

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.04.07.	접수번호	20170073691
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	현대약품(주)		
제 품 명	나테스토나잘겔(테스토스테론)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	테스토스테론		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	겔제/ 1g 중 테스토스테론 45밀리그램		
신청 사항	효능효과	내인성 테스토스테론의 부족 또는 결핍과 관련한 성인 남성 호르몬 대체요법	
	용법용량	이 약의 초기 권장 투여량은 1회 테스토스테론 11.0mg으로서 (2회 펌프작동), 1일 2회 용법이다. (1일 테스토스테론 총 22.0mg 투여) 적절한 투여를 확인하기 위하여 치료 시작후 혈청 테스토스테론 농도를 측정하여 목표 농도(300 ng/dL - 1050 ng/dL)에 도달하였는지 확인한다. 오전에 이 약 적용 후 20분-2시간 뒤에 1회 채취한 혈액의 혈청 테스토스테론 농도에 따라, 치료 시작 최소 30일 후에 용량을 조절할 수 있다. 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 300 ng/dL 미만일 경우, 주치의의 지시에 따라 일일 테스토스테론 용량을 22.0mg (1일 2회, 1회당 2회 펌프작동)에서 33.0 mg (1일 3회, 1회당 2회 펌프작동)으로 증가시킬 수 있다. 혈청 테스토스테론 농도는 정기적으로 검사해야 하며, 다음과 같이 적용해야 한다. - 1일 22.0 mg (1일 2회, 1회당 2회 펌프작동) 투여환자: 오전에 1회 채취하여 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 300 ng/dL 미만일 경우, 일일 테스토스테론 용량을 22.0mg (1일 2회, 1회당 2회 펌프작동)에서 33.0 mg (1일 3회, 1회당 2회 펌프작동)으로 증가시킬 수 있다. - 1일 33.0 mg (1일 3회, 1회당 2회 펌프작동) 투여환자: 오전에 1회 채취하여 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 지속적으로 300 ng/dL 미만	

		이거나, 목표한 임상적 효과가 나타나지 않을 경우, 이 약의 사용을 중단하고 다른 치료법으로의 대체를 고려해야 한다. 만일 일일 최저 용량에서도 혈청 테스토스테론 농도가 지속적으로 1050 ng/dL를 초과할 경우 이 약의 사용을 중단한다. 만일 이 약의 사용을 잊었을 경우, 투약 스케줄에 따라 정해진 시간에 다음번 투약을 실시한다. <용법> 1일 2회 용법인 경우, 이 약은 최소 6시간 이상 간격을 두고 아침에 1회, 저녁에 1회씩 되도록 매일 같은 시간에 투약한다. 정해진 용량을 사용하기 위하여 환자가 펌프를 끝까지 누르도록 안내되어야 한다. 1일 3회 용법인 경우, 이 약은 약 6 - 8시간 간격을 두고 아침에 1회, 점심에 1회, 저녁에 1회씩 되도록 매일 같은 시간에 투약한다. 이 약을 음낭, 음경, 복부, 어깨, 겨드랑이, 팔 위쪽 등 다른 부위에 사용하지 않는다.	
최종 허가 사항	허가일자	2018.06.05.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		- 미국:NATESTO(testosterone) nasal gel, AYTU BIOSCIENCE INC, 2014.05.28. - 캐나다: NATESTO Testosterone nasal gel 4.5%w/w, Acerus Pharmaceuticals SRL, 2016.01.05	
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자 박병길, 백대현, 오정원
심사부서		소화계약품과	심사담당자 (안유)안충열, 안미령, 최돈웅 (기사)정재원, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 윤하나, 우선욱, 우선욱(代)

* 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

남성 성선기능저하증의 테스토스테론 대체 치료

○ 용법·용량

최소 2회 이상 다른 날 아침에 측정한 혈청 테스토스테론 농도가 정상 범위 미만인지 여부를 통해 성선기능저하증을 확인한 후 이 약을 투여한다.

<용량>

이 약의 권장 시작 용량은 1일 2회, 1회 투여시 양쪽 비공(콧구멍)당 1번씩 분무한다.

(1번 분무할 때 이 약 5.5mg이 분무되며, 하루 총 22mg 투여한다.)

적절한 투여를 확인하기 위하여 치료 시작 후 혈청 테스토스테론 농도를 측정하여 목표 농도(300 ng/dL-1050 ng/dL)에 도달하였는지 확인한다. 오전에 이 약 적용 후 20분-2시간 뒤에 1회 채취한 혈액의 혈청 테스토스테론 농도에 따라, 치료 시작 최소 30일 후에 용량을 조절할 수 있다. 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 300 ng/dL 미만일 경우, 의사의 지시에 따라 일일 테스토스테론 용량을 1일 3회 (하루 총 33mg 투여)로 증가시킬 수 있다.

혈청 테스토스테론 농도는 정기적으로 검사해야 하며, 다음과 같이 적용해야 한다.

1일 22.0 mg (1일 2회) 투여환자: 오전에 1회 채취하여 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 300 ng/dL 미만일 경우, 일일 테스토스테론 용량을 22.0mg (1일 2회, 1회 투여 시 양쪽 비공당 1번씩 분무)에서 33.0 mg (1일 3회, 1회 투여 시 양쪽 비공당 1번씩 분무)으로 증가시킬 수 있다.

1일 33.0 mg (1일 3회) 투여환자: 오전에 1회 채취하여 측정된 혈청 테스토스테론 농도가 지속적으로 300 ng/dL 미만이거나, 목표한 임상적 효과가 나타나지 않을 경우, 이 약의 사

용을 중단하고 다른 치료법으로의 대체를 고려해야 한다.

만일 일일 최저 용량에서도 혈청 테스토스테론 농도가 지속적으로 1050 ng/dL를 초과할 경우 이 약의 사용을 중단한다.

만일 이 약의 사용을 잊었을 경우, 투약 스케줄에 따라 정해진 시간에 다음번 투약을 실시한다.

이 약에는 60회 분무할 수 있는 양이 들어 있다.

<용법>

1일 2회 용법인 경우, 이 약은 최소 6시간 이상 간격을 두고 아침에 1회, 저녁에 1회씩 되도록 매일 같은 시간에 투약한다. 정해진 용량을 사용하기 위하여 환자가 펌프를 끝까지 누르도록 안내되어야 한다.

1일 3회 용법인 경우, 이 약은 약 6 ? 8시간 간격을 두고 아침에 1회, 점심에 1회, 저녁에 1회씩 되도록 매일 같은 시간에 투약한다.

이 약을 음낭, 음경, 복부, 어깨, 겨드랑이, 팔 위쪽 등 다른 부위에 사용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 테스토스테론 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 유방암 또는 전립선암이 있거나 의심되는 환자
- 3) 여성
- 4) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 코 장애 병력 환자
- 2) 코 또는 부비동 수술 환자
- 3) 최근 6개월 내 비골 골절 환자 또는 비중격 만곡증을 동반한 비골 골절 환자
- 4) 점막 염증 장애 환자 (예. 쇼그렌증후군)
- 5) 부비동 질환 환자
- 6) 고혈압 환자
- 7) 고칼슘혈증(이와 관련된 고칼슘뇨증)의 위험이 있는 골전이성 암환자

8) 양성 전립선 비대증 환자

9) 심장, 신장, 간질환 또는 그 병력이 있는 환자(부종을 야기할 수 있다.)

10) 고령자(전립선비대증과 전립선암 발현을 증가시킬 수 있다.)

3. 이상반응

임상시험을 광범위하고 다양한 조건에서 실시하므로, 약물의 임상시험에서 관찰된 부작용 비율을 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 치료에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다.

306명 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 투여부위의 이상반응이었으며, 콧물, 비출혈(코피), 코의 불편감 순서로 빈번히 관찰되었다.

90일 관찰기간

표1은 임상시험의 90일 투약기간 중 2% 이상 환자에서 빈번하게 발생한 이상반응을 요약하였다.

표1. 90일 투약기간 중 이상반응 요약 (2% 이상 발생)

구분	22.0mg군 (N=143) n (%)	22.0/33.0mg군* (N=85) n (%)	33.0mg군 (N=78) n (%)	전체 (N=306) n (%)
검사치 이상	2 (1.4)	6 (7.1)	5 (6.4)	13 (4.2)
PSA 증가	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.6)	4 (1.3)
체중 증가	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
근골격계 및 결합조직 장애	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (1.0)
근육통	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.7)
신경계 장애	8 (5.6)	3 (3.5)	7 (9.0)	18 (5.9)
이상후각	6 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.6)	10 (3.3)
이상미각	1 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.6)	4 (1.3)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	24 (16.8)	21 (24.7)	14 (17.9)	59 (19.3)
콧물	6 (4.2)	7 (8.2)	2 (2.6)	15 (4.9)
비출혈(코피)	4 (2.8)	4 (4.7)	3 (3.8)	11 (3.6)
코 불편감	4 (2.8)	1 (1.2)	3 (3.8)	8 (2.6)
코 건조감	5 (3.5)	1 (1.2)	2 (2.6)	8 (2.6)
코막힘	1 (0.7)	3 (3.5)	2 (2.6)	6 (2.0)
상기도기침증후군	1 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
피부 및 피하조직 장애	6 (4.2)	3 (3.5)	4 (5.1)	13 (4.2)
피부병변	3 (2.1)	2 (2.4)	3 (3.8)	8 (2.6)

* 45일째 1일 투여량을 22.0mg에서 33.0mg으로 증량한 환자

추가 90일 관찰기간

추가 90일 관찰기간에서 가장 흔한 약물이상반응은 호흡기, 흉부 및 종격 장애(8.5%), 검사치 이상과 피부 및 피하조직 장애(각각 2.6%) 이었다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각 투여군에서 다음과 같았다.

- 테스토스테론 22.0mg 투여군: 코 불쾌감(4.2%), 콧물, 피부병변(각각 2.5%)
- 테스토스테론 33.0mg 투여군: 비출혈(코피), PSA 증가(각각 2.6%)

추가 180일 관찰기간

추가 180일 관찰기간에서 가장 흔한 약물이상반응은 호흡기, 흉부 및 종격 장애(8.1%), 피부 및 피하조직 장애(5.4%), 신경계 장애(4.1%) 이었다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각 투여군에서 다음과 같았다.

