐스로신은 전립선, 방광 경부 및 요도의 평활근 이완을 통해 폐색을 완화하여 배뇨 증상을 개선한다(최대 요속 증가). 또한, 저장증상도 개선한다.

(2) 약동학적 특성

① 흡수

이 약을 다회 투여한 후 솔리페나신의 tmax는 여러 연구에서 4.27시간에서 4.76시간까지 다양하였고, 탐스로신의 tmax는 3.47시간에서 5.65시간까지 다양하였다. 솔리페나신의 Cmax는 26.5 ~ 32.0 ng/mL, 탐스로신의 Cmax는 6.56 ~ 13.3 ng/mL였다. 솔리페나신의 AUC는 528 ~ 601 ng · h/mL, 탐스로신은 97.1 ~ 222 ng · h/mL 사이로 다양하였다. 솔리페나신의 절대 생체 이용률은 약 90%이며, 탐스로신의 경우 70 ~ 79%가 흡수되는 것으로 추정된다.

공복 상태, 저지방, 저칼로리 아침 식사 후 및 고지방, 고칼로리 아침 식사 후 이 약을 투여하여 단회 투여 식이 효과 연구를 수행하였다. 고지방, 고칼로리 아침식사 후 이 약의 탐스로신 성분에 대한 Cmax는 공복상태에 비해 54% 증가하였고, AUC는 33% 증가한 것으로 관찰되었다. 저지방, 저칼로리 아침 식사는 탐스로신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 솔리페나신 성분의 약동학은 저지방, 저칼로리 또는 고지방, 고칼로리 아침 식사에 의해 영향을 받지 않았다.

솔리페나신과 탐스로신 경구조절흡수시스템 정제(OCAS)를 병용 투여한 결과, 탐스로신 경구조절흡수시스템 정제를 단독으로 투여한 경우와 비교하여 탐스로신 Cmax가 1.19배, AUC가 1.24배 증가하였다. 탐스로신이 솔리페나신의 약동학에 미치는 영향은 나타나지 않았다.

② 제거

이 약을 단회 투여한 후, 솔리페나신의 t1/2는 49.5 ~ 53.0시간, 탐스로신의 t1/2는 12.8 ~ 14.0시간이었다.

이 약과 병용하여 베라파밀 240 mg 1일 1회 다회 투여한 결과, 솔리페나신의 경우 Cmax가 60%, AUC가 63% 증가하였고, 탐스로신의 경우 Cmax가 115%, AUC가 122% 증가하였다. Cmax 및 AUC의 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다.

임상 3상 데이터의 집단 약동학 분석 결과, 탐스로신 약동학의 시험대상자 내 변동성은 연령, 신장 및 α1-산 당단백질 혈장 농도에서의 차이와 관련이 있는 것으로 나타났다.

연령 및 α1-산 당단백질의 증가는 AUC의 증가와 관련이 있는 반면, 신장의 증가는 AUC의 감소와 관련이 있었다. 동일한 요인들이 솔리페나신의 약동학에 유사한 변화를 나타냈다. 또한, 감마 글루타밀 트랜스펩티다아제의 증가는 더 높은 AUC 값과 관련이 있었다. 이러한 AUC의 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다.

2) 임상시험 정보

배뇨(폐쇄성) 증상 및 저장(자극성) 증상(24시간에 8회 이상 배뇨 및 24시간에 2회 이상 절박뇨)을 동반한 양성 전립샘비대증에 따른 하부 요로 증상을 보이는 환자를 대상으로 한 제3상 치료적 확증 임상시험에서 이 약과 위약, 탐스로신 0.4mg 경구조절흡수시스템 정제(OCAS)의 유효성을 비교하였다.

이 임상시험의 공동 일차 평가변수는 총 국제 전립선 증상 점수(IPSS)와 총 절박뇨 및 빈뇨 점수였다. 총 국제 전립선 증상 점수(IPSS)에 대해 이 약은 위약 대비 우월성을 보였으며, 탐스로신 0.4mg 대비 비열등성을 입증하였다. 총 절박뇨 및 빈뇨 점수에 대해 이 약은 위약 및 탐스로신 0.4mg 대비 우월성을 입증하였다.

3) 독성시험 정보

이 약에 대한 비임상 시험은 수행되지 않았다. 개별 성분에 대한 독성 정보는 다음과 같다.

○ 솔리페나신숙신산염

(1) 솔리페나신은 다음 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다: Salmonella typhimurium 또는 Escherichia coli을 이용한 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구세포에서 염색체이상시험 등 체외시험, 랫드 소핵시험 등 체내시험

(2) 솔리페나신을 수컷과 암컷 마우스에게 200 mg/kg/day(솔리페나신의 최대 임상권장용량[MRHD]의 5배 및 9배에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우 및 수컷과 암컷 랫드에게 각각 20, 15 mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우, 종양의 증가는 나타나지 않았다.

(3) 솔리페나신은 수컷과 암컷 마우스에게 250 mg/kg/day(MRHD의 13배 미만에 해당하는 용량), 수컷 랫드에게 50 mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량), 암컷 랫드에게 100 mg/kg/day(MRHD의 1.7배에 해당하는 용량)을 투여한 경우 생식능, 수태능, 초기배발생에 영향을 미치지 않았다.

○ 탐스로신염산염

(1) 생식독성

임신한 랫드에 탐스로신을 300 mg/kg/day까지(탐스로신의 사람 치료용량의 약 50배) 투여시 태자에 유해하다는 증거는 나타나지 않았다. 임신한 토끼에 탐스로신을 50 mg/kg/day까지 투여 시 태자에 유해하다는 증거는 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관 (1-30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

1. **전공정위탁제조(제조의뢰자)** Astellas Pharma Europe B.V. 네덜란드 제조원 Sylviusweg 62,2333 BE Leiden, The Netherlands 2. **일부공정위탁제조(제조자)** Avara Pharmaceutical Technologies Inc 미국 제조원 3300 Marshall Avenue, Norman OK, 73072, USA 완제제조(벌크제조) 3. **일부공정위탁제조(제조자)** Delpharm Meppel B.V 네덜란드 제조원 Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands 1차 및 2차 포장 4. **수입(수입자)** 한국아스텔라스제약(주) 대한민국 제조원 서울특별시 강남구 테헤란로 521, 7층(삼성동, 파르나스타워)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 주성분명 : 숙신산솔리페나신

○ 등록번호 : 수118-3-ND

○ 제조소 명칭 : Astellas Ireland

○ 소재지 : Damastown Road, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland

② 주성분명 : 탐스로신염산염

○ 등록번호 : 20230706-209-J-1474

○ 제조소 명칭 : Astellas Ireland Co. Limited

○ 소재지 : Damastown Road, Damastown Industrial Park, Dublin 15, D15 K851, Ireland

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** Ver 1.2

* 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식약처 고시) 제7조의 제1항

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 안전성·유효성에 관한 자료의 타당성(종양항생약품과-613, 2024.06.14.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024-10-28	2024-10-29	2024-10-28	2024-10-28	2024-10-28
보완요청 일자	2024-12-24	2024-12-19	2024-12-19	2025-01-22	2024-12-20
보완접수 일자	2025-04-24	2025-04-24	2025-04-24	2025-07-28	2025-04-24
최종처리 일자	2025-09-05	2025-08-13	2025-08-18	2025-08-21	2025-07-03

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	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)														
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																			

○ 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) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

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 솔리페나신 및 탐스로신의 새로운 조성의 복합제로 성인 남성에서 탐스로신 단독요법에 적절히 반응하지 않는 양성 전립선 비대증에 따른 증등도~중증 저장증상(빈뇨, 요절박) 및 배뇨 증상의 치료목적으로 개발하고자 함. 품목허가를 뒷받침하기 위하여 약동학적 상호작용시험, 복합제의 생체이용률에 관한 시험, 치료적 탐색 임상시험, 제3상 임상시험, 제4상 임상시험 자료 등을 제출하였음
- 독성에 관한 자료 : 신청품목은 국내 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로, 임상시험 자료를 통해 사람에서의 병용투여 경험이 충분하고 솔리페나신 및 탐스로신의 서로 다른 작용기전, 표적 장기 및 개개 주성분에서 나타난 독성에 대한 충분한 안전역 등을 고려할 때 유의한 독성학적 우려가 없으므로, 복합제의 추가적인 독성자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 효력시험자료 : 솔리페나신 단일제 및 복합제에 대한 추가적인 효력시험은 제출하지 않았으나, 임상시험 및 관련 문헌 등으로 갈음함
- 임상시험성적에 관한 자료 : 45세 이상의 하부요로증상(배뇨량 120mL 이상에서 Qmax 4~12mL/s, IPSS 13점 이상)과 저장 증상(24시간당 배뇨 횟수 8회 이상, 24시간당 3등급 이상 요절박 지수 2회 이상)이 있는 전립선비대증 환자를 대상으로 위약, 탐스로신 0.4mg 단독투여군, 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg, 9/0.4mg를 12주 투여하는 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험결과 등을 제출하였음. 제3상 임상시험 결과 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg 복합제 투여군의 총 IPSS 점수는 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 탐스로신 0.4mg 단독투여군(TOCAS) 대비 비열등함을 입증하였음. 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg 복합제 투여군의 TUS/24h 감소는 위약 및 탐스로신 0.4mg 단독투여군(TOCAS) 대비 우월성을 입증하였음. 솔리페나신/탐스로신 복합제에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구갈(9.5%), 변비(3.2%), 복통을 포함한 소화불량(2.4%), 현훈을 포함한 어지러움(1.4%), 시야 흐림(1.2%), 피로(1.2%), 및 사정 장애(역행 사정 포함)(1.5%)였으며, 솔리페나신/탐스로신 복합제의 안전성 프로파일은 전반적으로 각 단일제의 기 알려진 안전성 프로파일과 유사한 경향을 보였음
- 신청 효능효과 :
  - 탐스로신과 같은 알파차단제는 중등도 이상의 하부요로증상을 보이는 전립선 비대증 환자에게 우선적으로 고려되어야 하는 치료약물임(전립선 비대증 진료권고안, 2015), 탐스로신 0.4mg은 허가당시 제출 제3상 임상시험에서 양성 전립선 비대증 환자에서 12주 투여시 Total IPSS 변화량에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 탐색적 평가로 탐스로신 0.2mg 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 이를 근거로 국내에서 양성 전립샘비대증에 따른 배뇨장애 치료목적으로 허가됨.
  - 반면에, 솔리페나신은 절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료 목적으로 국내에 허가되었으며, 중등도 이상의 하부요로증상을 보이는 전립선 비대증 환자 중 방광자극증상을 주로 호소하는 환자에서 고려될 수 있음(전립선 비대증 진료권고안, 2015). 알파차단제와 항콜린제 병용요법은 중등도 이상의 하부요로증상을 가진 환자에서 알파차단제 단독요법의 효과가 불충분한 경우에 투여함
  - 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg 복합제는 배뇨증상(배뇨량 120mL 이하에서 Qmax 4~12mL/s)과 저장 증상(24시간당 배뇨 횟수 8회 이상, 24시간 당 3등급 이상 요절박 지수 2회 이상)이 있는 전립선비대증 환자를 대상으로 총 IPSS 점수에 대해 탐스로신 0.4mg 대비 비열등성을 입증하였으며, 저장증상 지표인 TUS/24시간에 대해 우월성을 입증하였음. 임상진료지침, 탐스로신과의 비교임상시험 등을 통해 복합제의 타당성이 확인된 바, 탐스로신 단독요법에 적절히 반응하지 않는 양성 전립샘비대증에 따른 중등도 내지 중증 저장증상(빈뇨, 요절박 증가) 및 배뇨증상의 치료 목적으로 이 약 투여의 타당성은 인정 가능함
- 위해성관리계획 : 전립선비대증과 관련된 하부요로증상 중 배뇨증상(약뇨, 잔뇨감, 간헐뇨, 요주저)은 α1-아드레날린 수용체 차단제(탐스로신) 투여를 통해 전립샘과 요도의 평활근 이완됨에 따라 개선될 수 있으며, 배뇨증상과 저장증상(빈뇨, 절박뇨, 야간뇨)을 동반하는 경우에는 항콜린제(솔리페나신) 투여를 고려할 수 있으나, 항콜린제는 배뇨 후 잔뇨량 증가와 요폐에 대한 위험 때문에 방광 출구 폐색환자에서는 사용을 주의해야 함. 이에, 위해성 관리계획을 통해 시판후 솔리페나신 투여로 인한 소변 정체 위험 등의 위해성을 면밀하게 모니터링해야 함. 이외에 조절되지 않는 좁은 우각 녹내장, 위장관 폐쇄성 장애 및 위장관 운동 감소(위 정체 위험 포함), 혈관부종, 아나필락시스반응, 저혈압, 수술 중 홍채이완 증후군, QT 연장 및 Torsade de Pointes 등의 위해성을 시판후 조사계획 등을 통해 추가적으로 감시하고 유익성-위해성을 정기적으로 평가할 필요 있음

[약어 및 정의]

- AR adrenoceptor
- ALP alkaline phosphatase
- ALT alanine aminotransferase
- AST Aspartate Aminotransferase
- AUR acute urinary retention(급성 소변 정체)
- BCI bladder contractility index(방광 수축력 지수)
- BOO bladder outlet obstruction(방광 출구 폐색)
- BPH Benign prostatic hyperplasia
- BVE bladder voiding efficiency(방광 배뇨 효율)
- CGI clinicianglobal impression
- DO detrusor overactivity(배뇨근 과활성)
- EQ-5D European quality of life-5 dimensionshealth questionnaire
- FDC fixed dose combination
- HRQoL health-related quality of life
- ICIQ International Consultation on Incontinence Questionnaire(요실금 설문지)
- IFIS intraoperative floppy iris syndrome(수술 중 홍채이완 증후군)
- IPSS international prostate symptom score(국제 전립샘증상 점수)
- IIEF The international index of erectile function
- IPSS International prostate symptom score
- LUTS lower urinary tract symptoms(하부 요로증상)
- pdetQmax detrusor pressure at maximum flow(최대 요속 시 배뇨근압)
- OAB overactive bladder
- OAB-q overactive bladder questionnaire
- OCAS oral controlled absorption system(경구 흡수 조절 시스템)
- PGI patient global impression
- PPBC patient perception of bladder condition(방광 상태에 대한 환자 인식)
- PPIUS patient perception of intensity of urgency scale(요절박 지수 강도에 대한 환자 인지 척도)
- PSA Prostate specific antigen
- PVR Postvoid Residual volume
- Qmax Maximum flow rate
- QoL Quality of life
- TOCAS tamsulosin OCAS® (탐스로신 OCAS®)
- TUS total urgency score(총 요절박 점수)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베솜니서방정6/0.4밀리그램(솔리페나신숙신산염,탐스로신염산염)
- 작용기전 : 솔리페나신 및 탐스로신 두 성분은 저장증상을 동반한 양성 전립선비대증과 관련된 하부 요로 증상(LUTS)의 치료에 독립적이고 상호보완적인 작용기전을 가지고 있음.

- 솔리페나신은 무스카린 수용체에 대한 경쟁적 및 선택적 길항제로, 무스카린 M3 수용체에 가장 높은 친화력을 보이며, 그 다음으로 무스카린 M1 및 M2 수용체에 친화력이 있음. 요로상피 M3 수용체는 신경 통제 하에 있지 않고 방광 벽에서 분비되는 아세틸콜린에 의해 활성화되므로 절박뇨 및 빈뇨가 증가하게 됨. 항콜린제는 배뇨근 수축과 요로상피 감각 기능 매개 둘 다에 관여하는 M3 수용체를 차단함
- 탐스로신은 알파1 아드레날린 수용체(AR) 길항제이며, 시냅스 후 α1-AR(특히 α1A 및 α1D아형)에 선택적 및 경쟁적으로 결합하며 하부 요로 조직에서 강력한 길항작용을 함. 탐스로신은 전립선, 방광 경부 및 요도의 평활근 이완을 통해 폐색을 완화하여 배뇨 증상을 개선하고(최대 요속 증가), 또한 저장증상도 개선함

1.2. 기원 및 개발경위

- 양성 전립선 비대증 환자는 배뇨 주기 중 방광에서 소변을 채집 동안(저장 증상) 및 배뇨 동안(배뇨 증상)에 증상이 나타날 수 있음. 양성 전립선 비대증과 관련한 이러한 하부 요로 증상(LUTS)은 배뇨증상(약한 소변줄기, 배뇨 주저, 간헐뇨, 불완전 배뇨, 지림 및 복압 배뇨 등)과 저장증상[빈뇨(주간 빈뇨 및 야간뇨) 및 요절박 등]으로 분류됨(Abrams et al, 2002)
- BPH와 관련된 LUTS가 있는 남성에서 가장 흔하게 처방되는 치료제는 전립샘, 전립샘 요도 및 방광 경부의 평활근 수축을 억제하여 BOO를 감소시키는 알파 차단제임. 알파 차단제는 배뇨 증상에 대해 현저한 증상 개선(특히 약한 소변 줄기의 개선)을 보이지만, 배뇨 증상 및 배뇨 후 증상 이외에 저장 증상은 알파 차단제로 적절히 개선되지 않을 수 있으므로 다른 치료 전략이 필요함
- 양성 전립선 비대증과 관련된 하부 요로 증상이 있는 남성의 저장 증상 및 배뇨 증상을 더 효과적으로 치료하기 위하여, 항무스카린제인 솔리페나신 및 알파1-AR 길항제인 탐스로신의 고정용량복합제를 개발하였음. 솔리페나신은 탐스로신 단독요법보다 저장 증상을 더 잘 관리할 것으로 예상되는 반면, 탐스로신는 배뇨 증상을 감소시킬 것임. 배뇨 증상에 대한 솔리페나신의 추가 효과는 예상되지 않음
- 고정용량복합제는 약물의 비순응 위험을 24~26% 감소시키는 것으로 나타났으며, 장기 치료를 필요로 하는 환자의 임상결과가 개선될 수 있음(Bangalore et al, 2007). 특히 대상 환자군이 다양한 병용약물을 투여 받을 가능성이 있는 고령 남성이므로, 복합제 개발을 통해 복용 부담을 감소시켜 복약순응도를 개선시킬 것으로 예상됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전립선 비대증 진료권고안, 2015

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 솔리페나신, 탐스로신 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안전성·유효성에 관한 자료의 타당성(종양항생약품과-613, 2024.06.14.)

