의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025-03-31	**접수번호**	20250037236(10/40mg) 20250037190(10/20mg)
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		옵신비정10/40밀리그램(마시텐탄,타다라필) 옵신비정10/20밀리그램(마시텐탄,타다라필)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**		마시텐탄([redacted]), 타다라필([redacted])(업체 요청에 의해 비공개)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(필름코팅정) (10/40mg) 1정(423.3밀리그램) 중 마시텐탄(미분화) 10.00mg, 타다라필 40.00mg (10/20mg) 1정(247.2밀리그램) 중 마시텐탄(미분화) 10.00mg, 타다라필 20.00mg		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025-07-24		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2024.03.22.), 유럽(2024.09.27.), 일본(2024.09.24.) 등		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이찬미 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	**GMP 담당자**	이혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 마시텐탄과 타다라필의 복합제로써 WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료에 사용된다.

○ 용법·용량

18세 이상의 성인에서 이 약의 권장 용량은 10/40mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여할 수 있다. 이 약은 물과 함께 투여하며, 씹거나 자르거나 분쇄하여 투여해서는 안 된다. - 폐동맥고혈압 약물치료 경험이 없는 환자 또는 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 단독요법에서 전환하는 환자의 경우: 이 약의 권장 시작 용량은 10/20mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/20 mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여할 수 있다. 일주일 동안 투여 후 내약성이 있으면 증량하여 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여한다. - 포스포디에스터라제 5억제제(PDE5i) 단독요법에서 전환하는 환자의 경우: 이 약의 권장 용량은 10/40mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구투여 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 배태자 독성: 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 선천적 결함을 일으킬 수 있으므로 임부에게 투여해서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료 중, 치료 중단 이후 1개월까지 임신이 배제되어야 한다. 따라서 치료 중 및 치료 후 1개월 동안 신뢰할 만한 피임법을 사용하여 임신을 예방해야 하며, 이 약 치료 중에는 매달 임신검사를 실시해야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약 및 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 임부 또는 신뢰할 만한 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부 3) 중증의 간장애 환자(간경화 유무와 무관) 4) 간아미노전이효소(AST 및/또는 ALT)의 베이스라인 수치가 정상상한치의 3배를 초과한 환자 5) 다음의 심혈관계 질환자 •최근 90일 이내 심근경색이 있었던 환자

•중증 저혈압 환자(<90/50 mmHg)

6) 유기 질산염(organic nitrate) 제제를 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자. 타다라필이 질산염의 혈압저하 작용을 증가시킨다.
7) 리오시구앗과 같은 구아닐산 고리화효소 자극제(Guanylate cyclase stimulator)와 병용 투여. 혈압저하 효과의 증가가 나타났다.
8) 이전의 PDE5 억제제 복용 여부와 관계없이 비동맥 전방허혈성 시신경 병증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance) Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자(5. 일반적 주의 1) 및 7) 참조)
2) 신장애 환자(5. 일반적 주의 6) 참조)
3) 빈혈 환자 (5. 일반적 주의 2) 참조)
4) 음경이 해부학적으로 기형인 환자(각형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 페이로니병(Peyronie's disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)(5. 일반적 주의 8) 참조)
5) 심혈관계 질환자(임상적으로 유의한 대동맥 및 승모판 질환 환자, 심장 주위 수축 환자, 제한성 또는 울혈성 심근병증 환자, 유의한 좌심실 기능장애 환자, 생명에 위협적인 부정맥 환자, 증상성 관상동맥질환 환자, 조절되지 않는(uncontrolled) 고혈압 환자). 이러한 심혈관계 상태의 환자에 대한 임상자료가 없다. (5. 일반적 주의 11)참조).