- 테스토스테론 22.0mg 투여군: 피부병변(5.9%), 코 불쾌감, 코 통증 및 콧물, 이상후각, 편두통(각각 2.9%)
- 테스토스테론 33.0mg 군: 비출혈(7.5%), 피부병변(5.0%), 이상후각(2.5%)

흔하지 않은 약물이상반응 (1% 미만)

표2는 1% 미만 환자에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표2. 흔하지 않은 약물이상반응 요약 (1% 미만)

구분	이상반응
내분비계 장애	내분비질환, 갑상선기능항진증
눈 장애	안구건조, 눈 가려움, 녹내장
위장관 장애	소화불량, 위식도 역류질환, 구역, 구토
일반적 질환 및 투여부위 증상	발열, 오한, 피로감, 결절, 말초부종
면역계 장애	과민증
감염 및 침습	비염, 귀 감염, 비전정염, 인후염
상처, 중독 및 처치	찰과상, 이물감
검사치 이상	혈중 CPK 상승, 혈중 LH 감소, 체중 증가, 혈중 FSH 감소, 혈당 증가, 혈중 프롤락틴 감소, 혈중 TSH 증가, QT 간격 연장, 헤마토그리트치 증가, 호중구수 증가, 에스트라디올 상승, QRS 축 이상
대사 및 영양계 장애	식욕감퇴, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증
근골격계 및 결합조직 장애	근육통, 관절통, 사지의 통증
신경계 장애	두통, 후각소실, 작열감, 의식수준저하, 편두통, 감각이상
정신신경계 장애	분노, 비정상적인 꿈
신장 및 비뇨계 장애	혈뇨, 야뇨, 요저류

생식기계 및 유방 장애	전립선비대증, 사정장애, 발기부전, 고환위축
호흡기, 흉부 및 종격 장애	콧물의 점성 증가, 코막힘, 비루, 콧물 변색, 부종, 비중격만곡, 비중격궤양형성, 궤양, 기침, 호흡곤란, 객혈, 비강내 감각이상, 부비동 분비과다, 기도 울혈, 부비동 울혈
피부 및 피하조직 장애	여드름, 가려움증, 비듬, 피부건조, 홍반, 다한증, 야간다한증, 점상출혈, 피부균열
혈관계 장애	안면홍조, 고혈압

PSA 수치 변화

이 약을 1일 3회 투여한 환자에서 평균 PSA 수치는 90일째, 180일째, 360일째에 각각 0.10 ng/dL, 0.06 ng/dL, 0.18 ng/dL 증가하였다.

이상반응으로 인한 투여 중단

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 6명이 다음과 같은 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. : 투여부위 불쾌감, 두통, 미각장애, PSA 수치 증가, 알레르기 반응(이상 각 1명), 1명에서 다음 이상반응 발생; 근육통, 관절통, 발열, 오한, 점상출혈

헤마토크리트 증가

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 헤마토크리트 수치가 55%를 초과한 환자는 4명이 있었다. 이들의 이 약 투여 전 헤마토크리트 수치는 48%, 51% 였다. 이들 중 58%를 초과하는 경우는 없었다.

비강 이상반응

이 약을 투여 받은 전체 환자(306 명) 중 치료관련 이상반응은 다음과 같이 보고되었다. : 비인두염(8.2%), 콧물(7.8%), 비출혈(6.5%), 코 불쾌감(5.9%), 이상후각(5.2%), 코부위 병변(5.2%), 상기도감염(4.2%), 코 건조감(4.2%), 코막힘(3.9%)

외국의 시판 후 보고된 약물이상반응

외국의 시판 후 조사에서 심부정맥혈전증과 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증이 보고되었다.('일반적주의 항' 참조)

테스토스테론 사용과 관련이 있을 것으로 예상되는 이상반응이 아래 표와 같이 확인되었다. 아래 이상반응들은 전체 환자수를 알 수 없기 때문에 그 빈도 및 인과관계를 정확히 예측할 수 없다.

구분	이상반응
혈액 및 림프계 장애	혈중 크레아티닌 수치 증가, 적혈구 증가증
심장계 장애	빈맥, 심방세동, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중

	및 심부 정맥(Deep vein) 혈전증
내분비계 장애	모발 분포 남성화, 다모증
전신 및 투여부위 이상	권태감
간담도계 장애	간효소/간기능검사 이상(빌리루빈 수치 포함)
검사치 이상	HDL 수치 감소
대사 및 영양계 장애	고용량 또는 장기 투여시 전해질(칼륨, 나트륨, 염소, 무기 인) 변화, 식욕증가
근골격계 장애	근육연축, 근육경련, 근육통증
신경계 장애	기억상실, 지각과민, 미각장애, 후각장애
정신계 장애	우울, 기분장애, 신경과민, 적대감
비뇨기계 장애	배뇨장애, 요로감염, 뇨폐
생식기계 장애	유방통, 과민성 유두, 전립선장애, 자연발기, 성역변화, 발기 빈도 증가, 지속발기증, 고환 크기 감소/고환위축
호흡기계 장애	호흡곤란
피부 및 피하조직계 장애	탈모, 두드러기, 지루, 모발 색변화
혈관계 장애	이완기 혈압 감소, 홍조, 혈관확장

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 가지고 한 임상시험에서 비인두염, 비염, 이상후각, 코 불편감, 코의 상처를 포함한 비강 투여에 따른 이상반응이 보고된바 있다. 보고된 이상반응은 상기도 감염 사례를 제외하고 모두 경증 또는 중등도였으나, 장기간의 임상연구는 제한적이다. 이 약 투여 중 비강 투여에 따른 이상반응이 나타날 경우 의사에게 알려야 하며, 이 경우 추가 검사를 실시하거나 이 약을 중단할지 판단해야 한다.
- 2) 남성호르몬은 무증상 전립선암과 양성 전립선 비대증(BPH)의 진행을 가속화할 수 있다. 따라서 남성호르몬을 투여하는 환자에서 정기적으로 전립선 검사를 실시해야 한다. 남성호르몬 치료 시작 전 환자가 위험요소를 가지고 있지 않은지 평가되어야 하며, 모든 환자는 전립선암에 대한 검사를 받아야 한다. 고령의 경우 남성 호르몬 투여는 전립선 비대증 및 전립선암 위험의 증가 요인이 될 수 있다.
- 3) 장기간 남성호르몬 치료를 받는 환자에서 유방암의 위험이 증가할 수 있으므로 정기적으로 유방 검사를 실시해야 한다.
- 4) 적혈구 수 증가의 반영으로 헤마토크리트가 증가할 경우 이 약의 중단이 요구될 수 있다. 테스토스테론 치료를 시작하기 전에 헤마토크리트 수치를 확인한다. 치료 시작 3-6개월후 헤마토크리트 수치를 재평가하고, 그 이후에는 1년에 1회씩 재평가하는 것이 적절하다. 헤마토크리트가 상승한 경우, 헤마토크리트가 수용가능 수준으로 하강할 때까지 치료를 중단한다. 적혈구 수의 증가는 혈전 색전증의 위험을 증가시킬 수 있다.

- 5) 이 약을 비롯한 외인성 남성호르몬을 장기간 투여하거나 과량 투여했을 때, 뇌하수체 난포자극 호르몬(FSH)의 피드백 저해를 통해 정자 형성이 억제될 수 있다.
- 6) 경구 활성 17- α -alkyl 안드로젠(메틸테스토스테론)을 고용량으로 장시간 사용할 경우 중대한 간 부작용(간자색반병, 간암, 담즙정체성 간염, 황달)이 발생할 수 있다. 간자색반병은 생명을 위협하는 치명적인 합병증이다. 근육 내 테스토스테론 에난테이트의 장기간 치료로 여러 가지 간선종이 유발된다. 이 약이 이러한 부작용을 일으키는 지는 알려지지 않았다. 그럼에도 불구하고, 간의 이상과 관련된 증상(예. 황달)이 나타날 경우 즉시 알리도록 하고, 원인이 확인될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.
- 7) 테스토스테론은 혈압을 상승시킬 수 있으므로 고혈압 환자에서 주의하여 사용해야 한다.
- 8) 남성호르몬은 나트륨과 수분의 정체를 증가시킬 수 있다. 울혈성 심부전을 동반 또는 동반하지 않는 부종은 기존에 심장, 신장, 간 질환이 있는 환자에서 중대한 합병증이 될 수 있다. 이러한 부작용이 보고될 경우 그 원인을 평가하는 동안 신속히 이 약의 사용을 중단해야 한다.
- 8) 테스토스테론을 비만, 만성폐질환과 같은 위험 인자를 가진 성선기능저하 환자에게 투여시 수면무호흡 위험 증가가 보고되었다.
- 9) 혈청 지질 추이의 변화로 테스토스테론 치료의 용량 조절이나 중단이 필요할 수 있다. 정기적인 검사가 권장된다.
- 10) 이 약을 비롯한 남성호르몬은 고칼슘혈증(이로 인한 고칼슘뇨증) 위험이 있는 암환자에게 주의하여 사용해야 한다. 고칼슘혈증/고칼슘뇨증의 위험이 있는 환자들은 정기적인 혈청 칼슘 농도 모니터링이 권장된다.
- 11) 남성호르몬은 티록신 결합 글로불린의 농도를 감소시켜 총 T4 혈청 농도가 감소하고, T3 및 T4의 레진 섭취율이 증가된다. 유리 갑상선 호르몬 농도를 변화하지 않았으며, 갑상선 장애의 임상적 증거는 없다.
- 12) 정맥혈전색전증 : 테스토스테론 제제의 시판 후 조사에서 심부정맥혈전증(DVT; deep vein thrombosis)과 폐색전증(PE; pulmonary embolism), 뇌졸중, 심근경색을 포함한 정맥혈전색전증(VTE; venous thromboembolism)이 보고되었다. 통증, 부종, 온기 및 홍반의 증상을 나타내는 하지 심부정맥혈전증 환자 및 호흡곤란을 나타내는 폐색전증 환자에 대해서는 면밀히 평가하여야 하고, 만약 정맥혈전색전증이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 정밀검사와 관리를 시작하여야 한다. 치료 시작 전 심혈관계 질환 위험성(예. 허혈성 심장 질환) 또는 심혈관계 질환 병력(예. 심근경색, 뇌졸중 또는 심부전)에 대해 조사되어야 한다. 치료 중 정기적으로 심혈관계 부작용 여부를 면밀히 검사해야 한다. 만약 이러한 심각한 부작용이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 정밀검사와 관리를 시작하여야 한다.
- 13) 남성호르몬은 당부하검사치를 변동시킬 수 있다. 당뇨병자는 면밀히 관리되어야 하며, 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 용량 조절이 요구될 수 있다.
- 14) 이 약은 체성분, 골량, 근육량의 개선, 체지방체중(Lean Body Mass) 증가 및 총지방량(Total Fat Mass)의 감소를 위해 사용되어서는 안된다. 유효성과 안전성이 확립되어

있지 않으며, 장기간 사용시 해로울 수 있다.

- 15) 이 약은 운동능력 향상에 있어서 안전성·유효성이 확인되지 않았다. 심각한 부작용의 가능성을 고려하여 이러한 목적으로 사용되어서는 안된다.
- 16) 테스토스테론의 결핍이 확인되지 않은 경우 테스토스테론 대체요법은 성기능 치료 목적으로 사용되어서는 안된다. 테스토스테론 대체요법을 남성 불임 치료목적으로 사용하지 않는다.