7-3. 항콜린제

현재 국내에서 사용 가능한 주요 항콜린제에는 tolterodine, trospium, solifenacin, fesoterodine, propiverine, oxybutynin Imidafenacin이 있다. 과민성 방광에서 주로 처방되는 약으로 전립선비대증에서는 자극증상을 호소할 때 고려해 볼 수 있는 약제들이다.

Tolterodine은 open-label 연구에서 12-25주 복용 후 주간빈뇨, 야간뇨, 절박요실금, 국제전립선증상점수가 복용 전에 비해 유의하게 호전되는 것으로 나타났다[42,43]. 한편, 무작위 위약-대조군 연구에서는 tolterodine 복용군의 경우 위약군에 비해 절박요실금, 주간 및 24시간 빈뇨가 유의하게 줄어드는 것으로 나타났다. 야간뇨, 절박뇨, 국제전립선증상점수도 대부분 줄어들었으나 통계적으로 유의하지는 않았다[44-46].

항콜린제는 배뇨 후 잔뇨량 증가와 요폐에 대한 위험 때문에 방광출구폐색이 심한 전립선비대증 환자에서는 일반적으로 권장되지 않는다. 중등도 이하의 방광출구폐색이 있는 환자에서는 tolterodine을 사용하였을 때 위약군에 비해 배뇨 후 잔뇨량은 유의하게 증가하였지만, 급성 요폐 발생에는 차이가 없었다[47].

Tolterdine의 가장 흔한 부작용은 입마름이며, 7-24%의 빈도로 발생한다[41,45,46]. 대규모의 무작위 연구들에 따르면 tolterodine 복용군에서 요폐, 변비, 설사, 졸림과 같은 부작용은 대조군과 비슷한 빈도를 보였다[48,49].

방광자극증상을 보이는 전립선비대증 환자에 관한 연구는 대부분 tolterodine과 일부 fesoterodine에서 수행되기는 했지만, 대개 다른 항콜린제에서도 효과나 부작용은 비슷할 것으로 받아들여진다.

KQ 8. 전립선비대증 환자에서 병용요법이 알파차단제 단독사용보다 치료효과를 높일 수 있는가?

권고사항	권고수준	근거수준
8-1. 전립선비대증 환자에서 알파차단제와 5α환원효소억제제 병용요법은 알파차단제 단독요법보다 하부요로증상 완화에 효과적인 치료방법이다.	Strong	A
8-2. 알파차단제와 항콜린제 병용요법은 중등도 이상의 하부요로증상을 가진 환자에서 알파차단제 단독요법의 효과가 불충분할 경우에 시행한다.	Strong	A
8-3 알파차단제와 항콜린제 병용요법은 배뇨 후 잔뇨량이 많고 방광출구폐색이 의심되는 남성에서는 신중하게 시행한다.	Strong	A
8-4. PDE5 억제제와 알파차단제의 병용 투여는 중등도 이상의 하부요로증상을 감소시키는 데 있어 알파차단제 단독요법보다 효과적이다.	Weak	A

8-2. 항콜린제 병용요법

전립선비대증 환자는 일반적으로 많은 비율에서 과민성방광 증상을 동반하게 된다. 전립선비대증으로 인한 폐색이 존재하는 경우 50-75%에서 과민성방광이 동반되며, 폐색을 치료한 후에도 과민성방광이 38% 정도에서 보이는 것으로 알려져 있다[1]. 일반적으로 연령이 증가할수록 전립선비대에 의한 폐색의 발생률이 증가하고 과민성방광이 동반되는 경우도 증가하게 되는데 전립선비대증으로 인한 하부요로폐색이 심할수록 과민성방광의 발생률도 비례하여 증가한다. 실제로 환자에게 빈뇨, 요절박과 같은 자극증상이 폐색증상보다 더 큰 괴로움을 준다고 알려져 있고, 치료 시 이러한 점들을 충분히 감안하여야 한다.

과민성방광을 동반한 전립선비대증의 경우 알파차단제만으로는 증상 개선에 한계가 있으며 이러한 과민성방광으로 인한 자극증상을 치료하기 위하여 항콜린제(anti-cholinergic agent)를 사용할 수 있다.

항콜린제는 불수의적 방광수축을 보이는 환자에서 방광수축이 일어날 때 최초 방광 용적을 증가시키고, 수축력을 감소시키며, 최대방광용량을 증가시킨다. 그러므로 요절박, 절박성요실금 등의 증상을 보이는 과민성방광의 치료에 항콜린제가 주로 사용되고 있으며, 현재 임상적으로 그 약효가 증명된 항콜린제는 darifencacin, fesoterodine, Imidafenacin, oxybutynin, propiverine, solifenacin, tolterodine 그리고 trospium chloride이다.

전립선비대증에서 알파차단제와 항콜린제의 병용요법은 주로 알파차단제를 사용한 환자에서 지속적으로 남아있는 자극증상의 호전을 위해 선택적으로 사용되는 경우가 많았다. 이러한 병용요법은 알파차단제 또는 위약 단독요법과 비교하여 절박뇨뿐만 아니라 절박성요실금 에피소드를 유의하게 감소시키며, 삶의 질을 증가시켰다[2].

여러 임상시험에서 알파차단제로 치료하는 동안 하부요로증상이 지속되는 환자를 대상으로 기존의 알파차단제에 항콜린제를 추가하여 병용요법의 효능을 평가하였다. 병용요법군에서 전반적인 증상개선 정도는 혈청 전립선특이항원 농도에 관계없이 위약군보다 유의하게 높은 반면, tolterodine 단독요법은 전립선특이항원 농도가 1.3 ng/mL 미만인 환자에서 주로 증상을 개선하였다[3]. 또한 관련된 임상시험에서 지속되는 대부분 하부요로증상이 배뇨근 과활동과 관련된 경우에 있어서 항콜린제의 추가에 의해서 의미 있게 감소될 수 있음을 보여주었다[4-6].

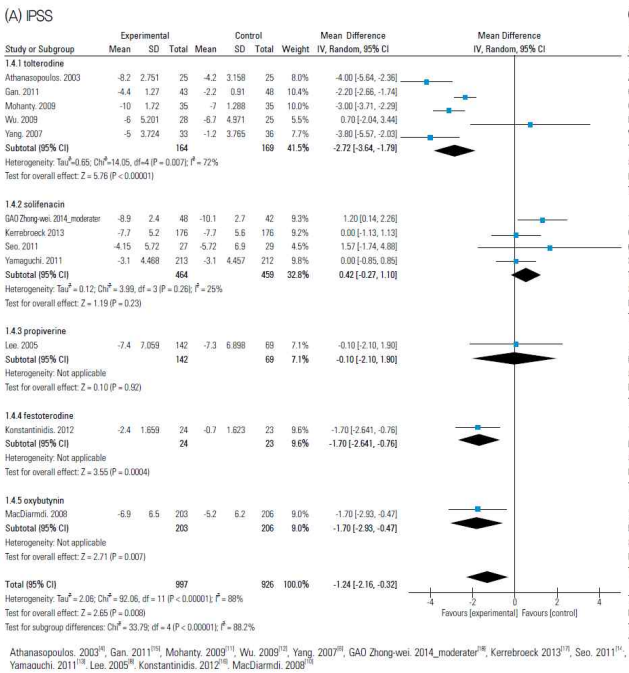
Medline, EMbase, Cochrane, KoreaMed에서 검색식을 적용하여 검색하였을 때, 총 573개의 문헌이 검색되고, 중복배제 후 기간을 1990년 1월 1일부터 2014년 7월 1일로 제한하였을 때, 430개의 문헌이 추출되었고, 이 중 관련 논문인 총 13개의 문헌을 근거로 사용하였다.

단독요법과 병용요법의 증상 개선 비교 결과를 보면 병용요법의 mean difference가 IPSS는 −1.24 (95% 신뢰구간 −2.16 − −0.32) 정도로 증상 개선에 좀 더 효과적이었으며 통계적으로 유의하였다. 최대요속은 병용요법군이 알파차단제 단독요법군에 비해 mean difference −0.26 (95% 신뢰구간 −0.60 − 0.09)로 수치상 감소된 효과를 보이지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 각 군에 포함된 연구결과의 이질성은 없어 보이며 또한 약제에 따라 일부 효과의 차이가 있어 보이지만 약제 각각에 포함된 연구의 수가 많지 않아 약제에 따른 약효의 차이를 결론 내리기는 어려웠다.

문헌고찰과 메타분석 결과를 토대로 보았을 때, 알파차단제와 항콜린제의 병용요법은 임상적으로 알파차단제 요법에 비하여 미비하게 최고요속을 감소시킬 수 있으나 의미있는 감소는 아니며 증상 개선 측면에서 유의한 우위를 보여주었다.

결론적으로 임상적으로 중등도 이상에서, 특히 자극증상을 주로 호소하는 환자의 경우 병용요법의 유효성과 안정성이 증명되었다. 다만 남성에서 방광출구폐색이 있는 경우에는 항콜린제로 인한 요폐색의 합병증을 증가시킬 수 있으므로 주의가 필요하다[7].

그림 8-2. 알파차단제 단독요법군과 알파차단제와 항콜린제의 병용요법군에서 효과에 대한 숲 그림 (forest plot)



Athanasopoulos. 2003[46], Gan. 2011[103], Mohanty. 2009[111], Wu. 2009[113], Yang. 2007[89], GAO Zhong-wei. 2014_moderater[98], Kerrebroeck 2013[17], Seo. 2011[114], Yamaguchi. 2011[13], Lee. 2005[18], Konstantinidis. 2012[116], MacDiarmdi. 2008[70]

근거표

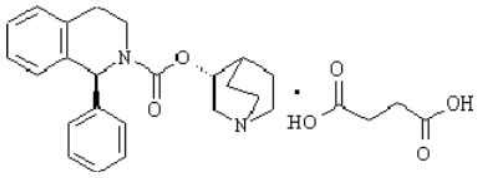
KQ 8-2

Reference	Study type	Treatment (daily dose)	Patients (n)	Change in symptoms (% IPSS)	Change in Qmax (mL/s)
Athanasopoulos et al. (2003)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + tolterodine	25 25	8.2 -4.2-	1.16 1.32
Lee et al. (2005)	randomized controlled trial	Doxazosin Doxazosin + propiverine	69 142	-7.3 -7.4	1.7 1
Yang et al. (2007)	randomized controlled trial	Terazosin Terazosin + tolterodine	36 33	-5 -1.2	0.7 0.8
Chapple et al. (2008)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + tolterodine	329 323	-6.3 -6.1	0.8 -0.2
MacDiarmid et al. (2008)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + oxybutynin	206 203	-5.2 -6.9	0.1 -0.2
Mohanty et al. (2009)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + tolterodine	35 35	-7 -10	4.6 4
Wu et al. (2009)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + tolterodine	25 28	-6.7 -6	4.2 3.4
Yamaguchi et al. (2011)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + solifenacin	215 213	-3.1 -3.1	-0.13 -0.66
Seo. et al. (2011)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + solifenacin	29 27	-4.15 -5.72	1.1 -0.15
Gan et al. (2011)	randomized controlled trial	Doxazosin Doxazosin + tolterodine	62 51	-2.2 -4.4	2.9 3
Konstantinidis et al. (2012)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + fesoterodine	23 24	-1.4 -0.6	0.2 0.6
Kerrebroeck. (2013)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + solifenacin	179 180	-7.7 -7.7	1.2 1.3
GAO Zhong- wei et al. (2014)	randomized controlled trial	Tamsulosin Tamsulosin + solifenacin	40 48	-10.1 -8.9	5.3 4.9

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

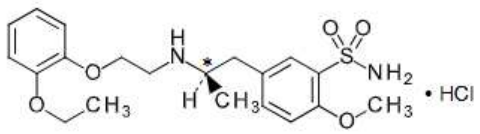
○ 솔리페나신숙신산염

- 명칭: Solifenacin succinate
- 화학명: (+)-(1S,3'R)-quinuclidin-3'-yl 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate
- 분자식: $C_{23}H_{26}N_2O_2$ · $C_4H_6O_4$
- 구조식:



○ 탐스로신염산염

- 명칭: Tamsulosin Hydrochloride
- 화학명: (*R*)-5-[2-[[2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl] amino] propyl]-2-methoxybenzenesulfonamidemonohydrochloride
- 분자식: $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 솔리페나신숙신산염

■ 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*

○ 탐스로신염산염 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	알루미늄 블리스터	유의적인 변화없이 기준 내 적합
중간조건시험	30℃/65% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 국내 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로, 임상시험 자료를 통해 사람에서의 병용투여 경험이 충분하고 솔리페나신 및 탐스로신의 서로 다른 작용기전, 표적 장기 및 개개 주성분에서 나타난 독성에 대한 충분한 안전역 등을 고려할 때 유의한 독성학적 우려가 없으므로, 복합제의 추가적인 독성자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 솔리페나신 단일제 및 복합제에 대한 추가적인 효력시험은 제출하지 않았으나, 임상시험 및 관련 문헌 등으로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 : 네덜란드 TOC 제출 ※네덜란드 2013.05.06. 허가

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 12건, 1상 6건, 2상 2건, 3상 2건, 4상 2건

단계	시험 (번호)	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
1상 (PK) ('10.4.27. ~ '10.7.3.)	905-CL-053(UK)	건강한 남성 지원자를 대상으로 두 가지 FDC 정제 제형(EC905; 솔리페나신/탐스로신 6mg/0.4mg 및 9mg/0.4)의 항정상태 약동학을 평가하는 공개 무작위배정, 2 방향 교차 다회 투여시험	공개 무작위 배정, 2 방향 교차 다회 투여시험	45세 이상 건강한 남성 시험대상자 27명	FDC 6/0.4 mg FDC 9/0.4 mg	A중재군(13명) Day1~12 FDC 6/0.4 mg 투여 후 Day13~24 FDC 9/0.4 mg 투여 B중재군(14명) Day1~12 FDC 9/0.4 mg 투여 후 Day13~24 FDC 6/0.4 mg 투여	**<약동학>** - 솔리페나신 및 탐스로신의 AUCtau,ss, Cmax,ss, Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
1상 (FDI)	905-CL-054(UK)	건강한 남성 지원자를 대상으로 병용 정제	공개, 단회투여, 무작위배	건강한 남성	FDC 9 mg/ 0.4 mg	단회투여	**<약동학>** - 솔리페나신 및

단계	시험 (번호)	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
('10.3.23. ~ '10.6.25.)		EC905로 투여된 솔리페나신 및 탐스로신의 약동학에 대한 음식의 영향을 평가하는 공개, 단회투여, 무작위배정, 3 방향 교차시험	정, 3 방향 교차시험	시험대상자 53명	fasting FDC 9 mg/ 0.4 mg low fat breakfast FDC 9 mg/ 0.4 mg high fat breakfast	7일간의 휴약기를 두고 교차 투여	탐스로신의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
1상 (PK) ('09.3.23. ~ '09.7.24.)	905-CL-071 (Netherlands)	단일 약물 정제를 동시 투여한 후 및 FDC 정제인 EC905를 세 가지 용량 강도로 투여한 후 솔리페나신 숙신산염과 탐스로신 HCl의 약동학 프로파일을 비교하는 공개, 평행군, 무작위배정, 2 방향교차, 다회 투여시험	공개, 평행군, 무작위배정, 2 방향교차, 다회 투여시험	건강한 남성 시험대상자 46명	코호트1(15명) Solifenacin 3 mg + TOCAS 0.4 mg ; FDC 3/0.4 mg 코호트2(15명) Solifenacin 6 mg + TOCAS 0.4 mg; FDC 6/0.4 mg 코호트3(16명) Solifenacin 9 mg + TOCAS 0.4 mg; FDC 9/0.4 mg	병용 또는 복합제 12일간 반복투여, 코호트별로 최소 12일 휴약 후 교차 투여	**<약동학>** - 솔리페나신 및 탐스로신의 AUCtau,ss, Cmax,ss, Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
1상 (PK) ('10.3.23. ~ '10.7.12.)	905-CL-072 (UK)	최종 FDC 제형의 약동학을 시판된 솔리페나신(베시케어®) 및 탐스로신OCAS(옴닉OCAS®)와 비교하는 공개, 무작위배정, 3 주기 교차, 단회 투여 시험	무작위배정, 공개, 2군, 2기 교차	건강한 남성 시험대상자 30명	Vesicare® 10 mg, Omnic OCAS® 0.4 mg, FDC 9/0.4 mg	6군 3기 교차투여 3 투여주기 동안 시판 솔리페나신 단일제, 시판 탐스로신 단일제, 복합제를 단회 투여 최소 4일 휴약 후 교차 투여	**<약동학>** - 솔리페나신 및 탐스로신의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
1상 (DDI) ('06.7.25 ~ '06.12.6.)	905-CL-048 (Netherlands)	솔리페나신숙신산염과 탐스로신염산염 간의 약동학적 상호작용을 평가하는 공개, 3 방향 교차, 다회 투여시험	공개, 3 방향 교차, 다회 투여시험	건강한 남성 시험대상자 24명	Vesicare 10 mg, Omnic OCAS 0.4 mg, Vesicare 10 mg + Omnic OCAS 0.4 mg	6군 3기 교차투여 솔리페나신 단일제, 탐스로신 단일제, 솔리페나신과 탐스로신의 병용군으로 무작위배정, 12일간 반복투여,	**<약동학>** - 솔리페나신 및 탐스로신의 AUCtau,ss, Cmax,ss, Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F **<안전성>**