4. 이상반응

1)임상시험에서의 경험

임상시험은 다양한 조건에서 시행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발현율과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 임상현장에서 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 활성-대조군, 3상 임상 시험(A DUE) 및 공개-라벨 연장 시험 자료에 기초한다. 시험의 이중눈가림 구간에서 총 107명의 환자가 이 약 10/40 mg으로, 35명은 마시텐탄 10 mg 단일제로, 44명은 타다라필 40 mg 단일제로 치료받았다. 이중눈가림 구간에서 이 약의 노출 기간은 16주였다.

이중눈가림 시험 자료에서 매우 흔하게 발생한 이상반응(이 약 치료 환자의 ≥10%에서 발생)은 부종/체액 저류(21%), 빈혈(19%) 및 두통/편두통(18%)이었다.

시험의 이중눈가림 구간에서 이 약을 투여받은 환자 중 이상반응으로 인한 치료 중단 비율은 8%였다. 이 시험의 이중눈가림 구간에서 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 빈혈과 헤모글로빈 감소(2%, 그룹화), 말초 부종 및 말초 종창 (2%, 그룹화)이었다.

표1은 A DUE 시험의 16주 이중눈가림 구간에서 발생한 이상반응을 나타내었다.

▪ 표1: A DUE 16주 이중눈가림 구간에서 이 약으로 치료받은 환자 중 3% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약 N=107 %	마시텐탄 N=35 %	타다라필 N=44 %

부종/체액 저류[1)]	21	14	16
빈혈[2)]	19	3	2
두통[3)]	18	17	14
복통[4)]	7	3	14
저혈압	7	0	0
근육통	6	0	5
비인두염[5)]	6	3	0
오심	6	0	7
자궁 출혈 증가[6)]	5	0	0
등허리 통증	5	3	9
홍조[7)]	4	6	0
구토	4	0	5
두근거림	4	3	5
사지통증	3	0	7
비출혈	3	0	0

*표1의 이상반응은 다음의 대표 용어(preferred terms, PT)를 그룹화한 용어이다.
1)부종/체액 저류: 말초 부종, 말초 종창, 전신부종, 종창, 체액 저류, 골수부종, 관절종창
2)빈혈: 빈혈, 철결핍성 빈혈, 만성 질환에 의한 빈혈, 헤모글로빈 감소, 정상색소 빈혈, 범혈구 감소증
3)두통: 두통, 편두통
4)복통: 소화불량, 복부불편감, 복통
5)비인두염: 코막힘, 비인두염, 상기도 감염
6)자궁출혈 증가: 과다 월경 출혈, 월경 사이 출혈, 질출혈
7)홍조: 홍조, 열감홍조
185명의 환자가 시험의 이중눈가림 또는 공개-라벨 구간에서 이 약을 투여받았다. 이중눈가림/공개-라벨 연장 기간 동안 이 약 노출기간의 중앙값은 59.9주, 평균은 63.2주였다. 이중눈가림/공개-라벨 기간 통합 시험자료에서 나타난 이상반응은 이중눈가림 기간 동안 관찰된 것과 유사하였다.
아래의 이상반응은 이 약의 개별성분에 대한 임상시험에서 보고되었지만, A DUE 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자에서는 3% 미만으로 관찰되었다. :
■ 마시텐탄: 기관지염, 인두염, 아미노전이효소 증가, 인플루엔자, 요로 감염
■ 타다라필: 하기도 감염, 지속발기, 위식도 역류 질환, 시야 흐림, 이명, 얼굴 종창, 흉통
2) 시판 후 사용경험
▪ 마시텐탄
(1) 국외
각종 면역계 장애: 과민반응(혈관부종, 소양증, 발진)
각종 혈관 장애: 홍조
호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 코 막힘
전신 장애 및 투여 부위 병태: 부종/체액 저류
생식계 및 유방 장애: 자궁 출혈 증가*
*) 과다 월경 출혈, 이상 자궁 출혈, 월경 사이 출혈, 자궁/질 출혈, 빈발성 월경, 월경 불규칙의 대표 용어(Preferred term, PT)가 포함됨.
(2) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 467명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.97%(182/467명, 431건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.86%(4/467명, 4건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 5.78%(27/467명, 35건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 흉막 삼출, 폐동맥 고혈압, 간질성 폐 질환	호흡 곤란, 흉막 삼출, 비출혈, 폐동맥 고혈압, 간질성 폐질환, 가래 증가, 기침, 안정 시 호흡곤란
	각종 위장관 장애	-	소화 불량, 설사, 치통
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	효과 없는 약물, 통증
	각종 신경계 장애	-	어지러움, 실신
	각종 혈관 장애	-	정맥류 정맥, 청색증
	근골격 및 결합 조직 장애	-	근육통
	임상 검사	-	INR 증가
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
	귀 및 미로 장애	-	이통