5. 상호 작용

- 1) 인슐린: 남성호르몬의 대사작용이 혈당을 감소시킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린 요구량이 감소될 수 있다.
- 2) 프로프라놀롤: 테스토스테론(testosterone cypionate) 주사제 투약 시 프로프라놀롤 대사를 증가시킬 수 있다는 연구결과가 있다. 이 약과의 상관성은 알려져 있지 않다.
- 3) 코르티코스테로이드: ACTH 또는 코르티코스테로이드와 병용시 체액 정체를 유발할 수 있다. 따라서, 심장, 신장, 간질환 환자에 투여할 경우 특별히 주의하고, 모니터링이 필요하다.
- 4) 경구 항응고제: 경구용 테스토스테론 알킬 유도체(예, 항응고제 활성의 변화가 관찰될 수 있다. 항응고제 투여환자는 남성호르몬 요법 시작과 중단 시에 INR과 프로트롬빈 시간을 더 자주 모니터해야 할 것을 권한다. 항응고제 투여 용량 감소가 요구될 수 있다.
- 5) 옥시메타졸린(비강용 비충혈제거제): 계절성 비염 남성 환자에서 이 약 투여 30분 전에 옥시메타졸린을 투여했을 때, 테스토스테론 농도는 평균 AUC(0-24) 2.6%, Cmax 3.6% 감소가 관찰되었다. 옥시메타졸린과 이 약 병용 시 테스토스테론 흡수에는 영향을 미치지 않는다. 이 약과 다른 비강내 투여 약물과의 병용은 연구되지 않았다. 따라서 비충혈제거제(예, 옥시메타졸린)를 제외한 다른 비강내 투여 약물과의 병용은 권장되지 않는다.
- 6) 문헌 보고에 따르면 일부 생약제제(예, St John's wort)가 스테로이드 대사를 방해할 수 있으며, 따라서 혈중 테스토스테론 농도가 감소할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부, 수유부, 가임여성

이 약은 여성에서의 유효성이 확립되지 않았고, 남성화 가능성이 있으므로 여성에게 투여해서는 안된다.

이 약은 임신중이거나 임신 예정인 여성에게 투여해서는 안된다. 테스토스테론은 기형을 유발하며 태아에 치명적인 위해를 유발할 수 있다. 약물을 임신 중 사용한 경우, 또는 환자가 이 약물을 투여하는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 있을 수 있는 위험을 반드시 알려야 한다. 여아 태아가 남성호르몬에 노출될 경우 남성화 수준이 다양하게 나타날 수 있다.

테스토스테론이 모유로 얼마나 전달되는지 밝혀지지 않았지만, 수유 중인 영아에게 중대

한 부작용 가능성이 있으므로 수유 중인 여성에서 투여해서는 안된다.

2) 소아 (18세 미만)

이 약은 18세 미만 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 부적절한 사용은 골연령 증가와 골단의 미성숙 폐쇄를 유발할 수 있다.

3) 고령자 (65세 초과)

이 약을 가지고 65세 초과 환자에서 실시한 대조 임상시험은 매우 제한적이며, 75세 이상 환자에서의 임상 연구는 거의 없다. 이 약을 사용한 임상 3상시험 등록된 피험자 306명 중 65세 이상 환자는 60명, 75세 이상 환자는 9명이었다. 또한 고령자를 대상으로 이 약의 심혈관계 질환 및 전립선암의 위험증가 가능성을 평가한 장기 안전성 자료가 불충분하다.

7. 과량투여시의 처치

과량투여에 따른 증상은 알려져 있지 않으며, 특별한 해독제는 없다. 이 약 과량투여 시 이 약의 사용을 중단하고 동시에 적절한 증상 및 지지적 치료가 필요하다.

테스토스테론 에난테이트 주사의 급성 과량투여에 대해 다음과 같은 한 건의 보고가 있다.
: 11,400 ng/dL 테스토스테론 농도는 뇌혈관합병증을 야기하였다.

8. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 처음 사용 시 사용 전에 뒤집어서 10회 분무해야 하며, 이 분무액을 모두 따뜻한 물로 씻어서 버린다. 사용 전 분무는 각 용기를 처음 사용할 시에만 실시한다.
- 2) 만일 이 약이 손에 묻으면 비누와 따뜻한 물로 손을 씻어낸다.
- 3) 이 약 사용 후 마른 휴지로 팁을 닦는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 어린이나 여성에 우발적으로 노출되는 것을 방지하기 위해 사용한 약의 용기를 적절하게 폐기해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

테스토스테론 및 DHT는 정상적인 성장 및 남성 생식기관 발달 및 이차성징에 필요한 내인성 남성 호르몬이다. 남성 성선기능저하증은 테스토스테론의 부족한 분비에 의하여 증상이 나타나며, 2개의 병인으로 나뉜다. 원발성 성선기능저하증은 남성의 생식선(고환)의 장애로 발생되며, 클라인펠터 증후군, 레이디그세포 무형성증 등의 질환이 있다. 이차성 성선기능저하증은 시상하부 (또는 뇌하수체)에서 적절한 성선자극호르몬(FSH, LH)이 분비되지 못하여 발생한다.

2) 약동학적 정보

흡수

성선기능저하증 남성 환자에서 90일간 약동학을 평가한 결과는 아래 표와 같았다. 최고혈

중농도는 이 약 투여후 45분 이내에 나타났으며, 반감기는 10-100분이었다.

투여군	테스토스테론 22.0 mg 투여군 (n=122)	테스토스테론 33.0 mg 투여군 (n=151)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/dL)	9007.51±3092.53	9285.28±2684.86
C _{avg} (ng/dL)	375.31±128.86	386.89±111.87

분포

혈중 테스토스테론은 대부분 SHBG (sex hormone-binding globulin)과 알부민에 결합한다. 혈중 테스토스테론의 약 40%가 SHBG에 결합하며, 약 2%는 유리 상태로 존재하고 나머지는 알부민과 다른 단백질에 결합한다.

대사

테스토스테론은 두 대사경로를 거쳐 다양한 17-keto steroids로 분해된다. 주요 활성 대사산물은 Estradiol과 Dihydrotestosterone(DHT) 이다. 테스토스테론 투여 기간 동안에 DHT의 농도는 테스토스테론 농도와 나란히 증가한다. 이 약 90일간 투여 시 DHT/Testosterone의 농도비는 정상수준인 0.09로 관찰되었다.

배설

테스토스테론 근육주사 후 약 90%는 글루쿠론산 포함체와 황산포함체, 대사체 형태로 소변을 통해 배출되었고, 약 6%는 대부분 비포함형으로 대변을 통해 배출되었다. 테스토스테론의 비활성화는 주로 간에서 이루어진다.

3) 임상시험 정보

성선기능저하증 남성 환자 306명을 대상으로 다기관, 공개, 90일 투약(추가 안전성관찰기간 90일, 180일) 임상시험을 수행하였다. Day 1-Day 30에서 228명 환자는 1일 테스토스테론 22.0 mg(1일 2회)을 투약하였고 78명 환자는 33.0 mg(1일 3회)을 투약하였다. 1일 2회 투여한 228명의 환자는 측정된 24시간 평균 혈중 테스토스테론 농도(C_{avg})에 따라 Day 45에 이전의 용법을 유지하거나 용법을 조정하여 1일 3회 투약하도록 하였다. 일차평가변수는 Day 90에 24시간 평균 혈중 테스토스테론 농도(C_{avg})가 정상범위(300-1050 ng/dL)에 포함되는 환자의 비율로 평가하였고, 결과는 다음과 같았다.

Day 90 투여용법	환자수 (명)	C _{avg} (ng/dL)	C _{avg} 가 정상범위에 포함된 환자의 비율(%)
22.0 mg (1일 2회)	122	375	71
33.0 mg (1일 3회)	151	387	76

4) 독성시험 정보

반복투여독성시험

수컷토끼에서 90일 반복투여 독성시험을 수행하였다. 90일간 1일 2회 약물을 투여하여 일일상용량의 6배를 투여한 결과 약물과 인과관계가 있는 전신 독성작용은 관찰되지 않았다.

국소독성시험

랫트와 토끼에서 단회투여 및 반복투여 국소독성시험을 실시한 결과 테스토스테론 나잘겔제는 내약성이 양호하였다. Hen's Egg Test Chorioallantoic Membrane test에서 테스토스테론 나잘겔제는 자극이 없는 것으로 분류되었다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」(법률) 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호다목에 따른 재심사대상의약품(6년)
- (위해성 관리계획) 해당없음(2017.7.1.이전 신청)

제7조의2(위해성관리계획의작성)

5. 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조에 따라 재심사 대상 의약품으로 지정되는 다음 각 목의 의약품

나. 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품

부칙 <2015-27호 2015.5.1.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제7조의2제1항제1호부터 제4호까지, 같은조 제2항부터 제6항까지, 별표 6의2는 2015년 7월 1일, 제7조의2제1항제5호가목은 2016년 7월 1일, 나목은 2017년 7월 1일, 다목은 2018년 7월 1일부터 시행한다.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.04.07				해당없음
보완요청 일자		2017.06.26. 2018.03.06.		2017.11.29.	해당없음
보완접수 일자		2018.01.30 2018.04.03.		2018.02.21.	해당없음
최종처리 일자	2018.06.05				해당없음

<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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4				5				6		7	8	비 고		
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다				라	가
제출자료																																			
4 새로운 투여 경로(기타)	○	△	△	△	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	△	△	X	△	X	△	○	X	○	△	○	X	○	○	주2	
5. 새로운 용법 용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	○	X	○	○		
제출여부	○	X	X	X	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	※ 제28조제2항에 따라 독성·약리 면제(미국의약품집에 수재되어 있음)																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 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

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 제품은 성선기능저하 남성에서의 테스토스테론 결핍 또는 부재로 인한 대체 요법제로 기존 투여경로(경구, 피부, 근육주사)와 다른 비강 적용 제품에 해당함
- 핵심임상시험을 통해 성선기능저하 남성에서 평균 테스토스테론 농도가 정상 범위 도달하는 비율이 BID군에서는 71%, TID 군에서는 76%로 관찰되었음
- 내약성은 전반적으로 양호하였으며, 투여부위(비강)와 관련한 이상반응을 제외하고 대부분의 이상반응이 기존의 테스토스테론에서 보고된 것과 의미있는 변화는 관찰되지 않았음.
- 비강과 관련한 약물이상반응은 콧물, 코피, 코불편감, 코건조감, 코막힘, 상기도 기침 등이었음
- 허가사항은 캐나다 라벨을 근거로 작성·신청하였으며, 효능효과를 포함한 허가사항을 일부 시정하여 시정회신
- 효능효과를 기존 재평가 완료한 국내 유사제품(겔외용제)가 유사하게 시정(테스토스테론의 결핍을 이 약 투여 전 임상적 증상과 실험실적 분석으로 확인이 되어야한다는 점을 강조)

신청 효능효과	시정 효능효과
내인성 테스토스테론의 부족 또는 결핍과 관련한 성인 남성 호르몬 대체요법	임상증상과 실험실 분석에 의해 테스토스테론 결핍이 확인된 남성 성선기능저하증에 대한 호르몬대치치료

- 용법용량의 경우 허가된 국외 2개 국가간 차이가 있음

미국	캐나다
시작용량: 1일 3회	시작용량: 1일 2회 투여
30일 후 테스토스테론 농도가 정상 초과할 경우 이 약 치료 중단. 정상 이하일 경우에도 이약을 중단하고 다른 치료법 고려	30일 후 테스토스테론 농도가 정상 이하일 경우 1일 3회로 증량 1일 3회 투여에도 불구하고 정상 농도 이하일 경우 이 약 중단하고 다른 치료법 고려