단계	시험 (번호)	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
						최소 12일 휴약기간 후 교차 투여	- 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
1상 (DDI) ('09.8.5. ~ '09.10.16.)	905-CL-078 (France)	건강한 남성 시험대상자에서 병용 정제인 EC905로 투여된 솔리페나신 및 탐스로신의 항정 상태 약동학에 대한 베라파밀의 영향을 평가하기 위한 제1상, 공개, 단일순서시험	무작위배정, 공개, 2군, 2기 교차	건강한 남성 시험대상자 36명	FDC 9 mg/0.4 mg Verapamil 240 mg	단일군 FDC 9/0.4 mg 10일간 반복투여, FDC 9/0.4 mg와 베라파밀 병용 20일간 반복투여 10일과 30일 시점에서 솔리페나신 및 탐스로신 약동학 프로파일 확보, 30일 시점에서 베라파밀 약동학 프로파일 확보	**<약동학>** - 10일과 30일 시점의 솔리페나신 및 탐스로신의 AUCtau,ss, Cmax,ss, Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사
2상 ('07.6.25. ~ '08.8.5.)	905-CL-058 (US, EU)	하부요로증상 및 방광 출구 폐색이 있는 남성에서 솔리페나신 및 탐스로신 OCAS 동시 투여에 대한 내약성과 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	하부요로증상 및 방광 출구 폐색이 있는 남성 시험대상자 222명	Solifenacin 6 mg + TOCAS 0.4 mg Solifenacin 9 mg + TOCAS 0.4 mg Placebo (군당 74명)	12주 반복투여	**<유효성>** **1차:** 요약력학적 평가변수(Qmax, PdetQmax) **2차:** BCI, BVE, IPSS, QOL, PPBC, 3일 평균 배뇨 횟수/배뇨량/ 절박뇨 및 요실금 **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량
2상 ('07.1.8. ~ '07.9.6.)	905-CL-052 (EU)	하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 솔리페나신 0.4mg 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 탐스로신 OCAS 0.4mg 병용투여에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자 937명	Solifenacin 3 mg + TOCAS 0.4 mg (180명), Solifenacin 6 mg + TOCAS 0.4 mg (180명), Solifenacin 9 mg + TOCAS 0.4 mg	2주 단일눈가림 위약 도입기 이후 이중눈가림, 무작위배정, 12주 반복투여	**<유효성>** **1차:** IPSS **2차:** IPSS 배출증상, IPSS 저장증상, 3일 평균 배뇨 횟수/ 배뇨량/절박뇨 및 요실금, QoL, PPBC, Qmax **<안전성>**

단계	시험 (번호)	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
		정, 평행군, 위약 대조 임상시험			(176명), TOCAS 0.4 mg (179명), Solifenacin 3 mg (43명), Solifenacin 6 mg (43명), Solifenacin 9 mg (44명), Placebo (92명) (4:4:4:4:1:1:1:2)		- 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량
3상 ('10.1.11. ~ '11.3.1.)	905-CL-055 (EU)	하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 TOCAS 0.4mg 대비 FDC 6mg/0.4mg 및 FDC 9mg /0.4mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자 1,334명	FDC 6/0.4 (339명), FDC 9/0.4 (327명), TOCAS 0.4 mg (327명), Placebo (341명)	2주 단일눈가림 위약 도입기 이후 이중눈가림, 무작위배정, 12주 반복투여	**<유효성>** **1차:** ① **IPSS** 위약 대비 우월성, TOCAS 0.4 mg 대비 비열등성 ② **TUS**, 위약과 TOCAS 0.4 mg 대비 우월성 **2차:** IPSS 배출증상, IPSS 저장증상, IPSS QoL, 3일 평균 배뇨 횟수/ 배뇨량/ 절박뇨 및 요실금, OAB-q(HRQoL) ED-5D, PGI, CGI **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량, Qmax
3상 ('10.4.26. ~ '11.12.14.)	905-CL-057 (EU)	하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 FDC 6mg/0.4mg 및 FDC 9mg /0.4mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개, 장기 연장시험	공개, 장기 연장시험	905-CL-055 시험을 완료한 환자 1,066명	TOCAS 0.4 mg 투여군과 Placebo 투여군은 FDC 6/0.4 또는 FDC 9/0.4로 무작위배정, FDC 6/0.4 투여군과 FDC 9/0.4	40주 반복투여	**<유효성>** **1차:** IPSS, TUS **2차:** IPSS 배출증상, IPSS 저장증상, IPSS QoL, 3일 평균 배뇨 횟수/ 배뇨량/ 절박뇨 및 요실금,

단계	시험 (번호)	시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
					투여군은 동일 용량으로 투여		OAB-q(HRQoL), ED-5D **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량, Qmax
Supportive Studies							
4상 ('06.4.26. ~ '07.1.19.)	905-UC-008 (US)	과민성방광증상이 있는 전립선비대증 환자에서 탐스로신염산염의 VESIcare®(솔리페나신숙실산염) 또는 위약 병용요법에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제4상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	탐스로신 치료 경험이 있지만 OAB 증상이 있는 환자 398명	Solifenacin 5 mg + tamsulosin MR 0.4 mg (203명), Placebo + tamsulosin MR 0.4 mg(195명)	4주 탐스로신 MR 0.4mg 투여 이후 이중눈가림, 무작위배정, 12주 반복투여	**<유효성>** **1차:** 배뇨횟수 **2차:** 절박뇨 증례수, IPSS, PPBC 점수, 절박뇨 인지척도 **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량
4상 ('08.10.3. ~ '09.12.26.)	905-JC-001 (Japan)	솔리페나신숙실산염 (Vesicare) 4상 임상시험 과민성방광증상이 있는 전립선비대증 환자에서 탐스로신염산염의솔리페나신숙실산염 부가요법에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험	탐스로신 치료 경험이 있지만 OAB 증상이 있는 환자 638명	Solifenacin 5 mg + tamsulosin 0.2mg (213명), Solifenacin 2.5 mg + tamsulosin 0.2mg(210명), Placebo + tamsulosin 0.2 mg(215명)	6주 탐스로신 WOWTAB 0.2mg 투여 이후 이중 눈가림, 무작위배정, 12주 반복투여	**<유효성>** **1차:** 절박뇨 증례수 **2차:** 배뇨 횟수, 야간뇨 증례수, 요실금 증례수, IPSS, OAB 증상 점수 **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사, 신체검사, 잔뇨량

6.3. 생물약제학시험

[제형 개발 개요]

- 솔리페나신과 탐스로신 복합제는 솔리페나신 6mg 속방층과 탐스로신 경구 흡수 조절 시스템(OCAS) 0.4mg 층으로 구성된 이중층 필름코팅 정제임

- 제3상 임상시험(905-CL-055, 905-CL-057)에 사용된 임상시험용의약품과 시판예정제제의 원료약품 및 분량, 제조방법, 제조소는 동일함(CTD 3.2.P.2. pharmaceutical development 참조)

6.3.1. [905-CL-071]단일 약물 정제를 동시 투여한 후 및 FDC 정제인 EC905를 세 가지 용량 강도로 투여한 후 솔리페나신숙신산염과 탐스로신HCl의 약동학 프로파일을 비교하는 공개, 평행군, 무작위배정, 2 방향교차, 다회 투여시험

• 단일제 병용투여 대 복합제 투여 시의 약동학 결과 비교

- 코호트 3개로 구성, 각 코호트별로 단일제 병용투여 또는 복합제를 12일간 반복 투여(1기와 2기로 교차 투여)하였을 때, 솔리페나신과 탐스로신의 AUCtau와 Cmax는 90% 신뢰구간이 0.8~1.25 이내로 동등 범위에 들어오며, 솔리페나신은 3mg, 6mg, 9mg으로 용량 증가에 따라 3mg 대비 6mg에서 2.1배, 3mg 대비 9mg에서 3.8배로 6mg은 용량 비례적 증가를 보였으며, 9mg은 다소 큰 증가를 보였음

Table 7 **Ratio (90% CI) of the primary pharmacokinetic parameters AUC_{tau} and C_{max} of solifenacin at steady state, when combined with tamsulosin OCAS 0.4 mg as single entity tablets or as fixed combination tablet (PKAS)**

Variable:	Cohort 1 (0.4/3)		Cohort 2 (0.4/6)		Cohort 3 (0.4/9)	
	Single tablets	Fixed tablet	Single tablets	Fixed tablet	Single tablets	Fixed tablet
AUC_{tau} (ng.h/mL)						
AGM	241	246	519	502	941	882
Ratio†	1.02		0.97		0.94	
90% CI	(0.96, 1.08)		(0.88, 1.07)		(0.92, 0.96)	
C_{max} (ng/mL)						
AGM	12.6	12.6	26.4	25.4	48.0	44.8
Ratio†	1.00		0.96		0.93	
90% CI	(0.93, 1.08)		(0.89, 1.04)		(0.89, 0.98)	

0.4/3: tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 3 mg as single entity tablets or as fixed combination tablet;
0.4/6: tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 6 mg as single entity tablets or as fixed combination tablet;
0.4/9: tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 9 mg as single entity tablets or as fixed combination tablet

6.3.2. [905-CL-072] 최종 FDC 제형의 약동학을 시판된 솔리페나신(베시케어®) 및 탐스로신 OCAS(옴닉OCAS®)와 비교하는 공개, 무작위배정, 3 주기 교차, 단회 투여시험

• 단일제 단독투여 대 복합제 투여 시의 약동학 결과 비교

- Vesicare® 10 mg, Omnic OCAS® 0.4 mg, FDC 9/0.4 mg을 6군 3기 교차 단회투여 시, 솔리페나신의 AUClast와 Cmax는 90% 신뢰구간이 0.8~1.25 이내로 동등 범위에 들어오지만, 탐스로신은 복합제에서 1.2~1.3배 높은 약동학적 파라미터가 산출됨

솔리페나신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)
	FDC 0.4/9 (n = 30)	Marketed solifenacin 10 mg (n = 30)	
AUC_{last}* (ng.h/mL)	642	699	0.9187 [0.8636, 0.9772]
C_{max} (ng/mL)	13.8	15.2	0.9075 [0.8494, 0.9695]

탐스로신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)
	FDC 0.4/9 (n = 30)	Marketed tamsulosin OCAS 0.4 mg (n = 30)	
AUC_{last}* (ng.h/mL)	142	112	1.2722 [1.1367, 1.4238]
C_{max} (ng/mL)	6.73	5.44	1.2359 [1.1246, 1.3582]

6.3.3. (905-CL-053) 건강한 남성 지원자를 대상으로 두 가지 FDC 정제 제형(EC905; 솔리페나신/탐스로신 6mg/0.4mg 및 9mg/0.4)의 항정상태 약동학을 평가하는 공개 무작위배정, 2 방향 교차 다회 투여시험

• 2개의 복합제 제형(FDC 6/0.4 mg, FDC 9/0.4 mg)의 약동학 결과 비교

- 시험대상자를 2개 군으로 배정, 1일~12일까지 FDC 6/0.4 mg 투여하고 13일~24일까지 FDC 9/0.4 mg 투여하거나, 반대로 투여하였을 때, 항정 상태에서 탐스로신과 용량으로 보정한 솔리페나신의 AUCtau와 Cmax는 90% 신뢰구간이 0.8~1.25 이내로 동등 범위에 들어옴

솔리페나신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	Solifenacin 10 mg (n=23)	Solifenacin 10 mg + Tamsulosin OCAS 0.4 mg (n=23)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	802	793	0.99 (0.95, 1.03)
C_{max} (ng/mL)	44.4	43.8	0.99 (0.95, 1.02)

탐스로신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	Tamsulosin OCAS 0.4 mg (n=23)	Tamsulosin OCAS 0.4 mg + Solifenacin 10 mg (n=23)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	93.7	117	1.24 (1.09, 1.42)
C_{max} (ng/mL)	5.94	7.08	1.19 (1.02, 1.39)

솔리페나신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	FDC 0.4/6 (n = 26)	FDC 0.4/9 (n = 27)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	569	832	0.9751 (0.9414, 1.0101)
C_{max} (ng/mL)	30.4	45.0	0.9872 (0.9498, 1.0260)

탐스로신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	FDC 0.4/6 (n = 26)	FDC 0.4/9 (n = 27)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	202	204	1.0101 (0.9423, 1.0829)
C_{max} (ng/mL)	12.2	12.5	1.0263 (0.9493, 1.1096)

6.3.4. (905-CL-054) 건강한 남성 지원자를 대상으로 병용 정제 EC905로 투여된 솔리페나신 및 탐스로신의 약동학에 대한 음식의 영향을 평가하는 공개, 단회투여, 무작위배정, 3 방향 교차시험

- **음식물의 영향 비교**

- FDC 6/0.4 mg를 3가지 용법(공복, 저지방 식이, 고지방 식이)으로 투여 시 약동학을 비교하기 위한 6군 3기 교차 단회투여 시, 저지방 식이에서는 공복 투여 시와 동등한 약동학 결과가 관찰되었으나, 고지방 식이에서는 탐스로신의 AUClast가 약 1.3배, Cmax가 약 1.5배 증가함

솔리페나신

	Condition	AUC_{last} (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)
AGM	Fasting (n = 52)	643	13.1
	Low-fat (n = 51)	682	13.1
	High-fat (n = 52)	695	12.5
Ratio [90% CI]	Low-fat vs fasting	1.0606 [1.0172, 1.1059]	1.0014 [0.9514, 1.0540]
	High-fat vs fasting	1.0815 [1.0376, 1.1273]	0.9551 [0.9077, 1.0048]

탐스로신

	Condition	AUC_{last} (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)
AGM	Fasting (n = 52)	133	6.31
	Low-fat (n = 51)	132	5.90
	High-fat (n = 52)	177	9.73
Ratio [90% CI]	Low-fat vs fasting	0.9898 [0.9034, 1.0844]	0.9354 [0.8441, 1.0366]
	High-fat vs fasting	1.3285 [1.2134, 1.4546]	1.5432 [1.3935, 1.7090]

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. (905-CL-048) 솔리페나신숙신산염과 탐스로신염산염 간의 약동학적 상호작용을 평가하는 공개, 3 방향 교차, 다회 투여시험

- 솔리페나신 단일제, 탐스로신 단일제, 솔리페나신과 탐스로신의 병용군을 6군 3기 교차 12일간 반복 투여 시, 탐

스로신은 솔리페나신의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았지만, 솔리페나신은 탐스로신의 노출을 약 25% 증가시켰으며, 이는 072 결과와 유사함

6.4.2. (905-CL-078) 건강한 남성 시험대상자에서 병용 정제인 EC905로 투여된 솔리페나신 및 탐스로신의 항정 상태 약동학에 대한 베라파밀의 영향을 평가하기 위한 제1상, 공개, 단일순서 시험 (CYP3A4 억제제(베라파밀)와의 약물상호작용 평가자료)

- 단일군으로 FDC 9/0.4 mg 10일간 반복투여하고, FDC 9/0.4 mg와 베라파밀 240mg을 20일간 병용 반복투여하였을 때, 솔리페나신의 노출은 약 1.6배 증가하였으며, 탐스로신의 노출은 약 2.2배 증가하였으므로, 동 복합제는 강력한 CYP3A4 억제제와의 노출이 증가될 수 있음

솔리페나신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	Fixed combination 0.4/9 without verapamil (n=36)	Fixed combination 0.4/9 with verapamil (n=36)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	583	952	1.63 (1.57-1.70)
C_{max} (ng/mL)	31.5	50.4	1.60 (1.54-1.67)

탐스로신

Parameter	AGM		Ratio (90% CI)†
	Fixed combination 0.4/9 without verapamil (n=36)	Fixed combination 0.4/9 with verapamil (n=36)	
AUC_{tau} (ng.h/mL)	173	384	2.22 (2.06-2.40)
C_{max} (ng/mL)	10.6	22.9	2.15 (1.99-2.33)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 비핵심 임상시험

6.5.1.1. (905-CL-058) 하부요로증상 및 방광 출구 폐색이 있는 남성에서 솔리페나신 및 탐스로신 OCAS 동시 투여에 대한 내약성과 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험

- 요역학적(Urodynamics) 안전성 임상시험

- 하부요로증상(IPSS 8점 이상)과 방광출구폐색 증상(방광출구패색 지표 20점 이상, Qmax 12mL/s 이하)이 있는 45세 이상 남성 환자에서 위약, 솔리페나신 6mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg, 솔리페나신 9mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg을 12주간 투여하였을 때, 두 치료군은 요역학적(Urodynamics) 안전성 변수인 최대 요속(Qmax)과 최대 요속 시 배뇨근압(PdetQmax)에서 위약 대비 비열등성 확인(Qmax는 95% CI에서 위약 대비 통계적으로 우월하게 개선됨)

		위약 n=62	솔리페나신 6mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg(n=67)	솔리페나신 9mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg(n=59)
PdetQmax (cmH_2O)	Baseline Mean(SE)	62명 73.10(3.57)	67명 73.95(3.39)	59명 69.47(3.63)
	12주 Mean Change(SE) 위약 대비(95% CI)	60명 -1.69(3.15)	67명 -7.84(2.95) -6.15(-14.67, 2.37)	58명 -6.69(3.20) -5.00(-13.85, 3.84)
Qmax (mL/s)	Baseline Mean(SE)	62명 7.20(0.38)	67명 8.20(0.36)	59명 7.55(0.39)
	12주 Mean Change(SE) 위약 대비(95% CI)	62명 0.17(0.43)	67명 1.85(0.41) 1.67(0.50, 2.85)	59명 2.35(0.43) 2.18(0.98, 3.37)

- 이차 평가변수로 측정한 IPSS는 위약과 유사했으나, 배뇨 횟수 및 배뇨량에서는 수치적 개선 관찰됨(95% CI에서 위약 대비 통계적으로 우월하게 개선됨)

		위약 n=62	솔리페나신 6mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg(n=67)	솔리페나신 9mg과 탐스로신 OCAS 0.4mg(n=59)
total IPSS score	Baseline Mean(SE)	62명 18.2(0.77)	67명 17.5(0.73)	59명 17.5(0.78)
	12주 Mean Change(SE) 위약 대비(95% CI)	58명 -6.9(0.66)	63명 -7.9(0.62) -1.0(-2.8, 0.8)	57명 -7.2(0.66) -0.3(-2.2, 1.5)
배뇨 횟수 /24시간	Baseline Mean(SE)	62명 10.53(0.38)	67명 10.75(0.36)	59명 10.68(0.39)
	12주 Mean Change(SE) 위약 대비(95% CI)	60명 -0.95(0.33)	67명 -1.91(0.31) -0.96(-1.85, -0.08)	59명 -1.87(0.33) -0.93(-1.84, -0.01)
평균 배뇨량	Baseline Mean(SE)	62명 163.12(7.3)	67명 173.83(6.9)	59명 170.08(7.5)
	12주 Mean Change(SE) 위약 대비(95% CI)	58명 9.03(5.7)	65명 35.02(5.3) 25.99(10.61, 41.38)	58명 31.18(5.6) 22.16(6.32, 38.00)

6.5.1.2. (905-CL-055) 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 솔리페나신 0.4mg 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 탐스로신 OCAS 0.4mg 병용투여에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험

- **용량 결정 임상시험**

- 45세 이상의 하부요로증상(배뇨량 120mL 이상에서 Qmax 4~12mL/s, IPSS 13점 이상)이 있는 전립선비대증 환자에서 1) TOCAS 0.4mg 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 TOCAS 0.4mg 병용투여의 유효성 개선 여부와 2) 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg) 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 TOCAS 0.4mg 병용투여의 유효성 개선 여부를 평가하기 위해 2주 단일 눈가림 위약 도입기에 이어 무작위배정, 이중눈가림, 12주의 투여 기간을 진행하였을 때,
- TOCAS 0.4mg 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 TOCAS 0.4mg 병용투여에서 총 IPSS 점수에서는 군별 차이가 관찰되지 않았으나, 배뇨일지 매개변수(배뇨 횟수, 절박뇨, 평균 배뇨량 등)에서 솔리페나신 6mg과 TOCAS 0.4mg, 솔리페나신 9mg과 TOCAS 0.4mg에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨

		TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 3mg과 TOCAS 0.4mg (n=179)	솔리페나신 6mg과 TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 9mg과 TOCAS 0.4mg (n=173)
total IPSS score	Baseline Mean(SD)	176명 18.0(3.8)	179명 18.7(4.0)	176명 18.1(4.0)	173명 17.9(4.0)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	169명 -7.9(5.6)	170명 -8.0(5.7) 0.14 (-0.96, 1.23) 0.8061	169명 -7.9(5.2) -0.01 (-1.11, 1.09) 0.9866	161명 -7.0(6.0) 1.00 (-0.11, 2.10) 0.0770
3 또는 4 요절박 지수 /24시간	Baseline Mean(SD)	110명 3.88(3.38)	125명 3.58(2.72)	118명 3.47(3.10)	112명 3.56(2.76)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	110명 -1.59(2.92)	125명 -1.52(2.38) -0.10 (-0.70, 0.50) 0.7464	118명 -2.14(2.75) -0.83 (-1.43, -0.22) 0.0075	112명 -1.61(3.08) -0.24 (-0.86, 0.37) 0.4323

		TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 3mg과 TOCAS 0.4mg (n=179)	솔리페나신 6mg과 TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 9mg과 TOCAS 0.4mg (n=173)
배뇨 횟수 /24시간	Baseline Mean(SD)	175명 10.07(2.60)	179명 10.45(2.80)	174명 10.22(2.73)	171명 10.12(2.59)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	175명 -1.04(1.79)	179명 -1.67(2.27) -0.49 (-0.87, -0.10) 0.0131	174명 -1.74(2.11) -0.66 (-1.04, -0.27) 0.0009	171명 -1.70(2.05) -0.64 (-1.03, -0.25) 0.0012
요실금 횟수 /24시간	Baseline Mean(SD)	34명 1.61(2.28)	39명 1.42(1.28)	35명 1.61(1.91)	38명 1.04(1.03)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	34명 -0.64(2.05)	39명 -0.85(1.04) -0.32 (-1.03, 0.40) 0.3807	35명 -1.38(1.77) -0.74 (-1.48, -0.01) 0.0473	38명 -0.34(2.09) -0.01 (-0.73, 0.72) 0.9868
절박성 요실금 횟수 /24시간	Baseline Mean(SD)	24명 1.34(1.74)	30명 1.29(1.06)	27명 1.62(1.91)	31명 0.91(0.81)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	24명 -0.67(1.77)	30명 -0.86(1.00) -0.23(-0.76, 0.31) 0.4003	27명 -1.46(1.89) -0.57(-1.12, -0.02) 0.0427	31명 -0.48(1.16) -0.14(-0.68, 0.39) 0.5976
총 요절박 점수 /24시간	Baseline Mean(SD)	167명 19.07(9.46)	175명 19.56(9.09)	172명 18.49(9.67)	164명 18.64(8.92)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	167명 -3.68(7.29)	175명 -5.05(7.24) -1.18(-2.56, 0.19) 0.0919	172명 -5.37(7.51) -1.96(-3.34, -0.58) 0.0055	164명 -4.69(7.99) -1.24(-2.64, 0.15) 0.0808
평균 배뇨량	Baseline Mean(SD)	175명 175.55((54.96)	179명 171.06(51.96)	174명 177.12(60.88)	171명 179.71(53.84)
	12주 Mean Change(SD) Tam 대비(95% CI) P-value	175명 13.58(44.64)	179명 20.86(42.80) 6.30(-2.68, 15.28) 0.1688	174명 32.37(40.42) 18.30(9.25, 27.34) <0.0001	171명 38.38(47.78) 24.40(15.32, 33.49) <0.0001

- 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg) 단독투여 대비 솔리페나신(3mg, 6mg, 9mg)과 TOCAS 0.4mg 병용투여에서 솔리페나신 6mg 투여군에서 TOCAS 0.4mg 병용에 대한 효과가 가장 크게 관찰됨

		솔리페나신 3mg (n=42)	솔리페나신 3mg/ TOCAS 0.4mg (n=179)	솔리페나신 6mg (n=42)	솔리페나신 6mg/ TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 9mg (n=42)	솔리페나신 9mg/ TOCAS 0.4mg (n=173)
total IPSS score	n	42명	179명	42명	176명	42명	173명
	Baseline	19.5(4.9)	18.7(4.0)	18.1(4.0)	18.1(4.0)	20.2(5.2)	17.9(4.0)
	Endpoint	12.1(6.7)	10.9(5.8)	12.1(6.7)	10.4(5.7)	13.9(6.1)	11.2(6.2)
	변화량	-7.4(5.9)	-7.8(5.7)	-6.0(5.4)	-7.7(5.2)	-6.3(7.5)	-6.6(6.1)
IPSS 배출증상	n	42명	179명	42명	176명	42명	173명
	Baseline	11.0(3.3)	10.6(3.3)	10.5(3.4)	10.3(3.2)	11.5(3.7)	10.0(3.0)
	Endpoint	6.6(4.8)	6.3(4.1)	7.5(5.0)	6.1(4.1)	7.9(4.3)	6.8(4.7)
	변화량	-4.5(4.1)	-4.3(4.2)	-3.0(3.6)	-4.2(3.7)	-3.6(5.1)	-3.2(4.4)

		솔리페나신 3mg (n=42)	솔리페나신 3mg/ TOCAS 0.4mg (n=179)	솔리페나신 6mg (n=42)	솔리페나신 6mg/ TOCAS 0.4mg (n=176)	솔리페나신 9mg (n=42)	솔리페나신 9mg/ TOCAS 0.4mg (n=173)
IPSS 저장증상	n	42명	179명	42명	176명	42명	173명
	Baseline	8.4(2.5)	8.0(2.4)	7.6(2.1)	7.8(2.5)	8.7(3.0)	7.9(2.5)
	Endpoint	5.5(2.9)	4.5(2.7)	4.6(2.7)	4.3(2.4)	6.0(3.4)	4.4(2.4)
	변화량	-2.6(2.9)	-3.5(2.6)	-3.1(2.5)	-3.5(2.6)	-2.7(3.4)	-3.5(2.8)
배뇨 횟수	n	42명	179명	42명	174명	42명	171명
	Baseline	10.15(2.69)	10.45(2.80)	9.83(2.17)	10.22(2.73)	10.41(3.14)	10.12(2.59)
	Endpoint	9.14(2.86)	8.78(2.54)	8.75(2.35)	8.48(2.33)	9.08(3.23)	8.42(2.57)
	변화량	-1.01(2.01)	-1.67(2.27)	-1.09(2.28)	-1.74(2.11)	-1.33(2.20)	-1.70(2.50)
총 요절박 점수	n	40명	175명	41명	172명	42명	164명
	Baseline	21.21(12.12)	19.56(9.09)	18.54(8.87)	18.46(9.67)	20.76(10.64)	18.64(8.92)
	Endpoint	16.85(10.30)	14.51(8.67)	15.00(7.75)	13.12(7.64)	16.32(10.41)	13.95(8.72)
	변화량	-4.37(8.62)	-5.05(7.24)	-3.54(6.66)	-5.37(7.51)	-4.44(7.50)	-4.69(7.99)
3등급 이상 요절박 횟수	n	29명	125명	31명	118명	29명	112명
	Baseline	4.73(3.90)	3.58(2.72)	3.48(3.15)	3.47(3.10)	4.67(3.28)	3.56(2.76)
	Endpoint	3.05(3.67)	2.06(2.88)	2.27(3.08)	1.32(2.21)	3.06(3.43)	1.95(2.76)
	변화량	-1.68(2.96)	-1.52(2.38)	-1.21(2.45)	-2.14(2.75)	-1.61(2.77)	-1.61(3.08)
요실금 횟수	n	8명	39명	12명	35명	10명	38명
	Baseline	1.25(1.22)	1.42(1.28)	1.53(2.34)	1.61(1.91)	1.27(1.34)	1.04(1.03)
	Endpoint	0.04(0.12)	0.56(1.39)	1.25(3.11)	0.23(0.55)	1.67(3.12)	0.70(2.09)
	변화량	-1.21(1.25)	-0.85(1.04)	-0.28(1.03)	-1.38(1.77)	0.40(2.84)	-0.34(2.09)

⇒ 탐스로신은 배뇨증상(잔뇨, 간헐뇨, 약뇨 등), 솔리페나신은 저장증상(빈뇨, 절박뇨 등) 개선에 영향을 줄 것으로 예상했으나, Sol에 Tam을 병용하는 경우에는 저장증상(빈뇨, 절박뇨 등) 개선 효과도 확인되었으며, 동 임상결과를 토대로 3상 투여군을 'FDC 6mg/0.4mg, FDC 9mg/0.4mg'로 결정함

6.5.2. 핵심 임상시험

6.5.2.1. (905-CL-055) 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 TOCAS 0.4mg 대비 FDC 6mg/0.4mg 및 FDC 9mg /0.4mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 임상시험

- **시험목적** :

- 일차목적 : 상당한 저장 요소를 동반한 BPH 연관 LUTS가 있는 남성에서 TOCAS 0.4mg과 비교하여 FDC 6mg/0.4mg 및 FDC 9mg/0.4mg의 유효성을 평가함
- 이차목적: 상당한 저장 요소를 동반한 BPH 연관 LUTS가 있는 남성에서 TOCAS 0.4mg과 비교하여 솔리페나신(6mg, 9mg)/탐스로신 OCAS 0.4mg FDC의 안전성 및 내약성을 평가함. 상당한 저장 요소를 동반한 BPH 연관 LUTS가 있는 남성에서 위약과 비교하여 솔리페나신(6mg, 9mg)/탐스로신 OCAS 0.4mg FDC의 유효성을 비교함

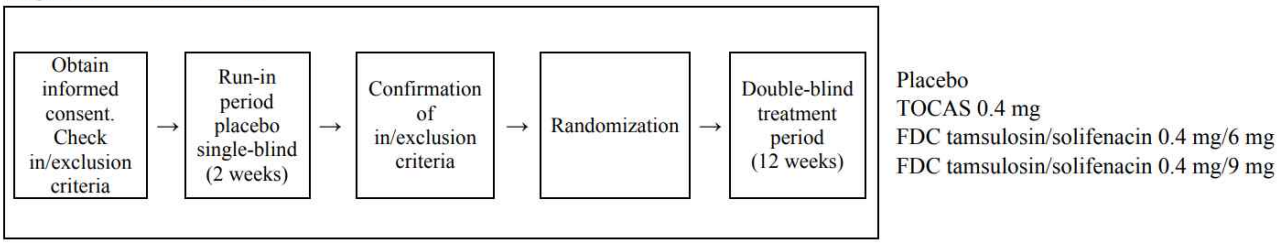
- **임상설계** :

- 45세 이상의 하부요로증상(배뇨량 120mL 이상에서 Qmax 4~12mL/s, IPSS 13점 이상)과 저장 증상(24시간당 배뇨 횟수 8회 이상, 24시간당 3등급 이상 요절박 지수 2회 이상)이 있는 전립선비대증 환자에서 4개 투여군(위약 투여군, TOCAS 0.4mg 투여군, FDC 6mg/0.4mg 투여군, FDC 9mg/0.4mg 투여군)의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위해 2주 단일 눈가림 위약 도입기에 이어 무작위배정, 이중눈가림, 12주의 투여기간을 진행
- 단일 맹검(single-blind), 2주 위약 도입기(run-in period) 이후 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 12주 치료기간으로

구성됨. 시험대상자들은 스크리닝 시점(방문 1), 위약 도입기 종료 시점(방문 2) 및 이중 눈가림 투여의 4, 8, 12주 후(방문 3 ~ 방문 5) 센터를 방문하였으며, 평균 노출의 범위는 투여군 전체에 걸쳐 80.1 ~ 81.7일이었음

- 위약, 탐스로신 서방정(TOCAS 0.4mg), 또는 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여

Figure 1 Flow Chart



- **모집단 :**

- BPH(배뇨량 ≥ 120mL의 Qmax ≥ 4.0mL/s ~ ≤ 12.0mL/s) 연관 LUTS(총 IPSS ≥ 13)가 있으며 배뇨 증상 및 저장 증상(≥ 8회의 배뇨/24시간 및 ≥ 2회의 PPIUS 3등급 또는 4등급 절박뇨 증례/24시간)이 있는 ≥ 45세의 남성. PVR > 150mL 또는 전립샘 무게 ≥ 75g인 환자는 제외되었음

[선정기준]

At study entry (visit 1):

1. Male patient aged **≥ 45 years.**
2. Written informed consent had been obtained.
3. Patient was willing and able to complete the micturition diary and questionnaires correctly.
4. **Voiding symptoms** (including incomplete emptying of the bladder, intermittency, weak stream or hesitancy) and **storage symptoms** (including frequency and urgency), diagnosed as LUTS associated with BPH for ≥ 3 months.
5. A total **IPSS of ≥ 13.**
6. Substantial amount of storage symptoms for ≥ 3 months (at the discretion of the investigator, expected to have a **micturition frequency of ≥ 8** and **at least 2 episodes of urgency with PPIUS grade 3 or 4 per day).**
7. A maximum flow rate (Qmax) of ≥ 4.0 mL/s and ≤ 12.0 mL/s, with a voided volume of ≥ 120 mL during free flow.

At randomization (visit 2):

8. A **total IPSS of ≥13.**
9. A **Qmax of ≥ 4.0 mL/s and ≤ 12.0 mL/s,** with a voided volume of ≥ 120 mL during free flow.
10. A micturition frequency of **≥ 8 and at least 2 episodes of urgency (PPIUS grade 3 or 4)** per day on average during the 3 day micturition diary.
11. Patient continued to meet all inclusion criteria of visit 1.

- **목표 시험대상자 수** : 총 1452명(Run-in 기간동안 중도탈락 16% 고려)
  - 군당 무작위배정되는(평가가능한) 시험대상자 305명(274명)을 목표로 함

- **분석군**

· **Full Analysis Set (FAS)** : The FAS consists of all randomized subjects who received at least one dose of double-blind study drug and who had either:

- A total I-PSS at baseline (Visit 2) and at least 1 post-baseline total I-PSS or
- A TUS at baseline (Visit 2) and at least 1 post-baseline TUS.

This population is used for the efficacy analysis, demographics and baseline characteristics.

· **Per Protocol Set (PPS)** : The PPS will include all subjects who meet the following criteria:
- Included in FAS
- Has a total I-PSS at Week 12 (Visit 5)
- Has a TUS at Week 12 (Visit 5)
- Completed the study without major violations of the protocol.

· **Safety Analysis Set** : The SAF consists of all subjects who meet the following criteria:
- Received at least one dose of double-blind study drug
- Any data is reported after first dose of study drug.

• 가설 검정

Primary Analysis

Application of the Hochberg procedure in the adjustment for multiplicity for total IPSS

For total IPSS, the statistical testing procedure was in 2 stages:

- Stage 1: superiority to placebo

  3 possible outcomes from performing the Hochberg procedure in stage 1 for total IPSS:
  - Both FDCs succeeded: P1 $\leq$ 0.05 **and** P2 $\leq$ 0.05
  - One FDC succeeded: P1 > 0.05 **and** P2 $\leq$ 0.025
  - Both FDCs failed: (P1 > 0.05 **and** P2 > 0.05) or (P1> 0.05 **and** P2 > 0.025)
- Stage 2: noninferiority to TOCAS alone, with a switch to superiority where applicable

Only the FDC(s) that succeeded in stage 1 were evaluated in stage 2 for total IPSS. If both FDCs succeeded in stage 1, then both FDCs proceeded to stage 2 and the Hochberg procedure was implemented at one-sided alpha = 0.025. If one FDC succeeded in stage 1, then only this FDC proceeded to stage 2 and the FDC versus TOCAS alone for noninferiority was assessed at one-sided alpha = 0.025/2 = 0.0125. If both FDCs failed in stage 1, then neither FDC proceeded to subsequent stages.

In the case of both FDCs proceeding to stage 2, the two-sided 95% confidence intervals (CIs) generated from the noninferiority to TOCAS alone were ordered using the upper bounds from the highest (u1) to the lowest (u2). If both upper bounds were above the noninferiority margin of 0.5, then both noninferiority comparisons to TOCAS alone were not statistically significant. If the highest upper bound u1 was below the noninferiority margin of 0.5, then both noninferiority comparisons to TOCAS alone were statistically significant. If the largest upper bound u1 only was > 0.5, then the corresponding FDC comparison to TOCAS alone was considered not statistically significant; and the two-sided 97.5% CI for the noninferiority of the other FDC to TOCAS alone was generated. If the two-sided 97.5% CI did not lie completely below the noninferiority margin of 0.5, then the FDC noninferiority comparison to TOCAS alone was considered not statistically significant. If the two-sided 97.5% CI was completely below the noninferiority margin 0.5, then the FDC noninferiority comparison to TOCAS alone was considered statistically significant.

Only the FDC(s) that showed statistically significant noninferiority to TOCAS were tested for superiority to TOCAS alone, which was done using the same CI as the one used for the conclusion of the noninferiority comparison.

Application of the Hochberg procedure in the adjustment for multiplicity for TUS

For TUS, the statistical testing procedure was in 1 stage:

- Superiority to TOCAS alone

The procedure was the same as the one for stage 1 in the Hochberg procedure for total IPSS.