- 미국의 경우 ITT군에 대해서 모든 용량군을 합산한 경우와 BID 투여 군에서 정상 범위 반응자 비율 기준인 75%를 만족하지 않았고, 증량한 85명의 환자에서도 정상범위에 해당하는 비율이 63%로 관찰되어, TID 용량만 유효용량으로 결론 내린 것으로 판단됨
- 그럼에도 불구하고, BID로 정상 테스토스테론에 들지 않는 경우 TID로 증량 시 정상비율에 도달하는 환자 비율이 42%에서 63%로 증가하였고, 테스토스테론 대체 요법의 경우 테스토스테론의 정기적인 (이 약의 경우 30일) 모니터링을 통해 비정상 환자의 경우 증량할 수 있음. 아울러, 내약성 측면에서도 이 약과 관련성이 있는 약물이상반응이 TID에서 증가하는 양상이 보이므로 증량하는 용법이 타당한 것으로 판단됨
- 아울러, 기허가 겔제형(테스토겔1%)의 경우 임상반응에 따라 단계적으로 증량하여 투여하도록 용법용량에 기재
- 비임상시험 자료는 미제출(제28조제2항에 따라 독성·약리 면제(미국(의약품집에 수재)되어 있으며 캐나다에도 허가))
- 투여경로 다른 의약품의 경우 위해성관리계획 작성 대상이나, 2017.7.1.이전 신청하여 부칙에 따라 적용이 되지

없음

제7조의2(위해성관리계획의작성)

5. 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조에 따라 재심사 대상 의약품으로 지정되는 다음 각 목의 의약품

나. 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품

부칙 <2015-27호 2015.5.1.>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제7조의2제1항제1호부터 제4호까지, 같은조 제2항부터 제6항까지, 별표 6의2는 2015년 7월 1일, 제7조의2제1항제5호가목은 2016년 7월 1일, **나목은 2017년 7월 1일**, 다목은 2018년 7월 1일부터 시행한다.

[약어 및 정의]

- TBS-1: 테스토스테론 4.5% 함유된 비강 투여 제품
- T: Testosterone
- DHT: Dihydrotestosterone

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 나테스토나잘겔(테스토스테론)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 남성호르몬
- 신청 효능효과: 내인성 테스토스테론의 부족 또는 결핍과 관련한 성인 남성 호르몬 대체요법
- 약리작용 기전: 남성 호르몬인 테스토스테론이 부족하거나 결핍된 남성에 대체

1.2. 기원 및 개발경위

- 비강 점막은 투과성이 크고 투여가 용이하여 전신혈류로 빠르게 흡수되는 경로이며 다른 제제와 비교 시 ▲작용이 편리하고 ▲유효성분의 요구량이 적으며 ▲다른 가족구성원에게 약물의 노출이 되지 않는 장점이 있음
 - 경피 패취제의 단점: 적용부위 부작용유발
 - 겔제의 단점: 어린이, 여성에 노출될 수 있음
 - 주사제의 단점: 주사부위 통증, 테스토스테론 농도 변화가 급격하여 기분 변화가능성
- 비강 점막 시 신속한 농도 상승시키므로 투여 시간을 잘 조절하면 정상적인 남성에서 나타나는 오전농도증가와 생리적으로 유사하게 유도할 수 있음
- 캐나다(2016.5.), 미국(2014.5.)에 허가 완료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 안드로젠 결핍 진단

: 일정한(consistent)한 증상 및 징후를 갖고 있으며, 명백하게 낮은 혈청 테스토스테론 수치를 통해 진단. 다음 표의 임상적 특징을 갖는 환자에서 테스토스테론 수치를 측정하는 것을 권고. 테스토스테론은 아침의 총 테스토스테론 수치를 신뢰성 있는 방법(반복측정) 사용. 원발성(testicular), 이차성(pituitary-hypothalamic) hypogonadism(성선기능저하증)과 구별을 위하여 LH 및 FSH 수치를 측정

*이차성 성선기능저하증의 경우 성선기능저하 및 pituitary 기능이상 병인 확인이 필요(예. 혈청 프로락틴, 철포화, pituitary 기능 검사, sella turcica MRI)

• 테스토스테론 결핍 치료

- 목표: 이차적인 남성 특징 유도 및 유지, 성기능 향상, 삶의 질 개선, BMD 개선

- 제한 대상군:

1) 치료 시 전립선암 위험이 있는 지 여부 평가 필요(PSA 수치 4ng/mL(전립선암 위험인자 있을 경우 3ng/mL) 초과는 치료가 바람직하지 않음)

2) Hct 50% 이상, 치료되지 않음 수면무호흡장애 환자, 중증의 하부요로증상 환자(IPSS 19초과), 조절되지 않은 심부전환자

- 고려되는 약물

1) 근육주사: 75~100mg 테스토스테론 에난테이트 또는 테스토스테론 시피온산을 1주일 마다 투여, 또는 150~200mg을 격주로 투여

- 2) 패취: 5~10mg의 테스토스테론 패취를 피부(등, 허벅지, 상완)를 야간에 적용(국내 미허가)
- 3) 겔: 1% 겔 1~2g을 매일 드러나지 않는 피부(생식기 부위 제외)에 적용
- 4) 구강이식정: 30mg 테스토스테론을 12주마다 적용(국내 미허가)
- 5) 피하 이식주사: 3~6개월 주기
- 6) 기타: 경구/주사 테스토스테론 운데카논산 등

• 테스토스테론 결핍 치료 남성의 모니터링

- 1) 3~6개월 마다 그 후에는 년마다 치료 반응여부 및 이상반응 모니터링
- 2) 3~6개월 마다 테스토스테론 수치, Hct 모니터링
- 3) 골다공증이 있는 hypogonadism 환자는 BMD 1~2년 마다 측정

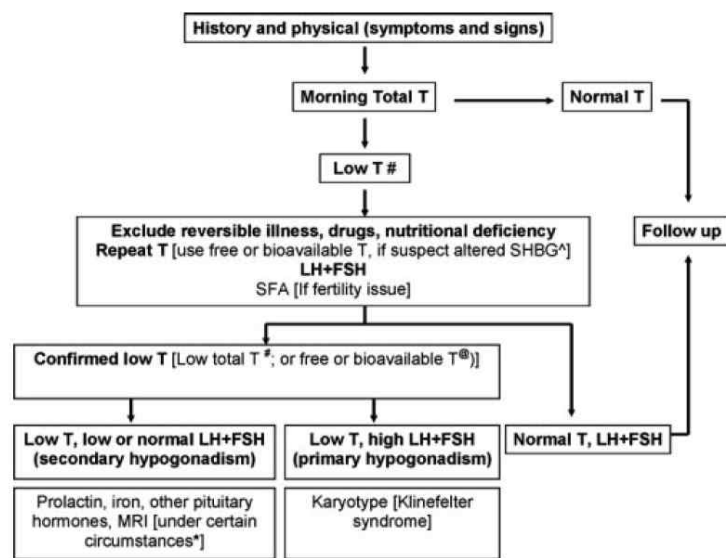


FIG. 1. An approach for the diagnostic evaluation of adult men suspected of having androgen deficiency. #, In some laboratories, the lower limit of the normal testosterone range in healthy young men is approximately 280–300 ng/dl (9.8–10.4 nmol/liter); however, this range may vary in different laboratories. Use the lower limit of the range established in your reference laboratory. @, In some reference laboratories, the lower limit of the normal free testosterone range in healthy young men is approximately 5–9 ng/dl (0.17–0.31 nmol/liter) using equilibrium dialysis or calculated from total testosterone and SHBG; however, this range may vary in different laboratories, depending on the specific equilibrium dialysis or calculated from total testosterone and SHBG assays and the reference population used. Use the lower limit of the range established in your reference laboratory. ^, Conditions in which SHBG levels may be altered are listed in Table 2. *, Perform pituitary imaging (MRI) to exclude pituitary and/or hypothalamic tumor or infiltrative disease if severe secondary hypogonadism (serum T < 150 ng/dl), panhypopituitarism, persistent hyperprolactinemia, or symptoms or signs of tumor mass effect, such as headache, visual impairment, or visual field defect are present. SFA, Seminal fluid analysis; T, testosterone; MRI, magnetic resonance imaging.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 테스토스테론 투여와 관련한 이상반응으로 적혈구 과다증, 여드름, 지성피부, 무증상성 전립선암, 전이성 전립선

암, 정자수 및 생식능 감소 알려져 있으며, 흔하지 않게 미약한 증거로 여성형 유방, 남성형 탈모, 유방암 위험증가, 수면무호흡증 악화 또는 유발이 보고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

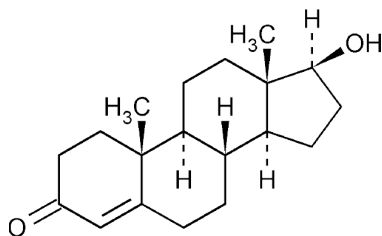
- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테스토스테론
- 일반명(INN) : Androst-4-en-3-one, 17-hydroxy- (17 β)-17 β -Hydroxyandrost- 4-en-3-one [58-22-0].
- 분자식 : C₁₉H₂₈O₂ MW 288.42
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (☐ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분	☐ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분		
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		
제제시험		

☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☒ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☒ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/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	배치	배치크기	측정시기 (month)	결과																																							
장기보존		25℃/60%RH	신청용기와 동일	3C6143 4L9938 4M991	실생산(480kg) 실생산(480kg) 실생산(480kg)	0, 3, 6, (9), 12, 18, 24, 36	-1배치(3C6143)에서 9개월 미수행하였으나, 그 이후 시점(12~36개월)에서 설정 기준 내 적합하였음. - 설정 기준 내 적합함. 시간에 따른 증감경향 없음(단, 점도 제외) <table><tr><th rowspan="2">mon</th><th colspan="3">점도 mPas</th></tr><tr><th>3C6143</th><th>4L9938</th><th>4M9941</th></tr><tr><td>0</td><td>11800</td><td>11680</td><td>10800</td></tr><tr><td>3</td><td>12860</td><td>12580</td><td>12740</td></tr><tr><td>6</td><td>13760</td><td>13420</td><td>12200</td></tr><tr><td>9</td><td>-</td><td>13680</td><td>13680</td></tr><tr><td>12</td><td>14360</td><td>15060</td><td>14760</td></tr><tr><td>18</td><td>14340</td><td>16960</td><td>15420</td></tr><tr><td>24</td><td>15160</td><td>16460</td><td>16280</td></tr><tr><td>36</td><td>17340</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	mon	점도 mPas			3C6143	4L9938	4M9941	0	11800	11680	10800	3	12860	12580	12740	6	13760	13420	12200	9	-	13680	13680	12	14360	15060	14760	18	14340	16960	15420	24	15160	16460	16280	36	17340	-	-
mon	점도 mPas																																													
	3C6143	4L9938	4M9941																																											
0	11800	11680	10800																																											
3	12860	12580	12740																																											
6	13760	13420	12200																																											
9	-	13680	13680																																											
12	14360	15060	14760																																											
18	14340	16960	15420																																											
24	15160	16460	16280																																											
36	17340	-	-																																											
가속		40℃/75%RH				0, 1, 2, 3, 6	-유의한 변화 없음. -설정 기준 내 적합함. 시간에 따른 증감경향 없음(단, 점도 제외) <table><tr><th rowspan="2">mon</th><th colspan="3">점도 mPas</th></tr><tr><th>3C6143</th><th>4L9938</th><th>4M9941</th></tr><tr><td>0</td><td>11800</td><td>11680</td><td>10800</td></tr><tr><td>1</td><td>13760</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2</td><td>15360</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>3</td><td>16200</td><td>16000</td><td>15520</td></tr><tr><td>6</td><td>19620</td><td>18180</td><td>18660</td></tr></table>	mon	점도 mPas			3C6143	4L9938	4M9941	0	11800	11680	10800	1	13760	-	-	2	15360	-	-	3	16200	16000	15520	6	19620	18180	18660												
mon	점도 mPas																																													
	3C6143	4L9938	4M9941																																											
0	11800	11680	10800																																											
1	13760	-	-																																											
2	15360	-	-																																											
3	16200	16000	15520																																											
6	19620	18180	18660																																											
가혹 시험	광	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m ²	투명용기 control (신청용기)	3B5950	pivotal batch	-	- 빛에서 안정함. - 함량, 단위분무당함량시험, 유연물질, 용출시험, 점도 변화 없음.																																							