The P values generated from the statistical test for superiority to TOCAS alone were ordered from the largest value (P1) to the smallest value (P2). If P1 and P2 were > 0.05, then all FDC comparisons to TOCAS alone were not statistically significant. If the largest P value P1 was $\leq$ 0.05, then all FDC comparisons to TOCAS alone were statistically significant. If the largest P value P1 was > 0.05, then the corresponding FDC comparison to TOCAS alone was considered not statistically significant and P2 was compared to alpha/2 = 0.025. If P2 was > 0.025, then the FDC comparison to TOCAS alone was considered not statistically significant. If P2 was $\leq$ 0.025, then the corresponding FDC comparison to TOCAS alone was considered statistically significant.

Overall efficacy

A FDC was regarded successful if it showed superiority versus placebo for total IPSS (in FAS only), noninferiority versus TOCAS alone for total IPSS (in both the FAS and PPS) along with superiority versus TOCAS alone for TUS (in FAS only).

Primary Analysis Model

The primary variables were analyzed by means of a mixed model with treatment group and country as fixed factors. Site nested within country was included as a random effect and the baseline value as a covariate.

유효성 평가

- 일차 평가변수 :

  - Change from baseline to endpoint in total I-PSS, 및

  - Change from baseline to endpoint in TUS (from micturition diary).

- 이차 평가변수 : 기타 IPSS 변수(배뇨, 저장 및 개별 항목, QoL), 3일 배뇨일지에서 파생된 여러 저장 변수(배뇨 횟수, PPIUS 3등급 또는 4등급 절박뇨 증례의 수, 야간뇨 증례의 수, [절박성] 요실금 증례의 수, 사용된 패드의 수/24시간, 배뇨량), 증상 및 일상생활에 대한 OAB-q(33개 항목), 유럽 삶의 질 평가-5차원(European quality of life-5 dimensions, EQ-5D), 전체 방광 증상에 대한 임상의의 전반적 상태 평가(clinician global impression, CGI), 전체 방광 증상에 대한 환자의 전반적 상태 평가(patient global impression, PGI) 및 전반적 건강.

배뇨일지	· Mean number of micturitions per 24 hours
	· Maximum volume voided per micturition
	· Mean volume voided per micturition
	· Mean number of urgency episodes (PPIUS grade 3 or 4) per 24 hours
	· Mean number of urgency incontinence episodes per 24 hours
	· Mean number of incontinence episodes per 24 hours
	· Mean number of nocturia episodes per 24 hours
	· Mean number of pads used per 24 hours
IPSS 설문지	· I-PSS voiding scores
	· I-PSS storage scores
	· I-PSS quality of life scores
	· Individual I-PSS item scores
기타 변수	· OAB-q (total and subscores)
	· EQ-5D
	· PGI
	· CGI

안전성 평가

- 안전성 평가변수 : AE의 발생률 및 중증도, 실험실 평가, 활력징후, ECG, PVR, 요류검사, 신체검사
- 임상시험용의약품 :

- 시험약 또는 대조약

	시험약	대조약
품목	솔리페나신/OCAS 6/0.4, 9/0.4mg	Tamsulosin hydrochloride OCAS 0.4 mg
업체	Astellas Pharma Technologies, United States.	Astellas Pharma Europe B.V., The Netherlands.
성분	솔리페나신숙신산염 6, 9mg (솔리페나신 4.53, 6.79mg) 탐스로신염산염 0.4mg(탐스로신 0.367mg)	탐스로신염산염 0.4mg(탐스로신 0.367mg)

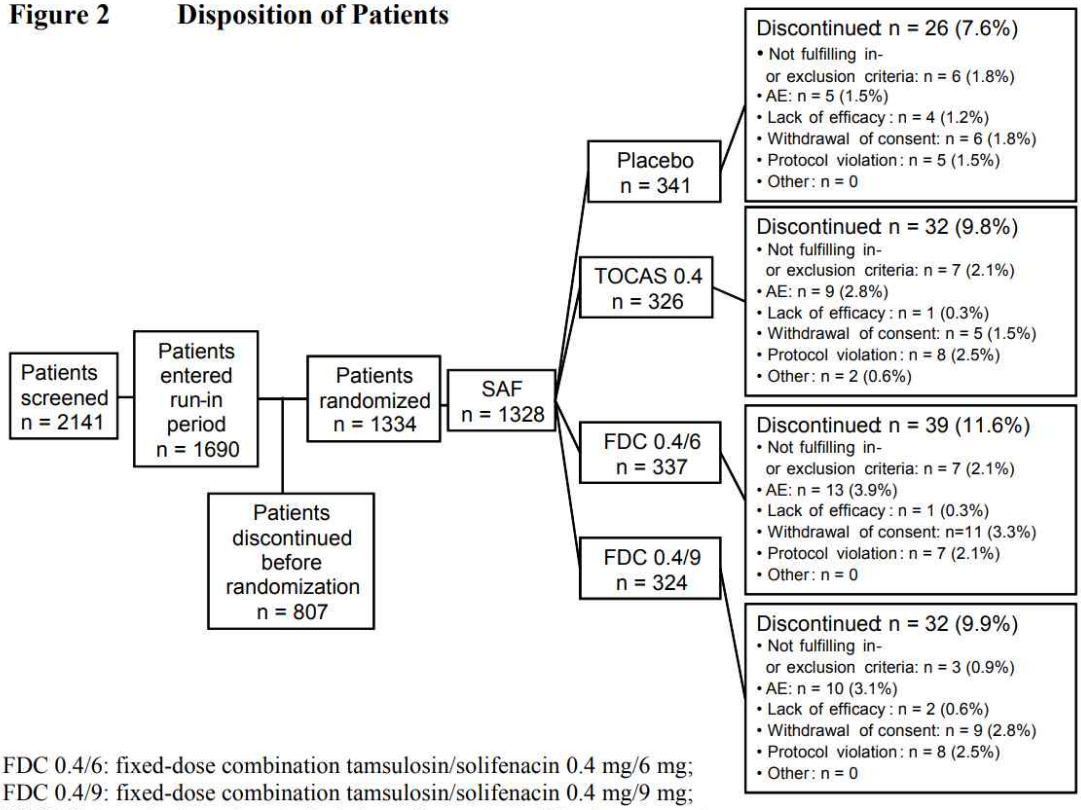
- 투여군 :

Treatment group	Tablets
Tamsulosin OCAS monotherapy	▪ 1 tamsulosin OCAS 0.4 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 6 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 9 mg tablet
Tamsulosin OCAS + solifenacin 6 mg	▪ 1 placebo tamsulosin OCAS 0.4 mg tablet ▪ 1 combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 6 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 9 mg tablet

Tamsulosin OCAS + solifenacin 9 mg	▪ 1 placebo tamsulosin OCAS 0.4 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 6 mg tablet ▪ 1 combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 9 mg tablet
Placebo	▪ 1 placebo tamsulosin OCAS 0.4 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 6 mg tablet ▪ 1 placebo combination tamsulosin OCAS 0.4 mg + solifenacin 9 mg tablet

- 임상시험대상자 참여현황 :

Figure 2 Disposition of Patients



FDC 0.4/6: fixed-dose combination tamsulosin/solifenacin 0.4 mg/6 mg;
FDC 0.4/9: fixed-dose combination tamsulosin/solifenacin 0.4 mg/9 mg;
TOCAS: tamsulosin oral controlled absorption system; AE: adverse event

- **분석군** : 동 임상에 2,141명을 스크리닝하여 1,690명이 등록되었으며, 2주 Run-in 과정 후에 1,334명을 무작위배정되었으며, 이 중 약물을 투여하지 않은 6명을 제외한 1,328명(99.6%)이 SAF군에 포함되었고, 임상계획서 중 FAS군의 정의에 따라 1,235명(92.6%)이 FAS군에 포함됨

	위약	TOCAS 0.4mg	FDC 6mg/0.4mg	FDC 9mg/0.4mg	전체
무작위배정	341명	327명	339명	327명	1,334명
SAF	341명	326명	337명	324명	1,328명(99.6%)
FAS	320명	229명	314명	302명	1,235명(92.6%)
PPS	286명	267명	267명	266명	1,086명(81.4%)

- **인구학적 정보** : 동 임상에 참여한 환자의 질병 기저상태는 군 별로 균등하게 배정되어 있음

Baseline Demographics (SAF)

	Placebo (n = 341)	TOCAS 0.4 mg (n = 326)	FDC 0.4/6 (n = 337)	FDC 0.4/9 (n = 324)	Total (n = 1328)
Age: years					
Mean (SD)	65.6 (8.41)	65.1 (7.98)	65.3 (8.39)	65.5 (7.71)	65.4 (8.13)
Range	45-84	46-85	45-86	45-84	45-86
Age group: n (%)					
≤ 65 years	170 (49.9%)	166 (50.9%)	163 (48.4%)	159 (49.1%)	658 (49.5%)
> 65 years	171 (50.1%)	160 (49.1%)	174 (51.6%)	165 (50.9%)	670 (50.5%)
> 75 years	43 (12.6%)	31 (9.5%)	33 (9.8%)	31 (9.6%)	138 (10.4%)
Race: n (%)					
White	337 (98.8%)	325 (99.7%)	334 (99.1%)	321 (99.1%)	1317 (99.2%)
Weight: kg					
Mean (SD)	84.6 (12.71)	84.5 (13.24)	84.8 (13.66)	86.3 (14.62)	85.0 (13.57)
Range	50-130	52-140	54-130	54-165	50-165
BMI†: kg/m²					
Mean (SD)	28.0 (3.90)	27.9 (4.17)	28.0 (3.99)	28.5 (4.45)	28.1 (4.13)
Range	20-43	20-48	19-45	19-55	19-55

Disease Characteristics (FAS†, SAF)

	Placebo	TOCAS 0.4 mg	FDC 0.4/6	FDC 0.4/9	Total
Total IPSS					
n	318	297	311	299	1225
Mean (SD)	19.0 (4.48)	18.7 (4.63)	18.3 (4.31)	18.6 (4.31)	18.6 (4.44)
Range	13-33	13-33	5-33	8-32	5-33
IPSS voiding score					
n	318	297	312	299	1226
Mean (SD)	10.0 (3.53)	9.8 (3.63)	9.7 (3.61)	9.7 (3.63)	9.8 (3.60)
Range	1-20	2-20	2-20	2-20	1-20
IPSS storage score					
n	318	297	311	301	1227
Mean (SD)	9.0 (2.42)	8.9 (2.33)	8.6 (2.39)	8.8 (2.36)	8.8 (2.38)
Range	4-15	3-15	1-15	3-15	1-15
IPSS QoL					
n	318	297	313	301	1229
Mean (SD)	4.1 (1.12)	4.1 (1.07)	4.0 (1.15)	4.1 (1.08)	4.1 (1.11)
Range	0-6	1-6	0-6	2-6	0-6

- 이전에 전립선비대증 약물 치료 경험이 없는 환자는 44.2%였고, 치료 경험이 있는 55.8% 중에서 49.2%의 환자는 비뇨기 장애 치료를 위해 α1-아드레날린 수용체 길항제를 투여받았으며, 14.3%의 환자는 항무스카린제를 투여받음. 71.1%의 환자는 전립선비대증 치료가 아닌 다른 사유로 약물 투여 경험이 있으며, 이 중 13.5%의 환자는 고혈압 치료를 위해 α1-아드레날린 수용체 길항제를 투여받았음
- 이중눈가림 임상시험 기간에 72.7%의 환자가 병용약물을 투여받았으며, 대부분이 고혈압/고지혈 치료제, 진통제, 위장관 치료제였음
- 시험약물에 대한 평균 노출 범위는 투여군 전체에 걸쳐 80.1~81.7일이었으며, 순응도는 99.3~99.7%였음

		위약	TOCAS 0.4mg	FDC 6mg/0.4mg	FDC 9mg/0.4mg
치료 범위(일)	환자수	341명	326명	337명	324명
	평균(SD)	81.7(15.8)	80.7(17.6)	80.1(17.1)	80.6(17.4)
	중앙값(범위)	84.0(6~107)	84.0(1~104)	84.0(7~100)	84.0(7~106)
치료 순응도		99.7%	99.7%	99.6%	99.3%

유효성 평가결과

(1) 일차 유효성 평가

① 베이스라인 대비 48 주 후 Total IPSS 변화량

- **(위약 비교)** 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여군에서 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 변화량은 각각 -7.0점, -6.5점 감소되었으며, 위약 투여군(-5.4점) 보다 통계적으로 유의하게 더 개선되었음
- **(탐스로신 비교)** 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 및 탐스로신 0.4mg(TOCAS) 단독투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 변화량은 -7.0점, -6.2점이었으며, 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군이 탐스로신 단독투여군 대비 차이의 97.5% 신뢰구간의 상한이 비열등성 범위(0.5점) 내로 비열등하였음[군간 차이 -0.8(97.5%CI -1.73, 0.11), p=0.001]. 이차적으로 복합제 투여군은 탐스로신 0.4mg 단독투여군 대비 통계적으로 우월성을 보이지 않았음(p=0.048, 다중성 보정으로 인해 통계적으로 유의하지 않음).

- 솔리페나신/탐스로신 복합제 9/0.4mg 및 탐스로신 0.4mg(TOCAS) 단독투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 변화량은 -6.5점, -6.2점으로, 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군이 탐스로신 단독투여군 대비 비열등성을 입증하지 못하였음[군간 차이 -0.3(97.5%CI -1.22, 0.64), p=0.028].

표. 총 IPSS에 대한 효과 (FAS)

Mean Total IPSS: Points	Placebo	TOCAS 0.4	FDC 6/0.4	FDC 9/0.4
n baseline/endpoint	318/316	297/297	311/312	299/297
Baseline (SD)	19.0 (4.5)	18.7 (4.6)	18.3 (4.3)	18.6 (4.3)
Endpoint (SD)	12.8 (6.5)	11.7 (6.1)	10.7 (5.8)	11.4 (6.2)
Change at endpoint (SE)†	-5.4 (0.4)	-6.2 (0.4)	-7.0 (0.4)	-6.5 (0.4)
Difference (SE) vs **placebo†**		-0.8 (0.4)	-1.6 (0.4)	-1.1 (0.4)
(95% CI)		(-1.6, -0.0)	(-2.4, -0.9)	(-1.9, -0.3)
P-value vs placebo		**0.039‡**	**< 0.001§**	**0.006§**
Difference (SE) vs **TOCAS 0.4†**			-0.8 (0.4)	-0.3 (0.4)
(95% CI)			(-1.61, -0.01)	(-1.10, 0.52)
(97.5% CI)			(-1.73, 0.11)§	(-1.22, 0.64)
P-value vs TOCAS 0.4 noninferiority testing			**0.001§**	0.028
P-value vs TOCAS 0.4 superiority testing			0.048	0.483

† Adjusted estimates from a mixed model, including treatment group and country as fixed factors and center as a random factor and baseline as a covariate
‡ Statistically significant not multiplicity adjusted
§ Statistically significant with multiplicity adjustments (noninferiority margin 0.5 points) Bold P-value: statistically significant difference

표. 총 IPSS에 대한 효과 (PPS)

Mean Total IPSS: Points	Placebo	TOCAS 0.4	FDC 6/0.4	FDC 9/0.4
n baseline/week 12	286/286	267/267	267/267	266/266
Baseline (SD)	19.1 (4.5)	18.8 (4.7)	18.2 (4.1)	18.6 (4.4)
Week 12 (SD)	12.7 (6.5)	11.6 (5.9)	10.5 (5.7)	11.2 (6.0)
Change at week 12 (SE)†	-5.3 (0.5)	-6.1 (0.5)	-6.8 (0.5)	-6.3 (0.5)
Difference (SE) **vs placebo†**		-0.7 (0.4)	-1.5 (0.4)	-1.0 (0.4)
(95% CI)		(-1.6, 0.1)	(-2.3, -0.7)	(-1.8, -0.2)
P-value vs placebo		**0.075**	**< 0.001‡**	**0.014‡**
Difference (SE) **vs TOCAS 0.4†**			-0.8 (0.4)	-0.3 (0.4)

(95% CI)	(−1.61, 0.05)	(−1.12, 0.54)
(97.5% CI)	(−1.73, 0.17)	(−1.24, 0.66)
P−value vs TOCAS 0.4 noninferiority testing	**0.001‡**	0.032
P−value vs TOCAS 0.4 superiority testing	0.067	0.498

† Adjusted estimates from mixed model, including treatment group and country as fixed factors, centre as a random effect and baseline as a covariate except for mean (SD) total IPSS at endpoint

‡ Statistically significant with multiplicity adjustments (noninferiority margin 0.5 points) Bold P−value: statistically significant difference

② 24시간당 총 요절박 점수(TUS/24시간)

- **(위약 비교)** 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여군에서 베이스라인 대비 평균 TUS/24시간은 각각 −8.1점, -7.6점 감소되었음. 두 복합제 투여군의 베이스라인 대비 평균 TUS/24시간은 위약군(-4.4점) 보다 통계적으로 유의하게 더 높았음
- **(탐스로신 비교)** 솔리페나신/탐스로신 복합제 6g/0.4mg 투여군의 평균 TUS/24시간은 탐스로신 0.4mg 단독 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음[군간 차이 −1.4점(97.5% CI −2.9, 0.0), p=0.025].