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 실생산 3배치에 대한 안정성시험자료 중 2배치에 대하여 장기보존 24개월에 대한 자료까지만 수행되었으나 (2017.02 수행),
- 2배치의 pivotal batch의 안정성시험자료 등을 포함하여 고려 시 신청 사용기한인 제조일로부터 36개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제2항에 의거 개발국 이 외 사용국이 있으며, 3년 이내 발간된 의약품집에 수록되어 있어 독성 면제
- 국소독성 시험(랫트, 토끼, HET-CAM), 반복투여독성시험(토끼 3개월) 수행 시 전신독성이 관찰되지 않았고 내약성이 양호했다고 CTD에서 언급

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제2항에 의거 개발국 이 외 사용국이 있으며, 3년 이내 발간된 의약품집에 수록되어 있어 독성 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

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

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 품목과 관련되어 총 9건의 임상시험자료가 제출 (1상: 3편, 2상 4편, 3상 1편)

(1상) TBS-1-2011-01

공개, 무작위배정, 2군 교차투여, TBS-1 4.5% 11mg QD를 syringe 또는 다회 투여 dispenser를 비강 투여 시 건강인에서의 테스토스테론 약동학 비교

TBS-1A-2011-01

공개, 무작위배정, 4군 교차 단회 투여, TBS-1 4가지 종류(점성상이) 10mg QD를 비강 투여 시 건강남성에서의 테스토스테론 약동학 비교

TBS-1-2011-04

공개, 무작위배정, 3군 교차투여, TBS-1 4.5% 11mg TID를 비강 투여 시 계절성 알레르기성 비염환자에서의 테스토스테론 약동학 비교

(2상) TBS-1-2010-01

공개, 무작위배정, 3군 평행설계, TBS-1 4.5% 또는 4.0%을 10mg TID, 13.5mg BID, 11.25mg TID 비강 투여 시 원발성 또는 이차성 성선기능저하 환자에서의 안전성유효성 관찰

Nasobol-01-2009

공개, 무작위배정, 4군 교차설계, TBS-1 3.2% 8mg TID, 11.0mg BID, 14.0mg BID 비강 투여 및 또는 테스토스테론 패취 5mg QD를 원발성 또는 이차성 성선기능저하 환자에서의 안전성 및 테스토스테론 및 DHT 약동학 비교

MAT/05

공개, 무작위배정, 3군 평행설계, TBS-1 3.2% 7.6mg TID, 7.6mg BID 비강 투여 시 원발성 또는 이차성 성선기능저하 환자에서의 테스토스테론 약동학 비교

MAT/04

공개, 비무작위배정, 3군 교차설계, TBS-1 3.2% 7.6mg QD, 15.2mg QD, 22.8mg QD 비강 투여 시 원발성 또는 이차성 성선기능저하 환자에서의 테스토스테론 약동학 비교

(3상) TBS-1-2011-03

공개, 무작위배정, 평행설계, TBS-1 4.5%을 11mg BID 또는 11mg TID 비강 투여 시 원발성 또는 이차성 성선기능저하 환자에서의 안전성유효성 관찰

6.3. 생물약제학시험

- 초기의 TBS-1 임상시험에서는 비강 투여를 위해 1회용량 디스펜서나 프리필드 시린지를 사용. 이 후 3상 시험 (Study TBS-1-2011-03)을 포함한 최근의 3건의 임상시험에서는 시판용 제제와 동일한 다회용량 디스펜서를 사용
 - TBS-1-2011-01에서 시린지와 다회용량 정량 분무간의 테스토스테론의 약동학은 유사

검토의견: BE는 만족하지 못하였으나, Tmax가 앞당겨지는 것의 약동학은 유사하였으며, 3상임상시험에서 시판 제품(다회용량 정량 분무간)으로 수행

* 다회용량 디스펜서는 손가락으로 눌러 작동시키는 디스펜서로, 1회 작동시 비압력용기로부터 4.5% 비강용 겔 5.5 mg이 분무되며, 60회 분무 가능 (30일 투약량)

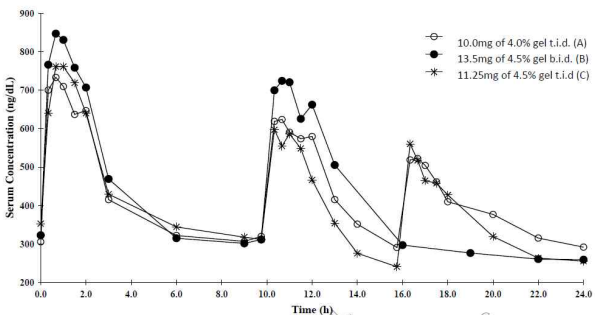
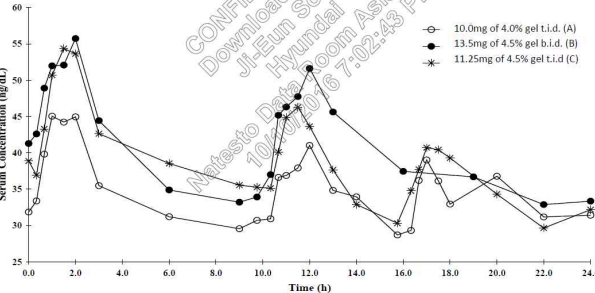
- 테스토스테론과 DHT 정량법
 - 내부표준인 중수소화 테스토스테론(d3)을 인간 혈청 200uL로부터 유기용매 추출 후 유기 산으로 유도체화한 후 전처리 후 LC/MS로 분석
 - 분석범위 테스토스테론 0.5~50ng/mL, DHT 0.1~10ng/mL