- 솔리페나신/탐스로신 복합제 9/0.4mg 투여군은 탐스로신 단독투여군 대비 통계적 유의성을 보이지 못하였음[군간 차이 −0.9점(97.5% CI −2.3, 0.5)]

TUS/24시간에대한효과(FAS)

Mean TUS/24 h: Points	Placebo	TOCAS 0.4	FDC 6/0.4	FDC 9/0.4
n baseline/endpoint	318/315	299/295	314/313	302/302
Baseline (SD)	27.1 (8.80)	27.8 (9.02)	27.0 (8.66)	26.4 (8.34)
Endpoint (SD)	22.3 (11.39)	20.4 (9.54)	18.5 (9.13)	18.7 (9.51)
Change at endpoint (SE)†	−4.4 (0.68)	−6.7 (0.69)	−8.1 (0.67)	−7.6 (0.69)
Difference (SE) **vs placebo†**		−2.3 (0.64)	−3.7 (0.62)	−3.2 (0.63)
(95% CI)		(−3.5, −1.0)	(−4.9, −2.5)	(−4.4, −1.9)
P−value vs placebo		**< 0.001‡**	**< 0.001‡**	**< 0.001‡**
Difference (SE) **vs TOCAS 0.4†**			−1.4 (0.64)	−0.9 (0.64)
(95% CI)			(−2.7, −0.2)	(−2.2, 0.4)
(97.5% CI)			(−2.9, 0.0)	(−2.3, 0.5)
P−value vs TOCAS 0.4			**0.025§**	0.162

†Adjusted estimates from mixed model, including treatment group and country as fixed factors, centre as a random effect and baseline as a covariate except for mean (SD) TUS at endpoint

‡Statistically significant not multiplicity adjusted

§Statistically significantly superior with multiplicity adjustments Bold P−value: statistically significant difference

(2) 이차 유효성 평가

① IPSS 저장 및 배뇨 점수

- (IPSS 저장증상 영역) 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 저장증상에 대한 점수 변화량은 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 더 감소되었음. 두 복합제 투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 저장증상에 대한 점수 변화량은 탐스로신 0.4mg 단독투여군 대비 통계적으로 유의하게 더 감소되었음
- (IPSS 배뇨증상 영역) 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 배뇨증상에

대한 점수 변화량은 위약 투여군 대비 통계적으로 유의하게 더 감소되었음. 솔리페나신/탐스로신 복합제 9/0.4mg 투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 배뇨증상에 대한 점수 변화량은 위약 투여군 보다 수치적으로 더 큰 감소를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 두 복합제 투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 배뇨증상에 대한 점수 변화량은 탐스로신 0.4mg 단독투여군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

Change from Baseline to Endpoint in IPSS Storage and Voiding Scores (FAS)

	Placebo (n = 318)	TOCAS 0.4 mg (n = 298)	FDC 0.4/6 (n = 313)	FDC 0.4/9 (n =301)
IPSS storage score				
Baseline				
n	318	297	311	301
Mean (SD)	9.0 (2.42)	8.9 (2.33)	8.6 (2.39)	8.8 (2.36)
Endpoint†				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	6.3 (3.25)	5.7 (2.88)	5.1 (2.79)	5.3 (2.69)
Mean change from baseline (SE)	-2.4 (0.20)	-2.9 (0.20)	-3.5 (0.20)	-3.3 (0.21)
Mean change vs placebo (SE)		-0.5 (0.20)	-1.1 (0.20)	-0.9 (0.20)
95% CI		(-0.9, -0.1)	(-1.4, -0.7)	(-1.3, -0.5)
P value vs placebo		0.011‡	< 0.001‡	< 0.001‡
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.5 (0.20)	-0.4 (0.21)
95% CI			(-0.9, -0.1)	(-0.8, -0.0)
P value vs TOCAS 0.4 mg			0.009‡	0.045‡
IPSS voiding score				
Baseline				
n	318	297	312	299
Mean (SD)	10.0 (3.53)	9.8 (3.63)	9.7 (3.61)	9.7 (3.63)
Endpoint†				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	6.5 (4.23)	6.0 (4.07)	5.6 (4.04)	6.1 (4.38)
Mean change from baseline (SE)	-3.0 (0.27)	-3.3 (0.28)	-3.7 (0.27)	-3.2 (0.28)
Mean change vs placebo (SE)		-0.4 (0.27)	-0.7 (0.27)	-0.3 (0.27)
95% CI		(-0.9, 0.2)	(-1.2, -0.2)	(-0.8, 0.3)
P value vs placebo		0.196	0.010‡	0.317
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.3 (0.27)	0.1 (0.28)
95% CI			(-0.9, 0.2)	(-0.5, 0.6)
P value vs TOCAS 0.4 mg			0.210	0.775

† All variables are adjusted estimates from mixed model, including treatment group and country as fixed factors, centre as a random effect and baseline as a covariate, except mean (SD) IPSS storage score and mean (SD) IPSS voiding score.

‡ Statistically significant not multiplicity adjusted

Table 20 Change from Baseline to Endpoint in Individual IPSS Questions (FAS)

	Placebo (n = 318)	TOCAS 0.4 mg (n = 298)	FDC 0.4/6 (n = 313)	FDC 0.4/9 (n = 301)
Question 1: incomplete emptying of the bladder				
Baseline				
n	318	297	313	301
Mean (SD)	2.6 (1.39)	2.5 (1.40)	2.5 (1.45)	2.6 (1.45)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	1.7 (1.43)	1.6 (1.34)	1.5 (1.34)	1.6 (1.38)
Mean change from baseline (SD)	-0.9 (1.54)	-0.9 (1.52)	-1.0 (1.63)	-1.0 (1.48)
Question 2: frequency				
Baseline				
n	318	297	313	301
Mean (SD)	3.2 (1.11)	3.3 (1.19)	3.1 (1.19)	3.2 (1.21)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	2.3 (1.39)	2.1 (1.21)	1.8 (1.26)	1.8 (1.17)
Mean change from baseline (SD)	-1.0 (1.36)	-1.2 (1.42)	-1.3 (1.49)	-1.4 (1.41)
Question 3: intermittency				
Baseline				
n	318	297	313	301
Mean (SD)	2.3 (1.47)	2.1 (1.51)	2.1 (1.45)	2.1 (1.36)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	1.4 (1.39)	1.3 (1.36)	1.2 (1.28)	1.5 (1.39)
Mean change from baseline (SD)	-0.9 (1.41)	-0.8 (1.35)	-1.0 (1.47)	-0.7 (1.34)
Question 4: urgency				
Baseline				
n	318	297	311	301
Mean (SD)	3.1 (1.30)	3.0 (1.36)	2.8 (1.37)	3.0 (1.31)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	1.9 (1.51)	1.6 (1.37)	1.4 (1.38)	1.5 (1.25)
Mean change from baseline (SD)	-1.2 (1.55)	-1.3 (1.61)	-1.4 (1.51)	-1.6 (1.50)
Question 5: weak stream				
Baseline				
n	318	297	313	300
Mean (SD)	3.4 (1.31)	3.4 (1.31)	3.3 (1.34)	3.3 (1.30)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	2.3 (1.59)	2.1 (1.53)	2.0 (1.47)	2.0 (1.51)
Mean change from baseline (SD)	-1.1 (1.54)	-1.3 (1.57)	-1.3 (1.51)	-1.3 (1.56)
Question 6: hesitancy				
Baseline				
n	318	297	312	300
Mean (SD)	1.7 (1.43)	1.8 (1.38)	1.8 (1.38)	1.7 (1.34)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	1.1 (1.34)	1.0 (1.18)	1.0 (1.16)	1.0 (1.28)
Mean change from baseline (SD)	-0.5 (1.37)	-0.7 (1.26)	-0.8 (1.34)	-0.7 (1.29)
Question 7: nocturia				
Baseline				
n	318	297	313	301
Mean (SD)	2.6 (1.13)	2.7 (1.14)	2.6 (1.16)	2.6 (1.13)
Endpoint				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	2.1 (1.24)	2.0 (1.19)	1.8 (1.12)	2.0 (1.20)
Mean change from baseline (SD)	-0.5 (1.23)	-0.7 (1.08)	-0.8 (1.08)	-0.6 (1.15)

FAS: full analysis set - patients who received at least one dose of double-blind study drug and who had either a total IPSS at baseline and at least 1 postbaseline total IPSS during the double-blind treatment period or a TUS at baseline and at least 1 postbaseline TUS during the double-blind treatment period with the exclusion of 5 patients with invalid questionnaires (section 5.5.4)

② IPSS QoL

- 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여군에서 평균 IPSS QoL 점수가 위약 및 탐스로신 0.4mg 단독 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 감소되었으며, 양성 전립선 비대증 연관 하부요로증상과 관련된 삶의 질도 개선되었음

Change from Baseline to Endpoint in IPSS QoL Score (FAS)

	Placebo (n = 318)	TOCAS 0.4 mg (n = 298)	FDC 0.4/6 (n =313)	FDC 0.4/9 (n = 301)
Baseline				
n	318	297	313	301
Mean (SD)	4.1 (1.12)	4.1 (1.07)	4.0 (1.15)	4.1 (1.08)
Endpoint†				
n	316	297	312	297
Mean (SD)	3.0 (1.47)	2.8 (1.43)	2.6 (1.36)	2.6 (1.43)
Mean change from baseline (SE)	-0.9 (0.11)	-1.0 (0.11)	-1.3 (0.11)	-1.3 (0.11)
Mean change vs placebo (SE)		-0.1 (0.10)	-0.4 (0.10)	-0.4 (0.10)
95% CI		(-0.3, 0.0)	(-0.6, -0.2)	(-0.6, -0.2)
P value vs placebo		0.139	< 0.001‡	< 0.001‡
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.3 (0.10)	-0.2 (0.10)
95% CI			(-0.5, -0.1)	(-0.4, -0.0)
P value vs TOCAS 0.4 mg			0.008‡	0.021‡

† All variables are adjusted estimates from mixed model, including treatment group and country as fixed factors, centre as a random effect and baseline as a covariate, except for mean (SD) IPSS QoL.
‡ Statistically significant not multiplicity adjusted

③ 배뇨일지 매개변수

- (배뇨일지 매개변수) 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg, 9/0.4mg 투여군은 위약 투여군과 비교하여 배뇨일지 매개변수인 배뇨횟수/24시간, (PPIUS 3등급 또는 4등급) 절박뇨 증례의 수/24시간, 야간뇨 증례의 수/24시간, 배뇨당 배뇨량 및 배뇨당 최대 배뇨량에 대해 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 개선되었음. 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군은 탐스로신 단독투여군과 비교하여 평균 배뇨횟수/24시간의 감소와 평균 배뇨당 배뇨량의 증가에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 솔리페나신/탐스로신 복합제 9/0.4mg 투여군은 탐스로신 단독투여군과 비교하여 평균 배뇨당 배뇨량이 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 증가되었음

Change from Baseline to Endpoint in Micturition Diary Variables (FAS)

	Placebo (n = 320)	TOCAS 0.4 mg (n = 299)	FDC 0.4/6 (n = 314)	FDC 0.4/9 (n = 302)
Mean number of micturitions/24 h				
Baseline				
n	319	299	314	302
Mean (SD)	11.4 (2.52)	11.7 (2.86)	11.5 (2.61)	11.2 (2.56)
Endpoint†				
n	317	295	313	302
Mean (SD)	10.3 (3.01)	9.9 (2.85)	9.2 (2.61)	9.4 (2.76)
Mean change from baseline (SE)	-1.1 (0.16)	-1.7 (0.16)	-2.3 (0.16)	-1.9 (0.16)
Mean change vs placebo (SE)		-0.5 (0.17)	-1.2 (0.17)	-0.7 (0.17)
95% CI		(-0.9, -0.2)	(-1.5, -0.8)	(-1.1, -0.4)
P value		0.002	< 0.001	< 0.001
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.6 (0.17)	-0.2 (0.17)
95% CI			(-1.0, -0.3)	(-0.6, 0.1)
P value			<0.001	0.223
Maximum volume voided per micturition (mL)				
Baseline				
n	319	299	314	302
Mean (SD)	316.4 (112.70)	312.9 (123.35)	319.2 (111.62)	330.3 (122.80)
Endpoint†				
n	317	295	313	302
Mean (SD)	321.2 (120.49)	322.5 (121.06)	341.2 (120.81)	349.9 (144.31)
Mean change from baseline (SE)	-5.9 (6.43)	-1.8 (6.62)	12.7 (6.45)	12.9 (6.63)
Mean change vs placebo (SE)		4.0 (7.49)	18.5 (7.37)	18.7 (7.45)
95% CI		(-10.7, 18.7)	(4.1, 33.0)	(4.1, 33.4)
P value		0.591	0.012	0.012
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			14.5 (7.51)	14.7 (7.59)
95% CI			(-0.2, 29.3)	(-0.2, 29.6)
P value			0.053	0.053
Mean number of urgency episodes (PPIUS grade 3–4)/24 h‡				
Baseline				
n	319	299	312	302
Mean (SD)	5.5 (3.26)	5.5 (3.27)	5.3 (3.20)	5.2 (3.09)
Endpoint†				
n	317	295	311	302
Mean (SD)	3.8 (4.33)	2.9 (3.42)	2.7 (3.23)	2.5 (3.30)
Mean change from baseline (SE)	-1.6 (0.24)	-2.5 (0.25)	-2.6 (0.24)	-2.8 (0.25)
Mean change vs placebo (SE)		-0.9 (0.25)	-1.0 (0.24)	-1.2 (0.25)
95% CI		(-1.4, -0.4)	(-1.5, -0.6)	(-1.7, -0.7)
P value		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.1 (0.25)	-0.3 (0.25)
95% CI			(-0.6, 0.4)	(-0.7, 0.2)
P value			0.616	0.319
Mean number of incontinence episodes/24 h‡				
Baseline				
n	89	66	77	86
Mean (SD)	1.8 (2.27)	1.8 (1.73)	1.7 (1.74)	1.6 (2.22)
Endpoint†				
n	89	63	77	86
Mean (SD)	0.7 (1.58)	0.4 (1.34)	0.5 (1.38)	0.8 (2.54)
Mean change from baseline (SE)	0.1 (0.19)	-0.2 (0.22)	0.0 (0.20)	0.1 (0.19)
Mean change vs placebo (SE)		-0.3 (0.23)	-0.1 (0.22)	0.0 (0.22)
95% CI		(-0.8, 0.2)	(-0.6, 0.3)	(-0.4, 0.5)
P value		0.215	0.552	0.891
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			0.2 (0.24)	0.3 (0.24)
95% CI			(-0.3, 0.6)	(-0.2, 0.8)
P value			0.511	0.182

	Placebo (n = 320)	TOCAS 0.4 mg (n = 299)	FDC 0.4/6 (n = 314)	FDC 0.4/9 (n = 302)
Mean number of urgency incontinence episodes/24 h‡				
Baseline				
n	86	59	69	80
Mean (SD)	1.6 (1.86)	1.9 (1.75)	1.7 (1.59)	1.6 (2.24)
Endpoint†				
n	86	57	69	80
Mean (SD)	0.6 (1.52)	0.4 (1.38)	0.4 (1.10)	0.5 (1.92)
Mean change from baseline (SE)	-1.0 (0.15)	-1.4 (0.18)	-1.3 (0.16)	-1.1 (0.16)
Mean change vs placebo (SE)		-0.4 (0.21)	-0.2 (0.19)	0.0 (0.19)
95% CI		(-0.8, 0.0)	(-0.6, 0.1)	(-0.4, 0.4)
P value		0.081	0.204	0.936
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			0.1 (0.22)	0.3 (0.21)
95% CI			(-0.3, 0.5)	(-0.1, 0.8)
P value			0.591	0.102
Mean number of nocturia episodes/24 h‡				
Baseline				
n	306	287	302	291
Mean (SD)	2.4 (1.31)	2.5 (1.31)	2.4 (1.19)	2.4 (1.26)
Endpoint†				
n	282	256	275	271
Mean (SD)	2.2 (1.32)	2.2 (1.21)	2.0 (1.16)	2.1 (1.35)
Mean change from baseline (SE)	-0.3 (0.07)	-0.4 (0.08)	-0.5 (0.07)	-0.4 (0.07)
Mean change vs placebo (SE)		-0.1 (0.08)	-0.2 (0.08)	0.0 (0.08)
95% CI		(-0.3, 0.0)	(-0.3, -0.0)	(-0.2, 0.1)
P value		0.166	0.021	0.584
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.1 (0.08)	0.1 (0.08)
95% CI			(-0.2, 0.1)	(-0.1, 0.2)
P value			0.383	0.402
Mean number of pads/24 h‡				
Baseline				
n	30	23	30	29
Mean (SD)	1.7 (1.19)	1.3 (0.89)	1.6 (1.67)	1.5 (1.34)
Endpoint†				
n	29	23	30	29
Mean (SD)	1.1 (1.31)	0.9 (1.38)	0.6 (0.88)	0.6 (1.06)
Mean change from baseline (SE)	-0.7 (0.23)	-0.8 (0.27)	-1.2 (0.24)	-1.2 (0.24)
Mean change vs placebo (SE)		-0.1 (0.31)	-0.5 (0.29)	-0.5 (0.29)
95% CI		(-0.7, 0.5)	(-1.1, 0.1)	(-1.1, 0.1)
P value		0.772	0.090	0.098
Mean change vs TOCAS 0.4 mg (SE)			-0.4 (0.30)	-0.4 (0.31)
95% CI			(-1.0, 0.2)	(-1.0, 0.2)
P value			0.187	0.203

† All variables are adjusted estimates from mixed model, including treatment group and country as fixed factors, centre as a random effect and baseline as a covariate, except for mean (SD) at endpoint. Nominal P values, not multiplicity adjusted;
‡ Patients with at least one at baseline.

④ 과민성 방광 만족도 평가(OAB-q)

- 과민성 방광에 대한 만족도 평가를 증상 불편감 점수 및 HRQoL로 평가하였을 때, 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군에서 OAB-q 증상 불편감 점수는 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 개선되었으나, 탐스로신 단독투여군에 비해 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.068). 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군에서 HRQoL 총점 및 HRQoL 하위항목(대처, 우려, 수면 및 사회적 관계) 점수는 위약 및 탐스로신 단독투여군에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 개선되었음

- 솔리페나신/탐스로신 9/0.4mg에서 OAB-q 증상 불편감 점수, HRQoL 총점 및 HRQoL 대처 및 우려의 하위항목 점수가 위약 및 탐스로신 단독투여군 보다 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 개선되었음. HRQoL 사회적 관계의 하위항목 점수는 위약 투여군의 경우보다 통계적으로 유의하게 더 큰 정도로 개선되었지만 탐스로신 단독 투여군의 경우와 비교에서는 그렇지 않았음. HRQoL 수면의 하위항목 점수는 위약 및 탐스로신 투여군과 유의한 차이를 보이지 않았음

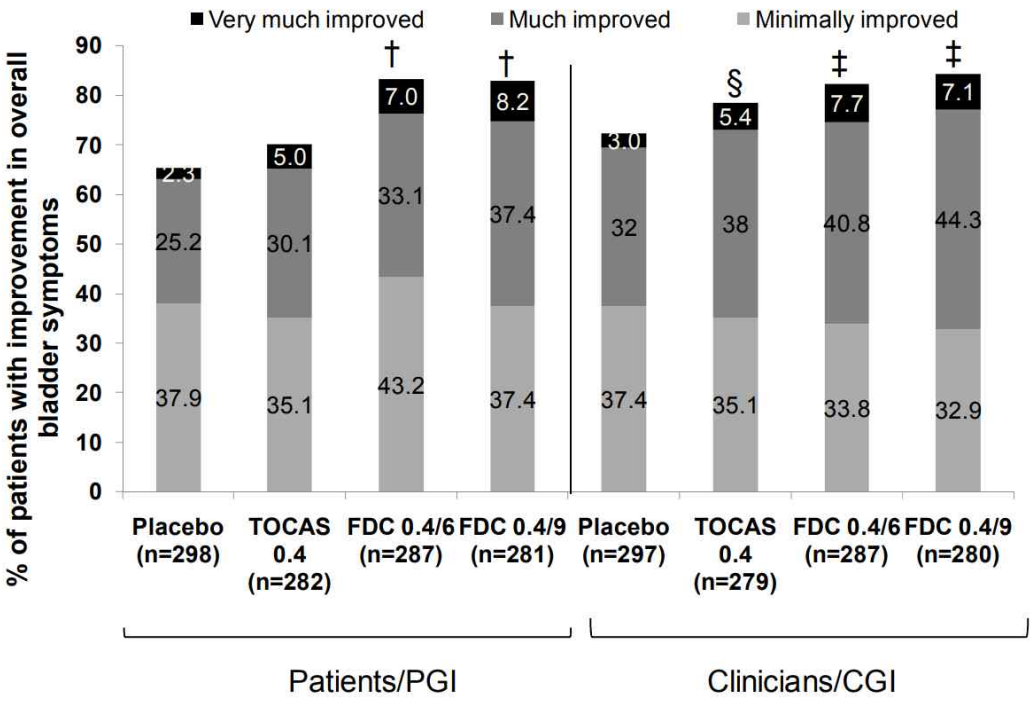
		위약 (n=318)	TOCAS 0.4mg (n=298)	FDC0.4/6 (n=313)	FDC0.4/9 (n=301)
OAB-q symptom	Baseline Mean(SD)	318명 43.0(17.35)	296명 41.1(16.45)	313명 41.8(17.89)	301명 42.2(17.15)

		위약 (n=318)	TOCAS 0.4mg (n=298)	FDC0.4/6 (n=313)	FDC0.4/9 (n=301)
bother score	12주 Mean Change(SE) Tam 대비(95% CI) P-value	315명 -11.8(1.26)	297명 -14.4(1.28)	312명 -16.5(1.26) -2.1(-4.3, 0.2) 0.068	297명 -17.1(1.28) -2.7(-4.9, -0.4) 0.020
OAB-q HRQoL total score	Baseline Mean(SD)	317명 66.0(22.95)	295명 64.8(20.89)	311명 67.4(21.42)	301명 65.1(22.54)
	12주 Mean Change(SE) Tam 대비(95% CI) P-value	315명 8.8(1.24)	297명 11.0(1.26)	312명 13.9(1.24) 3.0(0.7, 5.2) 0.011	297명 13.4(1.26) 2.5(0.2, 4.8) 0.035

④ 환자 및 의사 전반적인 상태 평가

- 환자의 전반적인 상태 평가(PGI)에서 개선되었다고 평가한 환자는 위약 65.4%, 탐스로신 단독투여군 70.2%, 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg군 83.3%, 솔리페나신/탐스로신 9/0.4mg군 83.0%로 분석되었으며, 의사의 전반적인 상태 평가(CGI)에서 개선되었다고 평가한 환자는 위약 72.4%, 탐스로신 단독투여군 78.5%, 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg군 82.3%, 솔리페나신/탐스로신 9/0.4mg군 9mg/0.4mg 투여군 84.3%로 분석됨

Improvement in PGI and CGI Overall Bladder Symptoms Questionnaires (FAS)



† P < 0.001 vs placebo and TOCAS 0.4 mg; ‡ P < 0.001 vs placebo; § P = 0.019 vs placebo

6.5.2.2. (905-CL-057) 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 FDC 6mg/0.4mg 및 FDC 9mg /0.4mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개, 장기 연장시험

- 905-CL-055에서 12주 동안 이중 눈가림 투여를 완료한 환자 1,199명(final visit 5A) 중 1,067명이 40주의 공개 연장시험에 참여하기 위해 재방문(visit 5B)하였으며, 이 중 1,066명이 40주 연장시험에서 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받음. 4주 동안 FDC 6mg/0.4mg을 투여받고, 이후 12주 간격으로 방문할 때마다(visit 6, 7, 8) 솔리페나신 용량을 9mg으로 증량할 수 있으며, visit 7과 8에서 솔리페나신 용량을 6mg으로 감량할 수 있음

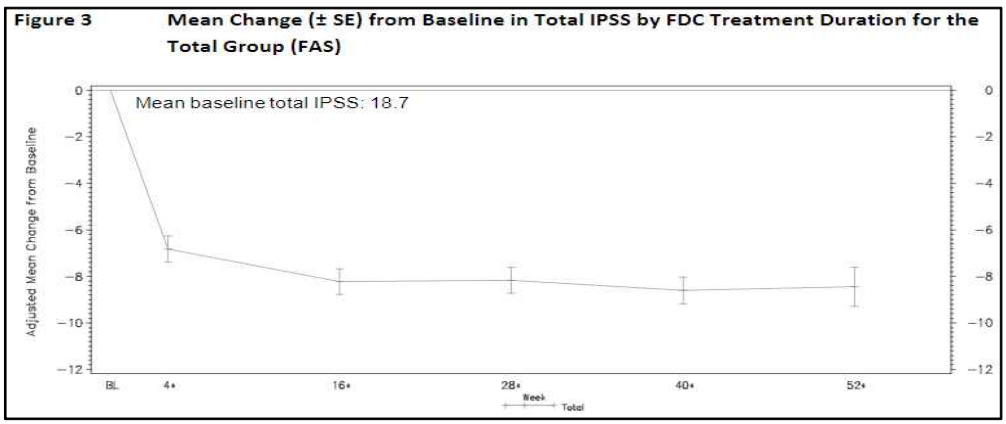
Pure_6	526명	visit 5B부터 visit 9에 FDC 6mg/0.4mg 투여(905-CL-055에서 FDC 9mg/0.4mg 미투여)
Pure_9	132명	visit 5B와 visit 6에 FDC 6mg/0.4mg 투여받고, 그 이후에 FDC 9mg/0.4mg 투여(905-CL-055에서 FDC 6mg/0.4mg 미투여)
Mixed	408명	Pure_6과 Pure_9를 제외한 환자
Total	1,066명	Pure_6, Pure_9, Mixed 합친 환자
End_6	745명	905-CL-057 중 1회 이상 FDC 6mg/0.4mg 투여
End_9	309명	905-CL-057 중 1회 이상 FDC 9mg/0.4mg 투여
Re_6	1,066명	905-CL-055 or 905-CL-057 중 1회 이상 FDC 6mg/0.4mg 투여
Re_9	540명	905-CL-055 or 905-CL-057 중 1회 이상 FDC 9mg/0.4mg 투여

- 방문별 FDC 용량을 검토하였을 때, 대략 70%의 환자가 FDC 6mg/0.4mg를 복용하고, 30%의 환자가 FDC 9mg/0.4mg를 복용하였음을 확인할 수 있음

Visit	N수	FDC 6mg/0.4mg	FDC 9mg/0.4mg
Visit 5B(12주)	1,066명	1,066명(100%)	0명(0%)
Visit 6(16주)	1,041명	800명(76.8%)	241명(23.2%)
Visit 7(28주)	1,003명	724명(72.2%)	279명(27.8%)
Visit 8(40주)	980명	683명(69.7%)	297명(30.3%)
Visit 9(52주)	970명	681명(70.2%)	289명(29.8%)

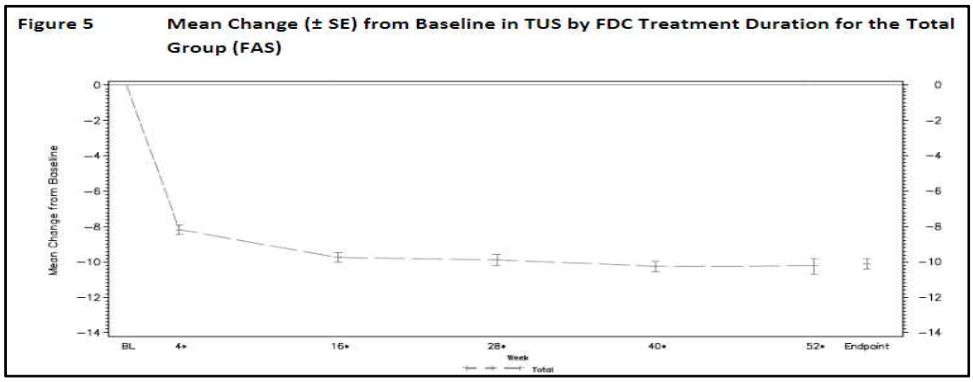
.• 유효성 결과를 검토하였을 때, IPSS는 베이스라인 18.7점(1,004명)에서 4주 시점(997명)에서 11.7점, 16주 시점(983명)에서 10.2점, 28주 시점(960명)에서 10.2점, 40주 시점(926명)에서 9.6점(베이스라인 대비 변화량은 -9.0점)이었고, 52주 시점(447명)에서 9.3점(베이스라인 대비 변화량은 -9.2점)이었음

- 905-CL-055의 12주 완료 시점에서 평가한 IPSS는 위약 투여군(316명) 12.8점, TOCAS 0.4mg 투여군(297명) 11.7점, FDC 6mg/0.4mg 투여군(312명) 10.7점, FDC 9mg/0.4mg 투여군(297명) 11.4점이었던 점을 고려할 때, 4주 시점에 11.7점, 16주 시점에 10.2점, 40주 시점에 9.6점으로 좀 더 개선된 효과가 유지되었음을 확인할 수 있음



- 24시간당 총 요절박 점수도 베이스라인 27.2점(1,009명)에서 4주 시점(1,002명)에서 19.0점, 16주 시점(982명)에서 17.4점, 28주 시점(956명)에서 17.3점, 40주 시점(919명)에서 16.9점(베이스라인 대비 변화량은 -10.2점)이었고, 52주 시점*(438명)에서 16.6점(베이스라인 대비 변화량은 -10.2점)였으며,
- 905-CL-055의 12주 완료 시점에서 평가한 IPSS는 위약 투여군(315명) 22.3점, TOCAS 0.4mg 투여군(295명) 20.4점, FDC 6mg/0.4mg 투여군(313명) 18.5점, FDC 9mg/0.4mg 투여군(302명) 18.7점이었던 점을 고려할 때, 4주

시점에 19.0점, 16주 시점에 17.4점, 40주 시점에 16.9점으로 좀 더 개선된 효과가 유지되었음을 확인할 수 있음



- 그 외 2차 평가변수에서도 최대 52주간 개선 효과가 유지됨을 확인할 수 있음

	905-CL-055의 12주 완료 시점	905-CL-057의 12주 완료 시점
IPSS 배출증상	-3.0~-3.7	-4.7(4.09)
IPSS 저장증상	-2.4~-3.5	-4.3(2.88)
IPSS QoL	-0.9~-1.3	-1.9(1.53)
배뇨 횟수/24시간	-1.1~-2.3	-2.5(2.37)
평균 배뇨량	11.1~38.7	39.0mL(47.32mL)
요절박 횟수/24시간	-1.6~-2.8	-3.1(3.45)

안전성 평가결과

1) 노출

- 905-CL-055의 평균 노출기간은 80일(약 11.4주)이며, 905-CL-055와 905-CL-057의 통합 평균 노출은 305.3일(약 44주)임.
- 총 1,013명(95.0%)이 최소 6개월 노출되었으며, 407명(38.2%)이 최소 1년 노출되었으며, FDC 6mg/0.4mg의 평균 노출은 219.0일이며, FDC 9mg/0.4mg의 평균 노출은 165.2일이었음

Table 4 Duration of Exposure in the Phase 2 and 3 Studies (SAF)

Number of Days	Placebo	TOCAS 0.4	Sol/TOCAS 3/0.4	Sol/TOCAS 6/0.4	Sol/TOCAS 9/0.4
905-CL-058					
	n = 71			n = 74	n = 71
Mean (SD)	76.0 (23.4)			80.8 (15.5)	78.4 (18.7)
Median	85.0			85.0	85.0
Range	2-96			11-99	8-93
905-CL-052 (SATURN)					
	n = 91	n = 177	n = 178	n = 178	n = 175
Mean (SD)	82.0 (13.0)	81.6 (12.3)	83.6 (8.8)	81.5 (13.2)	79.9 (17.8)
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Range	13-97	7-105	32-102	6-98	2-99
905-CL-055 (NEPTUNE)					
	n = 341	n = 326		n = 337	n = 324
Mean (SD)	81.7 (15.8)	80.7 (17.6)		80.1 (17.1)	80.6 (17.4)
Median	84.0	84.0		84.0	84.0
Range	6-107	1-104		7-100	7-106
905-CL-057 (NEPTUNE II)†_Final analysis				**FDC flexible dosing‡**	
				Total group: n = 1066	
Mean (SD)				305.3 (69.51)	
Median				287.0	
Range				8-407	

2) 이상사례

(1) 이상사례 요약

- 투여군별 이상사례 보고율에서 위약 투여군 대비 TOCAS 0.4mg 투여군 또는 FDC 투여군에서 중증 이상사례와 중대한 이상사례가 다소 높게 관찰되었으나, TOCAS 0.4mg 투여군 대비 FDC 투여군에서는 유사한 경향으로 관찰됨

Table 7 Summary of Adverse Events in the Phase 2 and 3 Studies (SAF)

Number (%) of Patients with AEs	Placebo	TOCAS 0.4	Sol/TOCAS 3/0.4	Sol/TOCAS 6/0.4	Sol/TOCAS 9/0.4
905-CL-058					
	n = 74			n = 74	n = 74
TEAEs	29 (39%)			38 (51%)	37 (50%)
Severe TEAEs	2 (2.7%)			4 (5.4%)	5 (6.8%)
Related TEAEs	15 (20%)			24 (32%)	26 (35%)
Serious TEAEs	1 (1.4%)			2 (2.7%)	2 (2.7%)
Serious related TEAEs	0			2 (2.7%)	1 (1.4%)
Discontinued due to TEAEs	3 (4.1%)			3 (4.1%)	6 (8.1%)
905-CL-052 (SATURN)					
	n = 92	n = 177	n = 179	n = 178	n = 175
TEAEs	22 (24%)	49 (28%)	49 (27%)	43 (24%)	57 (33%)
Severe TEAEs	0	1 (0.6%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	5 (2.9%)
Related TEAEs	12 (13%)	33 (19%)	26 (15%)	35 (20%)	43 (25%)
Serious TEAEs	0	6 (3.4%)	4 (2.2%)	0	3 (1.7%)
Serious related TEAEs	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
Discontinued due to TEAEs	0	4 (2.3%)	5 (2.8%)	3 (1.7%)	10 (5.7%)
905-CL-055 (NEPTUNE)					
	n = 341	n = 326		n = 337	n = 324
TEAEs	87 (26%)	74 (23%)		99 (29%)	100 (31%)
Severe TEAEs	3 (0.9%)	3 (0.9%)		4 (1.2%)	5 (1.5%)
Related TEAEs	30 (8.8%)	27 (8.3%)		57 (17%)	65 (20%)
Serious TEAEs	3 (0.9%)	10 (3.1%)		5 (1.5%)	9 (2.8%)
Serious related TEAEs	1 (0.3%)	4 (1.2%)		0	5 (1.5%)
Discontinued due to TEAEs	5 (1.5%)	9 (2.8%)		13 (3.9%)	10 (3.1%)
905-CL-057 (NEPTUNE II)† Final analysis				**FDC flexible dosing‡**	
				Total group: n = 1066	
TEAEs				499 (46.8%)	
Severe TEAEs				40 (3.8%)	
Related TEAEs				255 (23.9%)	
Serious TEAEs				64 (6.0%)	
Serious related TEAEs				12 (1.1%)	
Discontinued due to TEAEs				42 (3.9%)	

(2) 이상사례 분석

① 흔한 이상사례

905-CL-058(2상)	가장 빈번하게 발생한 TEAE는 구강건조, 변비, 시야흐림, 어지러움, 두통 및 피로이며, 구강건조 및 변비는 위약 투여군보다 두 병용 투여군에서 더 빈번하게 발생(구강건조; 위약 4.1%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 12%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 19%, 변비; 위약 1.4%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 5.4%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 8.1%)
905-CL-052(2상)	가장 빈번하게 발생한 TEAE는 구강건조, 변비였음(구강건조; 위약 0%, TOCAS 0.4mg 2.3%, Slo/TOCAS 3/0.4mg 3.4%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 10%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 14%, 변비; 위약 1.1%, TOCAS 0.4mg 1.1%, Slo/TOCAS 3/0.4mg 2.2%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 2.8%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 2.9%)

<table>
<tr><td>905-CL-055(3상)</td><td>가장 빈번하게 발생한 TEAE는 구강건조, 변비, 소화불량이며, 위약 투여군보다 두 복합제 투여군에서 더 빈번하게 발생(구강건조; 위약 1.2%, TOCAS 0.4mg 0.6%, FDC 6/0.4mg 8.6%, FDC 9/0.4mg 10.5%, 변비; 위약 0.3%, TOCAS 0.4mg 0.3%, FDC 6/0.4mg 3.6%, FDC 9/0.4mg 5.6%, 소화불량; 위약 0.6%, TOCAS 0.4mg 0.3%, FDC 6/0.4mg 2.4%, FDC 9/0.4mg 3.4%)
Table 25 TEAEs Reported by at Least 1.0% of Patients in Any Treatment Group (SAF)
<table>
<tr><th>PT: n (%)</th><th>Placebo (n=341)</th><th>TOCAS 0.4 mg (n=326)</th><th>FDC 0.4/6 (n=337)</th><th>FDC 0.4/9 (n=324)</th></tr>
<tr><td>Dry mouth</td><td>4 (1.2%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>29 (8.6%)</td><td>34 (10.5%)</td></tr>
<tr><td>Constipation</td><td>1 (0.3%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>12 (3.6%)</td><td>18 (5.6%)</td></tr>
<tr><td>Dyspepsia</td><td>2 (0.6%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>8 (2.4%)</td><td>11 (3.4%)</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>3 (0.9%)</td><td>5 (1.5%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
<tr><td>Influenza</td><td>0</td><td>5 (1.5%)</td><td>3 (0.9%)</td><td>3 (0.9%)</td></tr>
<tr><td>Bronchitis</td><td>4 (1.2%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
<tr><td>Back pain</td><td>4 (1.2%)</td><td>3 (0.9%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>3 (0.9%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>5 (1.5%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
<tr><td>Hypertension</td><td>8 (2.3%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>7 (2.1%)</td><td>5 (1.5%)</td></tr>
<tr><td>Urinary retention</td><td>0</td><td>1 (0.3%)</td><td>3 (0.9%)</td><td>4 (1.2%)</td></tr>
<tr><td>Retrograde ejaculation</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.3%)</td><td>4 (1.2%)</td></tr>
<tr><td>Vision blurred</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (1.2%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>2 (0.6%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>905-CL-057(3상)</td><td>장기 연장 임상시험 동안 구강건조 12.4%, 변비 5.2%, 소화불량 2.7%, 요로감염은 2.3%로 구강건조, 변비, 요로감염은 905-CL-055(3상)의 보다 높은 빈도로 발생함</td></tr>
</table>