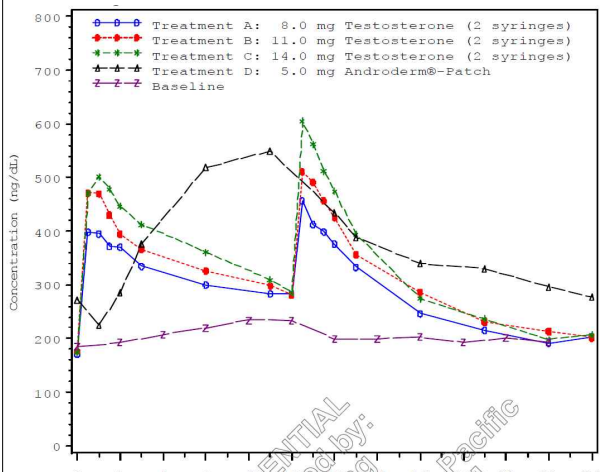
6.4. 임상약리시험

•1상 임상시험 요약표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과																																																																														
1상	TBS-1- 2011-01	공개, 무작위배 정, 교차설계	건강한 남성 (18~45세) 22명 (오전 테스 토스테론 농 도 100~300ng /dL)	Syringe: TBS-1 11mg QD (21:00) 다회용 정량분무기: TBS-1 11mg QD (21:00) 휴약기 최소 6일	단회	- 테스토스테론 약동학 <table><tr><th>Mean(SD) 기저치 보정</th><th>다회용 정량 분무기 (n=12)</th><th>Syringe (n=12)</th><th>GMR (90% CI)</th></tr><tr><td>AUC₀₋₁₂ (h*ng/dL)</td><td>2573.0 (1679.0)</td><td>2356.0 (900.9)</td><td>-0.2210~0.2 489</td></tr><tr><td>PMF (ng/dL)</td><td>0.7088 (0.5828)</td><td>0.2953 (0.1444)</td><td>0.3498~1.03 80</td></tr></table> *PMF: Peak concentrations, as calculated relative to the mean concentration *log(0.8) = -0.22314; log(1.25) = 0.22314 결론: 시판용(다회용 정량분무기)와 syringe간의 노출(AUC)는 유사하였으나, 일반적인 BE 기준을 만족하지는 않았음. 최고 농도의 경우 유의하게 다회용 정량 분무기가 높게 관찰되었으며 이는 혈액이 비강 부위에 정확한 위치에 따 른 것으로 예상하며, AUC는 유사하게 관찰되어 낮은 흡 수를 야기하지는 않음. 정량분무 시 Tmax 짧아지는 양상	Mean(SD) 기저치 보정	다회용 정량 분무기 (n=12)	Syringe (n=12)	GMR (90% CI)	AUC ₀₋₁₂ (h*ng/dL)	2573.0 (1679.0)	2356.0 (900.9)	-0.2210~0.2 489	PMF (ng/dL)	0.7088 (0.5828)	0.2953 (0.1444)	0.3498~1.03 80																																																																		
Mean(SD) 기저치 보정	다회용 정량 분무기 (n=12)	Syringe (n=12)	GMR (90% CI)																																																																																	
AUC ₀₋₁₂ (h*ng/dL)	2573.0 (1679.0)	2356.0 (900.9)	-0.2210~0.2 489																																																																																	
PMF (ng/dL)	0.7088 (0.5828)	0.2953 (0.1444)	0.3498~1.03 80																																																																																	
1상	TBS-1- 2011-04	공개, 무작위배 정, 교차	알레르기 비 염을 앓고 있는 건강 남성 (18~45세)	3가지 치료 상태 환 자에 각각 TBS-1 11mg TID(0700, 1300, 2100) A. 유증상 미치료 상태 B. 유증상 옥시메타 졸린 투여 상태 C. 무증상 상태 증상은 꽃가루에 노 출시켜 유도 다회용량 정량 분무 기 사용	단회	- 테스토스테론 약동학 <table><tr><th>Treatment conditions tested</th><th>Laboratory parameter</th><th>PK parameter*</th><th>Point estimate</th><th colspan="2">90%CI</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th>LL</th><th>UL</th></tr><tr><td rowspan="3">Asymptomatic vs. Symptomatic</td><td rowspan="3">Testosterone</td><td>AUC</td><td>2.6249</td><td>1.7570</td><td>3.9215</td></tr><tr><td>C_{avg}</td><td>2.8249</td><td>1.6961</td><td>4.7048</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2.1512</td><td>1.3035</td><td>3.5503</td></tr><tr><td rowspan="3">DHT</td><td rowspan="3">Testosterone</td><td>AUC</td><td>2.6406</td><td>1.7024</td><td>4.0959</td></tr><tr><td>C_{avg}</td><td>1.9728</td><td>1.3092</td><td>2.5789</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2.2928</td><td>1.7329</td><td>3.0337</td></tr><tr><td rowspan="3">Asymptomatic vs. symptomatic but treated</td><td rowspan="3">Testosterone</td><td>AUC</td><td>2.8620</td><td>1.8828</td><td>4.3504</td></tr><tr><td>C_{avg}</td><td>2.7897</td><td>1.6396</td><td>4.7464</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2.0331</td><td>1.2170</td><td>3.3964</td></tr><tr><td rowspan="3">DHT</td><td rowspan="3">Testosterone</td><td>AUC</td><td>2.6257</td><td>1.6765</td><td>4.1123</td></tr><tr><td>C_{avg}</td><td>2.6542</td><td>2.0351</td><td>3.4616</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2.8701</td><td>1.9619</td><td>3.3668</td></tr><tr><td rowspan="2">Symptomatic vs. symptomatic but treated</td><td rowspan="2">Testosterone</td><td>AUC</td><td>1.0903</td><td>0.6991</td><td>1.7005</td></tr><tr><td>DHT</td><td>0.9944</td><td>0.6339</td><td>1.5597</td></tr></table> 결론: 무증상 및 유증상 간의 BE 입증은 되지 않았고, 무증상 및 유증상(치료)간의 BE 또한 입증되지 않았음. 알레르기 비염 증상이 있을 경우 TBS-1의 비강 투여의 생체이용률 을 감소시킴. 다만, 증상이 있을 경우 옥사메타졸린의 투여 는 고변동으로 인하여 BE 입증은 실패하였으나, 점추정치 값이 1에 근접하여 영향은 없을 것으로 판단 검토의견: 보고서 상에 서는 증상유도를 위한 새벽에 챔버 입소가 스트레스 요인으로 작용하여 테스토스테론 기저치가 낮게 나온 것으로 원인으로 생각함	Treatment conditions tested	Laboratory parameter	PK parameter*	Point estimate	90%CI						LL	UL	Asymptomatic vs. Symptomatic	Testosterone	AUC	2.6249	1.7570	3.9215	C _{avg}	2.8249	1.6961	4.7048	C _{max}	2.1512	1.3035	3.5503	DHT	Testosterone	AUC	2.6406	1.7024	4.0959	C _{avg}	1.9728	1.3092	2.5789	C _{max}	2.2928	1.7329	3.0337	Asymptomatic vs. symptomatic but treated	Testosterone	AUC	2.8620	1.8828	4.3504	C _{avg}	2.7897	1.6396	4.7464	C _{max}	2.0331	1.2170	3.3964	DHT	Testosterone	AUC	2.6257	1.6765	4.1123	C _{avg}	2.6542	2.0351	3.4616	C _{max}	2.8701	1.9619	3.3668	Symptomatic vs. symptomatic but treated	Testosterone	AUC	1.0903	0.6991	1.7005	DHT	0.9944	0.6339	1.5597
Treatment conditions tested	Laboratory parameter	PK parameter*	Point estimate	90%CI																																																																																
				LL	UL																																																																															
Asymptomatic vs. Symptomatic	Testosterone	AUC	2.6249	1.7570	3.9215																																																																															
		C _{avg}	2.8249	1.6961	4.7048																																																																															
		C _{max}	2.1512	1.3035	3.5503																																																																															
DHT	Testosterone	AUC	2.6406	1.7024	4.0959																																																																															
		C _{avg}	1.9728	1.3092	2.5789																																																																															
		C _{max}	2.2928	1.7329	3.0337																																																																															
Asymptomatic vs. symptomatic but treated	Testosterone	AUC	2.8620	1.8828	4.3504																																																																															
		C _{avg}	2.7897	1.6396	4.7464																																																																															
		C _{max}	2.0331	1.2170	3.3964																																																																															
DHT	Testosterone	AUC	2.6257	1.6765	4.1123																																																																															
		C _{avg}	2.6542	2.0351	3.4616																																																																															
		C _{max}	2.8701	1.9619	3.3668																																																																															
Symptomatic vs. symptomatic but treated	Testosterone	AUC	1.0903	0.6991	1.7005																																																																															
		DHT	0.9944	0.6339	1.5597																																																																															
1상	TBS-1A -2011-01	공개, 4×4교차	18~45세 건강한 남성 15명	A: TBS-1 4.0% 10mg QD B: TBS-1A 4.0% 10mg QD C: TBS-1A 8.0% 10mg QD D: TBS-1A 4.0% 10mg QD (Viscous) 휴약기 최소 6일	단회	4가지 제제 모두 베이스라인 대비 테스토스테론의 농도가 증가 되었으며, 노출도(AUC ₀₋₁₂)는 제제간 유사하였음. PMF(Peak mean Fluctuation)의 경우 TBS-1A 4%, TBS-1A 8%, TBS-1A(viscous), TBS-1 4% 순으로 감소하였음 검토의견: 4가지 종류의 비강 적용 제제에 대한 약동학적 특성 관찰을 목적으로 수행. 시판 제형과 유사한 것은 A제형																																																																														

6.5. 유효성 및 안전성

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과																																
§ Efficacy : Hypogonadism																																						
2상	TBS-1- 2010-01	공개, 무작위배 정, 평행군	원발성 또는 속발성 성선 기능 저 하 중 남성(18~80 세) 22명 (오전 테스 토스테론 농 도 100~300ng /dL)	A: TBS-1 10mg TID (21:00, 07:00, 13:00)	7일	- 테스토스테론 약동학  <table><tr><th>Mean(SD)</th><th>10.0 mg TID (n=8)</th><th>13.5 mg BID (n=7)</th><th>11.25 mg TID (n=7)</th></tr><tr><td>AUC₀₋₂₄ (h*ng/dL)</td><td>9920.07 (3300.65)</td><td>9781.39 (3532.43)</td><td>9505.03 (2650.59)</td></tr><tr><td>C_{avg} (ng/dL)</td><td>413 (138)</td><td>408 (147)</td><td>396 (110)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/dL)</td><td>830 (188)</td><td>1050 (463)</td><td>883 (346)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/dL)</td><td>239 (77.6)</td><td>224 (98.6)</td><td>222 (57.1)</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} below the normal range</td><td>12.50%</td><td>14.29%</td><td>14.29%</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} within the normal range</td><td>87.50%</td><td>85.71%</td><td>85.71%</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} above the normal range</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Mean(SD)	10.0 mg TID (n=8)	13.5 mg BID (n=7)	11.25 mg TID (n=7)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/dL)	9920.07 (3300.65)	9781.39 (3532.43)	9505.03 (2650.59)	C _{avg} (ng/dL)	413 (138)	408 (147)	396 (110)	C _{max} (ng/dL)	830 (188)	1050 (463)	883 (346)	C _{min} (ng/dL)	239 (77.6)	224 (98.6)	222 (57.1)	Patients with C _{avg} below the normal range	12.50%	14.29%	14.29%	Patients with C _{avg} within the normal range	87.50%	85.71%	85.71%	Patients with C _{avg} above the normal range	0	0	0
				Mean(SD)		10.0 mg TID (n=8)	13.5 mg BID (n=7)	11.25 mg TID (n=7)																														
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/dL)	9920.07 (3300.65)	9781.39 (3532.43)	9505.03 (2650.59)																																			
C _{avg} (ng/dL)	413 (138)	408 (147)	396 (110)																																			
C _{max} (ng/dL)	830 (188)	1050 (463)	883 (346)																																			
C _{min} (ng/dL)	239 (77.6)	224 (98.6)	222 (57.1)																																			
Patients with C _{avg} below the normal range	12.50%	14.29%	14.29%																																			
Patients with C _{avg} within the normal range	87.50%	85.71%	85.71%																																			
Patients with C _{avg} above the normal range	0	0	0																																			
			C: TBS-1 11.25mg TID (21:00, 07:00, 13:00)		- DHT 약동학  <table><tr><th>Mean(SD)</th><th>10.0 mg TID (n=8)</th><th>13.5 mg BID (n=7)</th><th>11.25 mg TID (n=7)</th></tr><tr><td>AUC₀₋₂₄ (h*ng/dL)</td><td>818.95 (315.07)</td><td>946.89 (361.03)</td><td>909.68 (249.37)</td></tr><tr><td>C_{avg} (ng/dL)</td><td>34.1 (13.1)</td><td>39.5 (15.0)</td><td>37.9 (10.4)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/dL)</td><td>52.2 (18.1)</td><td>61.0 (22.5)</td><td>60.3 (18.6)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/dL)</td><td>25.3 (10.1)</td><td>27.8 (13.0)</td><td>26.6 (6.41)</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} below the normal range</td><td>37.50%</td><td>14.29%</td><td>14.29%</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} within the normal range</td><td>62.50%</td><td>85.71%</td><td>85.71%</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} above the normal range</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Mean(SD)	10.0 mg TID (n=8)	13.5 mg BID (n=7)	11.25 mg TID (n=7)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/dL)	818.95 (315.07)	946.89 (361.03)	909.68 (249.37)	C _{avg} (ng/dL)	34.1 (13.1)	39.5 (15.0)	37.9 (10.4)	C _{max} (ng/dL)	52.2 (18.1)	61.0 (22.5)	60.3 (18.6)	C _{min} (ng/dL)	25.3 (10.1)	27.8 (13.0)	26.6 (6.41)	Patients with C _{avg} below the normal range	37.50%	14.29%	14.29%	Patients with C _{avg} within the normal range	62.50%	85.71%	85.71%	Patients with C _{avg} above the normal range	0	0	0	
Mean(SD)	10.0 mg TID (n=8)	13.5 mg BID (n=7)	11.25 mg TID (n=7)																																			
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/dL)	818.95 (315.07)	946.89 (361.03)	909.68 (249.37)																																			
C _{avg} (ng/dL)	34.1 (13.1)	39.5 (15.0)	37.9 (10.4)																																			
C _{max} (ng/dL)	52.2 (18.1)	61.0 (22.5)	60.3 (18.6)																																			
C _{min} (ng/dL)	25.3 (10.1)	27.8 (13.0)	26.6 (6.41)																																			
Patients with C _{avg} below the normal range	37.50%	14.29%	14.29%																																			
Patients with C _{avg} within the normal range	62.50%	85.71%	85.71%																																			
Patients with C _{avg} above the normal range	0	0	0																																			