② 약물이상반응

<table>
<tr><td>905-CL-058(2상)</td><td>구강건조; 위약 4.1%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 12%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 19%, 변비; 위약 1.4%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 5.4%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 8.1%,
시야흐림; 위약 1.4%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 1.4%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 4.1%,</td></tr>
<tr><td>905-CL-052(2상)</td><td>구강건조; 위약 0%, TOCAS 0.4mg 2.3%, Slo/TOCAS 3/0.4mg 3.4%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 10%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 13%, 변비; 위약 1.1%, TOCAS 0.4mg 1.1%, Slo/TOCAS 3/0.4mg 2.2%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 2.8%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 2.9%</td></tr>
<tr><td>905-CL-055(3상)</td><td>구강건조; 위약 1.2%, TOCAS 0.4mg 0.3%, FDC 6/0.4mg 8.0%, FDC 9/0.4mg 10.5%, 변비; 위약 0.3%, TOCAS 0.4mg 0.3%, FDC 6/0.4mg 2.7%, FDC 9/0.4mg 4.9%
Table 26 Drug-related AEs Reported by at Least 1.0% of Patients in Any Treatment Group (SAF)
<table>
<tr><th>PT: n (%)</th><th>Placebo (n=341)</th><th>TOCAS 0.4 mg (n=326)</th><th>FDC 0.4/6 (n=337)</th><th>FDC 0.4/9 (n=324)</th></tr>
<tr><td>Dry mouth</td><td>4 (1.2%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>27 (8.0%)</td><td>34 (10.5%)</td></tr>
<tr><td>Constipation</td><td>1 (0.3%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>9 (2.7%)</td><td>16 (4.9%)</td></tr>
<tr><td>Dyspepsia</td><td>1 (0.3%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>6 (1.8%)</td><td>4 (1.2%)</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>1 (0.3%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>1 (0.3%)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>2 (0.6%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Urinary retention</td><td>0</td><td>1 (0.3%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>4 (1.2%)</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>2 (0.6%)</td><td>2 (0.6%)</td><td>4 (1.2%)</td><td>1 (0.3%)</td></tr>
<tr><td>Retrograde ejaculation</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.3%)</td><td>4 (1.2%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>905-CL-057(3상)</td><td>장기 연장 임상시험 동안 구강건조 12.3%, 변비 4.8%로 905-CL-055(3상) 보다 높은 빈도로 발생함</td></tr>
</table>

(3) 사망 및 중대한 이상사례

① 사망

<table>
<tr><td>905-CL-058(2상)</td><td>사망 사례는 보고되지 않음</td></tr>
<tr><td>905-CL-052(2상)</td><td>사망 사례는 보고되지 않음</td></tr>
<tr><td>905-CL-055(3상)</td><td>2건의 사망 사례 보고, TOCAS 0.4mg 투여군 1명(중증 장 허혈 및 심근경색), FDC 6/0.4mg 투여군 1명(소세포 폐암)
<table>
<tr><th>Patient Number</th><th>Age (yrs)</th><th>SAE MedDRA PT</th><th>Start Day</th><th>Day of Death</th><th>Severity</th><th>Outcome</th><th>Causality</th></tr>
<tr><td colspan="8">905-CL-055 (NEPTUNE)</td></tr>
<tr><td colspan="8">TOCAS 0.4 mg (n = 326)</td></tr>
<tr><td>70910</td><td>83</td><td>Intestinal ischaemia
Myocardial infarction</td><td>60†
64</td><td>64
64</td><td>Severe
Severe</td><td>Discontinued; Fatal
Fatal</td><td>Not related
Not related</td></tr>
<tr><td colspan="8">FDC 6/0.4 (n = 337)</td></tr>
<tr><td>65402</td><td>69</td><td>Small cell lung cancer stage unspecified</td><td>6‡</td><td>64</td><td>Moderate</td><td>Discontinued; Fatal</td><td>Not related</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>905-CL-057(3상)</td><td>3건의 사망 사례 보고(자살, 심근경색, 뇌장애)
<table>
<tr><td>905-CL-057 (NEPTUNE II)</td><td colspan="7">FDC dose at onset of SAE: FDC 6/0.4</td></tr>
<tr><td>65242</td><td>66</td><td>Completed suicide
Depression</td><td>270
270</td><td>271
271</td><td>Severe
Severe</td><td>Fatal
Fatal</td><td>Not related
Not related</td></tr>
<tr><td>65416</td><td>75</td><td>Myocardial infarction</td><td>362</td><td>362</td><td>Severe</td><td>Fatal</td><td>Not related</td></tr>
<tr><td>85203</td><td>69</td><td>Cerebral disorder§</td><td>264</td><td>264</td><td>Severe</td><td>Fatal</td><td>Not related</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

② 중대한 이상사례(SAE)

905-CL-058(2상)	5명의 시험대상자가 7건의 SAE 경험, 위약군 1명(전립선염, 요도염), Slo/TOCAS 6/0.4mg 2명(심근경색, 변비, 소변 정체), Slo/TOCAS 9/0.4mg 2명(대장암, 우발적 과량 투여) 대부분 회복되었으며, 약물과 관련 가능성이 있는 SAE는 심근경색, 변비, 소변 정체, 우발적 과량 투여였음
905-CL-052(2상)	13명의 시험대상자가 18건의 SAE 경험, TOCAS 0.4mg 6명(어지러움, 뇌혈관 사고, 전립선 생검, 실신, 흉통, 뇌허혈, 소변 정체), Slo/TOCAS 3/0.4mg 4명(소변 정체, 갑상선 항진증, 뇌혈관 사고, 폐 색전증, 골절), Slo/TOCAS 9/0.4mg 3명(구역, 어지러움, 급성 심근경색, 심근경색, 관상동맥질환, 망막 박리) 이 중 약물과 관련 가능성이 있는 SAE는 어지러움, 뇌혈관 사고, 실신, 소변 정체, 급성 심근경색, 심근경색이었음
905-CL-055(3상)	25명의 시험대상자가 40건의 SAE 경험, 위약 3명에서 9건(백내장 시술, 서해부 탈장, 협심증, 노작성 호흡곤란, 심방조동 및 ALT&GGT&AST&ALP 증가), TOCAS 0.4mg 9명에서 16건(백내장, 심방세동, 방광 신생물, 급성 담낭염, 담석증, 담낭 수술, 서해부 탈장, 협심증, 빈맥, 고혈압, 정맥류, 골관절염, 고관절 성형술, 소변 정체), FDC 6/0.4mg 4명에서 4건(우울, 척추 내 추간판 돌출, 소변 정체, 협심증), FDC 9/0.4mg 9명에서 11건(실신, 관상동맥협착, 뇌혈관 사고, 소변 정체, 기저세포 암종, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐질환. 동기능 부전 증후군) 이 중 약물과 관련 가능성이 있는 SAE는 심방세동, 협심증, 빈맥, 고혈압, 소변 정체, 실신, 동기능 부전 증후군이었음
905-CL-057(3상)	64명의 시험대상자가 86건의 SAE 경험, FDC 6/0.4mg 투여중인 환자 40명, FDC 9/0.4mg 투여중인 환자 24명에서 보고 약물과 관련 가능성이 있는 SAE는 소변 정체, 심방세동, 간효소 증가, 협심증, 대장암, 엽 폐렴, 급성 신부전, 담석증, 동기능 부전 증후군이었음

(4) 기타 유의한 이상사례 - 시험 중단을 초래한 이상사례

905-CL-058(2상)	12명의 시험대상자(5.4%)가 이상사례로 시험 중단함(위약 3명(4.1%), Slo/TOCAS 6/0.4mg 3명(4.1%), Slo/TOCAS 9/0.4mg 6명(8.1%)). 다수 보고된 이상사례는 어지러움(6명), 구강건조(3명), 두통(3명)이었음
905-CL-052(2상)	22명의 시험대상자(2.7%)가 이상사례로 시험 중단함(TOCAS 0.4mg 4명(2.3%), Slo/TOCAS 3/0.4mg 5명(2.8%), Slo/TOCAS 6/0.4mg 3명(1.7%), Slo/TOCAS 9/0.4mg 10명(5.7%)). 다수 보고된 이상사례는 두통(3명), 소변정체(3명), 배뇨장애(2명), 어지러움(2명)이었음
905-CL-055(3상)	37명의 시험대상자(2.8%)가 이상사례로 시험 중단함(위약 5명(1.5%), TOCAS 0.4mg 9명(2.8%), FDC 6/0.4mg 13명(3.9%), FDC 9/0.4mg 10명(3.1%)). 다수 보고된 이상사례는 변비(4명), 구강건조/소화불량/현훈/고혈압/상복부 통증/오심/졸림/배뇨장애(각각 2명)임
905-CL-057(3상)	42명의 시험대상자(3.9%)가 이상사례로 시험 중단함. 다수 보고된 이상사례는 구강건조(6명), 변비(5명), 소화불량(4명), 상복부 통증/오심/호흡 곤란/잔료량 증가/배뇨 곤란/배뇨 주저(각각 2명)임

(5) 기관계 또는 증후군별 이상사례 분석

- 회사는 솔리페나신 및 탐스로신 단일제 허가사항에 근거하여 특별 관심 이상사례로 '사정장애'와 '배뇨곤란 및 소변정체'를 추가 분석함. '사정장애'는 탐스로신에서 흔하게(>1/100, <1/10) 보고된 약물이상반응으로 '사정장애, 사정기능 상실, 역행성 사정 및 정액량 감소'를 포함하며, '배뇨곤란 및 소변정체'는 솔리페나신에서 흔하게 보고된 이상반응으로 '배뇨곤란, 배뇨장애, 요류 감소 및 잔뇨량 증가'를 포함함

① 사정장애

- 12주 2상 및 3상 임상시험에서 사정장애가 있는 시험대상자 비율은 위약에서 0~1.1%, TOCAS 0.4mg에서 0.3~0.6%, Slo/TOCAS 3/0.4mg 1.7%, Slo/TOCAS 6/0.4mg 1.4~3.9%, Slo/TOCAS 9/0.4mg 1.1~4.1%로 보고되었으며, 905-CL-052(2상)에서 역행성 사정이 있는 시험대상자 1명은 AE로 중단함

② 배뇨곤란 및 소변 정체

905-CL-058(2상)	솔리페나신6mg과의 병용을 투여받은 시험대상자 1명(1.4%)만이 중등증 투여 관련 소변정체로 발전했으며, 이로 인해 입원하고 시험을 중단하였으며, 솔리페나신 9mg과의 병용을 투여받은 시험대상자 1명(1.4%)이 투여 관련 중등증 배뇨장애를 보고했으며, 이 사례는 중대하지 않았고 중단을 초래하지도 않았다.
905-CL-052(2상)	TOCAS 0.4mg 병용(3mg 용량에서 3명, 6mg 용량에서 1명, 9mg 용량에서 2명)을 투여받은 시험대상자 6명(1.1%)이 잔뇨 또는 배뇨곤란을 보고했으며 대부분 투여와 관련되어 있다. 또한 TOCAS 0.4mg 1명과 TOCAS 0.4mg 병용(3mg 용량에서 2명, 9mg 용량에서 2명)을 투여받는 시험대상자 5명(0.7%)이 소변정체를 보고했으며 모두 투여와 관련성 있었다. 솔리페나신과의 용량 관계성은 없었다.
905-CL-055(3상)	위약 2명, TOCAS 0.4mg 1명, FDC 9mg/0.4mg 3명이 잔뇨 또는 배뇨곤란을 보고했으며 모두 투여와 관련되어 있으며, SAE로 보고된 사례는 없었음. 또한 TOCAS 0.4mg 1명, FDC 6mg/0.4mg 3명, FDC 9mg/0.4mg 4명이 소변정체를 보고했으며 이 중 5명은 카테터 삽입이 필요한 SAE였음
905-CL-057(3상)	배뇨 곤란, 잔뇨(량 증가) 및/또는 요류 감소가 있는 시험대상자 26명이 보고되었으며, 대부분의 사례는 투여와 관련이 있었고 시험대상자 4명에서 시험 중단이 발생함. 소변정체가 보고된 6명 중 4명은 SAE였고, 4명 중 3명은 시험을 중단함

(4) 임상시험실적 검사

- 12주 제2상 및 제3상 시험 동안 혈액학, 생화학 또는 소변 검사 변수에 대해 임상적으로 유의한 변화는 없었고, 간 기능 변수에 대해 수치가 범위를 벗어나서 잠재적으로 임상적으로 유의한 비율은 낮았으며, 투여군 간 차이는 없었음

(5) 활력징후, 신체검사

- 어지러움, (기립성) 저혈압, 실신, 고혈압과 같은 활력징후의 변화가 일부 보고되었으나, 투여군 간 차이는 관찰되지 않았음. 심전도 결과에서 임상적으로 관련된 효과의 징후는 없었음

6.5.3. 기타 임상시험(Supportive studies)

- (Study 905-UC-008 (VICTOR)) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Safety and Efficacy, Phase 4 Study of VESIcare® (Solifenacin Succinate) or Placebo in Combination with Tamsulosin HCl for the Treatment of Residual OAB Symptoms of Urgency and Frequency in Men
- (Study 905-JC-001 (ASSIST)) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study ofSolifenacin Succinate as Add-on Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia with Tamsulosin Hydrochloride

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- CTD 2.7 제출

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- PSUR 4건 제출(2013.5~2021.7.)

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 품목허가를 뒷받침하기 위하여 약동학적 상호작용시험, 복합제의 생체이용률에 관한 시험, 치료적 탐색 임상시험, 제3상 임상시험, 제4상 임상시험 자료 등을 제출하였음
- 제3상 임상시험 : 45세 이상의 하부요로증상(배뇨량 120mL 이상에서 Qmax 4~12mL/s, IPSS 13점 이상)과 저장증상(24시간당 배뇨 횟수 8회 이상, 24시간당 3등급 이상 요절박 지수 2회 이상)이 있는 전립선비대증 환자를 대상으로 위약, 탐스로신 0.4mg 단독투여군, 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg, 9/0.4mg를 12주 투여하는 무작위 배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험결과 등을 제출하였음. 제3상 임상시험 결과 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg 복합제 투여군의 총 IPSS 점수는 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 탐스로신 0.4mg 단독투여군(TOCAS) 대비 비열등함을 입증하였음. 솔리페나신/탐스로신 6/0.4mg 복합제 투여군의 TUS/24h 감소는 위약군 및 탐스로신 0.4mg 단독투여군(TOCAS) 대비 우월성을 입증하였음. 솔리페나신/탐스로신 복합제에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구갈(9.5%), 변비(3.2%), 복통을 포함한 소화불량(2.4%), 현훈을 포함한 어지러움(1.4%), 시야 흐림(1.2%), 피로(1.2%), 및 사정 장애(역행 사정 포함)(1.5%)였으며, 솔리페나신/탐스로신 복합제의 안전성 프로파

일은 전반적으로 각 단일제의 기 알려진 안전성 프로파일과 유사한 경향을 보였음

- 시험대상자는 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 및 위약군에서의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 변화량은 각각 -7.0점, -5.4점 감소되었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
- 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 및 탐스로신 0.4mg(TOCAS) 단독투여군의 베이스라인 대비 평균 총 IPSS 변화량은 -7.0점, -6.2점이었으며, 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 투여군이 탐스로신 단독투여군 대비 차이의 97.5% 신뢰구간의 상한이 비열등성 범위(0.5점) 내로 비열등하였음[군간 차이 -0.8(97.5%CI -1.73, 0.11), p=0.001].
- 솔리페나신/탐스로신 복합제 6/0.4mg 및 위약군에서의 베이스라인 대비 평균 TUS/24시간은 각각 -8.1점, -4.46점 감소되었으며, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
- 솔리페나신/탐스로신 복합제 6g/0.4mg 투여군의 평균 TUS/24시간은 탐스로신 0.4mg 단독투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음[군간 차이 -1.4점(97.5% CI -2.9, 0.0), p=0.025].

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Vesomni 6/0.4 mg modified release tablets 네덜란드(2013.5.6. 허가) 영국(2013.10.21. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 베시케어정5밀리그램(솔리페나신숙신산염), 한미탐스캡슐0.4밀리그램(탐스로신염산염) 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스텔라스제약(주)	**허가일**	2025-09-01
제품명	베솜니서방정6/0.4밀리그램 (솔리페나신숙신산염, 탐스로신염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	EC905-PV-0001, V1.2, 2025.04.
주성분 및 함량	이 약 1정 중 솔리페나신숙신산염 6.0mg, 탐스로신염산염 0.4mg		
효능·효과	성인 남성에서 탐스로신 단독요법에 적절히 반응하지 않는 양성 전립샘비대증에 따른 중등도 내지 중증 저장증상(빈뇨, 요절박) 및 배뇨증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 조절되지 않은 좁은 우각 녹내장 · 소변 정체 위험 · 위장관 폐쇄성 장애 및 위장관 운동 감소 (위 정체 위험 포함) · 혈관 부종 · 아나필락시스 반응 · 저혈압 · 수술 중 홍채 이완 증후군 · QT 연장, 염전성 심실 빈맥	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 연구 EC905-PV-0001	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)