					결과: TBS-1 gel 비강 투여 후 1시간내 최고 테스토스테론 농도 도달. 세가지 투여 regimen 모두 86~88%의 환자가 정상 테스토스테론 농도 범위내에 들었으며, 1800ng/dL을 초과하는 환자는 없었음 안전성 평가 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 6명의 환자에서 8건의 이상반응 보고. 이중 약물관련성이 가능성이 있는 2건은 어지러움이었음. 투여 부위와 관련한 AE는 관찰되지 않았음																																								
2상	Nasobol -01-2009	공개, 무작위배정, 교차시험	원발성 또는 이차성 성선 기능 저하증 남성(18~80세) 56명 (오전 테스토스테론 농도 100~300ng/dL)	A: TBS-1 8mg BID (07:00, 21:00) B: TBS-1 11mg BID (07:00, 21:00) C: TBS-1 14mg BID (07:00, 21:00) D: 테스토스테론 경피 패취 5mg QD (21:00) 프리필드 시린지 제형 사용(3.2%)	7일  <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">TBS-1</th><th>Androderm® Patch</th></tr><tr><th></th><th>8.0 mg BID (n=56)</th><th>11.0 mg BID (n=56)</th><th>14.0 mg BID (n=54)</th><th>5.0 mg QD (n=54)</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC_{0-t} (h*ng/dL)</td><td>6890.34 (1834.11)</td><td>7599.00 (2134.38)</td><td>8066.59 (2418.18)</td><td>9230.85 (2471.35)</td></tr><tr><td>C_{avg} (ng/dL)</td><td>287.10 (76.42)</td><td>316.64 (88.93)</td><td>336.11 (100.76)</td><td>384.62 (102.97)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/dL)</td><td>557.6 (213.7)</td><td>643.9 (224.1)</td><td>736.8 (253.1)</td><td>621.4 (276.6)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/dL)</td><td>203.2 (151.4)</td><td>202.0 (102.2)</td><td>206.8 (96.3)</td><td>277.2 (120.6)</td></tr><tr><td>t_{max} (h)^a</td><td>10.50</td><td>10.00</td><td>10.50</td><td>9.00</td></tr><tr><td>Patients with C_{avg} within the normal range</td><td>36.5%</td><td>49.1%</td><td>51.9%</td><td>-</td></tr></tbody></table> 검토의견: 3용량 모두 정상범위 환자가 75% 이하로 관찰. 증량 시 선형성은 관찰되지 않았음 - 테스토스테론 약동학		TBS-1			Androderm® Patch		8.0 mg BID (n=56)	11.0 mg BID (n=56)	14.0 mg BID (n=54)	5.0 mg QD (n=54)	AUC _{0-t} (h*ng/dL)	6890.34 (1834.11)	7599.00 (2134.38)	8066.59 (2418.18)	9230.85 (2471.35)	C _{avg} (ng/dL)	287.10 (76.42)	316.64 (88.93)	336.11 (100.76)	384.62 (102.97)	C _{max} (ng/dL)	557.6 (213.7)	643.9 (224.1)	736.8 (253.1)	621.4 (276.6)	C _{min} (ng/dL)	203.2 (151.4)	202.0 (102.2)	206.8 (96.3)	277.2 (120.6)	t _{max} (h) ^a	10.50	10.00	10.50	9.00	Patients with C _{avg} within the normal range	36.5%	49.1%	51.9%	-
	TBS-1			Androderm® Patch																																									
	8.0 mg BID (n=56)	11.0 mg BID (n=56)	14.0 mg BID (n=54)	5.0 mg QD (n=54)																																									
AUC _{0-t} (h*ng/dL)	6890.34 (1834.11)	7599.00 (2134.38)	8066.59 (2418.18)	9230.85 (2471.35)																																									
C _{avg} (ng/dL)	287.10 (76.42)	316.64 (88.93)	336.11 (100.76)	384.62 (102.97)																																									
C _{max} (ng/dL)	557.6 (213.7)	643.9 (224.1)	736.8 (253.1)	621.4 (276.6)																																									
C _{min} (ng/dL)	203.2 (151.4)	202.0 (102.2)	206.8 (96.3)	277.2 (120.6)																																									
t _{max} (h) ^a	10.50	10.00	10.50	9.00																																									
Patients with C _{avg} within the normal range	36.5%	49.1%	51.9%	-																																									
2상	MAT/05	공개, 무작위배정, 평행군, 용량결정	원발성 또는 이차성 성선 기능 저하증 남성(18~60세) 21명 (오전 테스토스테론 농도 <300ng/dL)	A: TBS-1 7.6mg BID (08:00, 14:00) B: TBS-1 7.6mg BID (08:00, 20:00) C: TBS-1 7.6mg TID (08:00, 14:00, 20:00)	14일 <table><thead><tr><th>PK Parameter Mean (95% CI)</th><th>7.6 mg BID (n=7)</th><th>7.6 mg BID (n=7)</th><th>7.6 mg TID (n=7)</th></tr></thead><tbody><tr><td>AUC₀₋₂₄ (ng*h/dL)</td><td>7545 (5785, 9840)</td><td>7846 (5206, 11824)</td><td>11327 (7984, 16071)</td></tr><tr><td>C_{avg} (ng/dL)</td><td>314 (236, 419)</td><td>327 (210, 509)</td><td>472 (323, 689)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/dL)</td><td>102 (55, 189)</td><td>157 (98, 251)</td><td>220 (116, 419)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/dL)</td><td>859 (632, 1167)</td><td>854 (465, 1570)</td><td>1137 (895, 1444)</td></tr><tr><td>t_{1/2} (h)</td><td>14.29 (12.86)</td><td>8.74 (5.65)</td><td>11.92 (3.62)</td></tr></tbody></table> 결론: 가장 큰 노출도는 TID에서 관찰되었으며 세 치료군 모두 생리적 범위내에 존재함 안전성 평가 35건의 이상반응이 보고되었으며, 모두 시험약과 관련성은 낮을것으로 판단. 비강 부위에 대한 이상반응은 관찰되지 않았음	PK Parameter Mean (95% CI)	7.6 mg BID (n=7)	7.6 mg BID (n=7)	7.6 mg TID (n=7)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/dL)	7545 (5785, 9840)	7846 (5206, 11824)	11327 (7984, 16071)	C _{avg} (ng/dL)	314 (236, 419)	327 (210, 509)	472 (323, 689)	C _{min} (ng/dL)	102 (55, 189)	157 (98, 251)	220 (116, 419)	C _{max} (ng/dL)	859 (632, 1167)	854 (465, 1570)	1137 (895, 1444)	t _{1/2} (h)	14.29 (12.86)	8.74 (5.65)	11.92 (3.62)																
PK Parameter Mean (95% CI)	7.6 mg BID (n=7)	7.6 mg BID (n=7)	7.6 mg TID (n=7)																																										
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/dL)	7545 (5785, 9840)	7846 (5206, 11824)	11327 (7984, 16071)																																										
C _{avg} (ng/dL)	314 (236, 419)	327 (210, 509)	472 (323, 689)																																										
C _{min} (ng/dL)	102 (55, 189)	157 (98, 251)	220 (116, 419)																																										
C _{max} (ng/dL)	859 (632, 1167)	854 (465, 1570)	1137 (895, 1444)																																										
t _{1/2} (h)	14.29 (12.86)	8.74 (5.65)	11.92 (3.62)																																										

				3.2% Unit-dose 분무기 사용																												
2상	MAT/04	공개, 非무작위 배정, 순차적증량, 3기	원발성 또는 이차성 성선 기능 저하증 남성(18~60세) 8명 (오전 테스토스테론 농도 <300ng/dL)	A: TBS-1 7.6mg QD B: TBS-1 15.2mg QD C: TBS-1 22.8mg QD 모두 오전 투약 (7시~8시30분) 최소 3일의 휴약기간을 두고 A, B, C 순서대로 증량 3.2% Unit-dose 분무기 사용 (투여 횟수로 용량 조절)	14 일	- 테스토스테론 약동학 <table><tr><th>PK Parameter</th><th>7.6 mg QD (n=8)</th><th>15.2 mg QD (n=8)</th><th>22.8 mg QD (n=8)</th></tr><tr><td>AUC0-24 (ng*h/dL)</td><td>5591 (3442, 9081)</td><td>7563 (5479, 10440)</td><td>7462 (4963, 11220)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/dL)</td><td>739 (593, 921)</td><td>925 (672, 1273)</td><td>952 (695, 1305)</td></tr><tr><td>tmax (h)</td><td>1.02 (0.759)</td><td>1.40 (0.943)</td><td>1.02 (0.68)</td></tr><tr><td>tl/2 (h)</td><td>11.7 (7.18)</td><td>8.19 (5.03)</td><td>10.5 (5.43)</td></tr></table> 결론: 용량 비례성은 관찰되지 않았으며, 22.8mg 용량은 정상 상한치를 초과하지 않았음 안전성 평가 2건의 이상반응이 보고되었으며, 모두 시험약 투여 전에 발생하여 시험약과 관련이 없었음	PK Parameter	7.6 mg QD (n=8)	15.2 mg QD (n=8)	22.8 mg QD (n=8)	AUC0-24 (ng*h/dL)	5591 (3442, 9081)	7563 (5479, 10440)	7462 (4963, 11220)	Cmax (ng/dL)	739 (593, 921)	925 (672, 1273)	952 (695, 1305)	tmax (h)	1.02 (0.759)	1.40 (0.943)	1.02 (0.68)	tl/2 (h)	11.7 (7.18)	8.19 (5.03)	10.5 (5.43)						
PK Parameter	7.6 mg QD (n=8)	15.2 mg QD (n=8)	22.8 mg QD (n=8)																													
AUC0-24 (ng*h/dL)	5591 (3442, 9081)	7563 (5479, 10440)	7462 (4963, 11220)																													
Cmax (ng/dL)	739 (593, 921)	925 (672, 1273)	952 (695, 1305)																													
tmax (h)	1.02 (0.759)	1.40 (0.943)	1.02 (0.68)																													
tl/2 (h)	11.7 (7.18)	8.19 (5.03)	10.5 (5.43)																													
3상	TBS-1-2011-03	공개, 무작위배정, 평행설계	18~80세 성인 남성으로 오전 (0900) 혈중 총테스토스테론 농도가 <300ng/dL	A: TBS-1 11mg BID (2100, 0700) B: TBS-1 11mg TID (2100, 0700, 1300) A:B=3:1 비율로 배정 30일 시점에서 A군에 배정된 환자 중 T 수치의 Cavg<300ng/dL인 환자는 45일 시점에서 TID로 증량 4.5% 정량분무기 사용	90 일 후 1기 연장 (+90) 2기 연장 (+180)	1차 유효성 평가 90일 시점 24시간 평균 혈중 총테스토스테론 농도 (Cavg)가 정상범위(≥300 및 ≤1050 ng/dL)에 도달하는 비율이 75% 이상 여부(95% 신뢰구간 하한선 ≥65%) <table><tr><td>Serum Total Testosterone Cavg in Normal Range on Day 90</td><td>ITT Population (N = 273)</td></tr><tr><td>Combined TBS-1 TID (33.0 mg)</td><td>76%</td></tr><tr><td>N</td><td>151</td></tr><tr><td>TBS-1 BID (22.0 mg)</td><td>71%</td></tr><tr><td>N</td><td>122</td></tr></table> 2차 유효성 평가 1) 90일 시점 다음을 만족 ① 혈중 최고 총테스토스테론 농도 (Cmax)가 ≤1500 ng/dL인 비율이 85% 이상 ② ≥1800 및 ≤2500 ng/dL인 비율이 5% 미만 ③ >2500ng/dL 환자 없음 <table><tr><td></td><td>Target</td><td>ITT Population (N = 273) n (%)</td><td>PP Population (N = 237) n(%)</td></tr><tr><td>Cmax ≤ 1500 ng/dL</td><td>≥85%</td><td>242 (89%)</td><td>211(89%)</td></tr><tr><td>1800 ng/dL ≤ Cmax ≤ 2500ng/dL</td><td>≤5%</td><td>9 (3%)</td><td>7(3%)</td></tr><tr><td>Cmax > 2500 ng/dL</td><td>0</td><td>1 (0.4%)</td><td>0 (0%)</td></tr></table> 2) 시점별 테스토스테론, DHT, estradiol의 약동학 파라미터 3) PANAS(Positive & Affect Schedule) score 4) IIEF 5) BMD 6) 체성분(체중, LBM, FM, 체지방률)	Serum Total Testosterone Cavg in Normal Range on Day 90	ITT Population (N = 273)	Combined TBS-1 TID (33.0 mg)	76%	N	151	TBS-1 BID (22.0 mg)	71%	N	122		Target	ITT Population (N = 273) n (%)	PP Population (N = 237) n(%)	Cmax ≤ 1500 ng/dL	≥85%	242 (89%)	211(89%)	1800 ng/dL ≤ Cmax ≤ 2500ng/dL	≤5%	9 (3%)	7(3%)	Cmax > 2500 ng/dL	0	1 (0.4%)	0 (0%)
Serum Total Testosterone Cavg in Normal Range on Day 90	ITT Population (N = 273)																															
Combined TBS-1 TID (33.0 mg)	76%																															
N	151																															
TBS-1 BID (22.0 mg)	71%																															
N	122																															
	Target	ITT Population (N = 273) n (%)	PP Population (N = 237) n(%)																													
Cmax ≤ 1500 ng/dL	≥85%	242 (89%)	211(89%)																													
1800 ng/dL ≤ Cmax ≤ 2500ng/dL	≤5%	9 (3%)	7(3%)																													
Cmax > 2500 ng/dL	0	1 (0.4%)	0 (0%)																													

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 1차 유효성 평가

- 90일 시점 24시간 평균 혈중 총테스토스테론 농도 (C_{avg})가 정상범위(≥ 300 및 ≤ 1050 ng/dL)에 도달하는 비율이 75% 이상 여부(95% 신뢰구간 하한선 $\geq 65\%$)

*분석 시 PP, ITT 주분석군에 대해 모두 수행(계획서 상에서는 주분석군은 ITT)

Serum Total Testosterone C_{avg} in Normal Range on Day 90	ITT Population (N = 273)
Combined TBS-1 TID* (33.0 mg)	76%
N'	114/151
TBS-1 BID (22.0 mg)	71%
N'	86/122

*Combined TBS-1 TID: 30일 시점에서 BID에서 TID로 전환 환자와 무작위 배정 시점에서부터 TID를 환자를 합산

검토의견: ITT군에 대해서 모든 용량군을 합산한 경우와 BID 투여 군에서 정상 범위 반응자 비율 기준인 75%를 만족하지 않았으나, ITT TID군 및 PP군은 모든 용량군이 정상 범위 기준을 만족

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(TBS-1-2011-03)에서 성선기능저하 환자에서 TBS를 비강으로 BID (22mg) 또는 TID (33mg)로 투여 시 (일부 환자의 경우 30일 시점에서 BID→TID 증량) 정상 범위의 혈청 테스토스테론에 들어오는 환자의 비율이 TID 투여 군은 ITT, PP군 모두 75% 기준 모두 만족
 - BID 군은 PP 군은 만족하였으나 ITT 군은 71%로 만족하지 않았음(95% 신뢰구간 하한 또한 62%로 65% 기준 만족하지 않았음)
 - BID에서 TID로 증량한 환자들(BID/TID군, 86명)에서, 1일 11.0mg을 추가투여로 정상 범위에 속하는 환자의 백분율이 30일 42.4%→ 90일 63.4%로 관찰 (C_{avg} 301.29→358.28ng/dL)
- 테스토스테론의 노출 증가 우려에 따른 2차 유효성 평가 변수의 경우 90일 시점 C_{max} 가 대부분(85%이상) 1500ng/dL 미만으로 관찰되었고, 1800~2500ng/dL 인 환자 비율 또한 5% 미만으로 관찰되었음. 다만, ITT 군의 BID 투여 환자 1명이 C_{max} 값이 2500 ng/dL을 상회하였으며(3570 ng/dL) 이는 투여기간 동안 복용한 피나스테라이드에 의한 것으로 예상하였으며, 낮은 DHT/T ratio(0.06)로 설명

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 안전성 평가

- 90일 투약기간동안의 평균 투여기간은 86.1일이었으며, 연장 1기, 연장 2기의 투여기간은 각각 평균 175.7, 346일로 나타남
- 전기간 동안 BID 군(142명)에서 90건(63.4%), TID(증량 포함 164명) 군에서 105건(64%)의 투여 후 이상반응(TEAE)이 보고 되었음

- 전기간 동안 대부분 경증~중등증에 해당하였으며, 1건(TID)의 중증 이상반응이 보고되었음
- 전기간 동안 중대한 이상사례는 8명(BID 3명, TID 5명)보고되었고, 모두 시험약과는 관련이 없는 것으로 판단하였음(협심증, 골반 골절, 낙상 및 인대파열, 급성 관상동맥증후군, 구토, 역류성 식도질환, 교통사고, 복부종괴)
- 전기간 동안 이상사례로 인한 시험중단은 9명(BID 3명, TID 6명)이었으며, 이 중 시험약과 관련이 있다고 판단한 레는 7명이었음(BID 3명, TID 4명)
 - ; 코볼편감/후각착오/코병변, 우울감/두통, 과민반응, PSA 증가, 교통사고, 복부통증, 미각이상/이상후각, PSA 증가, 점상 출혈
- 전기간 동안 사망사례는 TID 군에서 1명 보고되었음(교통사고로 인한 장기 손상)
- 전기간 동안 2.0% 이상 보고된 투여 후 이상사례(TEAE)는 다음표와 같았다.

Table 49. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (≥2% of Subjects in Any Treatment Group) by System Organ Class and Preferred Term – Safety Population – All Periods

System Organ Class Preferred Term	TBS-1 BID (N=142) n (%)	Combined TBS-1 TID (N=164) n (%)	Total (N=306) n (%)
Subjects with any TEAE	90 (63.4)	105 (64.0)	195 (63.7)
Gastrointestinal disorders	8 (5.6)	17 (10.4)	25 (8.2)
Nausea	1 (0.7)	5 (3.0)	6 (2.0)
Vomiting	3 (2.1)	2 (1.2)	5 (1.6)
General disorders and administration site conditions	3 (2.1)	13 (7.9)	16 (5.2)
Pyrexia	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (1.3)
Infections and infestations	33 (23.2)	44 (26.8)	77 (25.2)
Nasopharyngitis	9 (6.3)	16 (9.8)	25 (8.2)
Upper respiratory tract infection	6 (4.2)	7 (4.3)	13 (4.2)
Bronchitis	3 (2.1)	5 (3.0)	8 (2.6)
Tooth abscess	0 (0.0)	4 (2.4)	4 (1.3)

Injury, poisoning and procedural complications	10 (7.0)	16 (9.8)	26 (8.5)
Excoriation	3 (2.1)	2 (1.2)	5 (1.6)
Investigations	8 (5.6)	29 (17.7)	37 (12.1)
PSA increased	0 (0.0)	40 (6.1)	10 (3.3)
Blood CPK increased	2 (1.4)	4 (2.4)	6 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (12.0)	21 (12.8)	38 (12.4)
Back pain	4 (2.8)	5 (3.0)	9 (2.9)
Pain in extremity	3 (2.1)	5 (3.0)	8 (2.6)
Arthralgia	3 (2.1)	4 (2.4)	7 (2.3)
Nervous system disorders	16 (11.3)	25 (15.2)	41 (13.4)
Parosmia	7 (4.9)	9 (5.5)	16 (5.2)
Headache	4 (2.8)	6 (3.7)	10 (3.3)
Dysgeusia	2 (1.4)	5 (3.0)	7 (2.3)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	39 (27.5)	55 (33.5)	94 (30.7)
Rhinorrhoea	10 (7.0)	14 (8.5)	24 (7.8)
Epistaxis	9 (6.3)	11 (6.7)	20 (6.5)
Nasal discomfort	10 (7.0)	8 (4.9)	18 (5.9)
Nasal dryness	7 (4.9)	6 (3.7)	13 (4.2)
Nasal congestion	5 (3.5)	7 (4.3)	12 (3.9)
Nasal mucosal disorder	6 (4.2)	1 (0.6)	7 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (9.9)	17 (10.4)	31 (10.1)
Scab	8 (5.6)	8 (4.9)	16 (5.2)

- 알레르기 비염과 관련하여 59명의 환자가 알레르기 비염, 계절성알레르기, 건초열을 알고 있었으며 이 중 알레르기 증상이 악화된 환자는 3명(5.1%)로 관찰되었고, 이중 19명(32.2%) 환자가 코와 관련한 이상반응을 호소(후각착오, 코피, 코불편감, 코막힘, 콧물 순으로 관찰)
- PSA 수치 증가와 관련하여 TID 군에서만 10명(3.3%) 가 관찰되었으며, 8례는 시험약과 관련있는 것으로 평가. 이 중 정상 범위(0.01~4ng/mL) 상한치를 초과한 사례는 5건이었으며 2례는 시험자의 판단에 따라 투여를 중지하였으며, 2례 모두 투여 중지 후 정상 수치로 평균 60일내에 회복
- 직장수지검사 상 전립선 크기 증가는 2명이 (BID) 관찰되었고, 2명 모두 PSA 변화는 동반하지 않았음. 치료 중단 없이 시험약을 투약하였으며 시험약과 관련있는 것으로 평가
- 실험실적검사에서 Hct, 간수치를 비롯하여 임상적으로 유의한 이상 수치 변화는 관찰되지 않았음
- 시험약과 관련있는 약물이상반응은 다음과 같다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 제품은 성선기능저하 남성에서의 테스토스테론 결핍 또는 부제로 인한 대체 요법제로 기존 투여경로(경구, 피부, 근육주사)와 다른 비강 적용 제품에 해당함
- 핵심임상시험을 통해 성선기능저하 남성에서 평균 테스토스테론 농도가 정상 범위 도달하는 비율이 BID군에서는 71%, TID 군에서는 76%로 관찰되었음
- 내약성은 전반적으로 양호하였으며, 투여부위(비강)와 관련한 이상반응을 제외하고 대부분의 이상반응이 기존의 테스토스테론에서 보고된 것과 의미있는 변화는 관찰되지 않았음.
- 비강과 관련한 약물이상반응은 콧물, 코피, 코불편감, 코건조감, 코막힘, 상기도 기침 등이었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 캐나다(2016.5.), 미국(2014.5.)에 허가 완료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 토스트렉스겔2%, 약세롱외용액2%와의 비교자료 제출