▪ 타다라필: 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중 그리고 빈맥을 포함한 심혈관계 및 뇌혈관계 이상반응; 발작, 일시적 기억상실증을 포함한 신경계 이상반응; 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군 및 탈락 피부염을 포함한 과민반응; 시야 결손, 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증(NAION), 망막 혈관 폐색, 돌발성 난청, 지속발기증

5. 일반적 주의

1) 간기능

간 아미노전이효소(AST, ALT)의 상승은 폐고혈압 및 엔도텔린 수용체 길항제(Endothelin Receptor Antagonist, ERA)와 연관되어 나타났다. 마시텐탄의 페동맥고혈압 환자를 대상으로 한 장기간의 위약대조 임상시험 결과, 마시텐탄 10mg 투여군 3.3%, 위약군 1.6%가 간 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 이 약은 간경화를 동반하거나 동반하지 않은 중증 간장애 환자(Child Pugh Class C) 또는 아미노전이효소가 정상 상한치의 3배 초과하여 상승한 환자에게 투여하지 않는다. 이 약 투여 전에 간효소 검사를 실시해야 하며, 치료기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 간효소(ALT, AST) 검사를 실시해야 한다.

만약 원인을 알 수 없는, 임상적으로 관련된 아미노전이효소의 상승이 일어나거나, 정상 상한치의 2배를 초과하는 빌리루빈 수치 상승을 동반하여 아미노전이효소가 상승하거나, 간 손상의 임상 증상(예, 황달, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증, 피로, 식욕부진, 짙은 뇨, 발열, 가려움)을 동반하여 아미노전이효소가 상승하는 경우, 이 약의 치료를 중단해야 한다. 간 손상의 임상 증상을 경험하지 않은 환자에서 간 효소 수치가 정상으로 돌아오는 경우, 이 약의 재투여를 고려할 수 있다.

2) 헤모글로빈 농도

다른 엔도텔린 수용체 길항제와 마찬가지로 마시텐탄의 치료는 헤모글로빈 농도의 감소와 관련 있다. 위약 대조 시험에서 마시텐탄과 관련 있는 헤모글로빈 농도의 감소가 초기에 발생하였고, 투여 4~12주 후에 안정화되어 장기치료 동안 그 수치는 유지되었다. 수혈이 필요한 빈혈이 마시텐탄 및 다른 엔도텔린 수용체 길항제에서 보고되었다. 중증의 빈혈환자는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약 투여 전에 헤모글로빈 농도 측정을 실시해야 하며, 치료기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 헤모글로빈 농도 측정이 권장된다.

3) 폐정맥 폐색증
폐동맥고혈압 환자에게 이 약 투여 시, 폐부종의 징후가 발생하면 폐정맥 폐쇄성질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄성질환 환자에게 혈관이완제(주로 프로스타사이클린) 투여 시 폐부종이 보고되었다.
정맥 폐색증 환자 대상의 이 약 투여 시의 임상자료가 없으므로, 이러한 환자에게 투여는 권장되지 않는다. 만약, 투여 중 폐정맥 폐색증이 확인되면, 이 약 투여를 중단을 고려한다.
4) 시야
중심 장액성 맥락 망막 병증(CSCR)을 포함한 시야 결손 및 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증(NAION) 증례가 타다라필 및 기타 PDE5 억제제 복용과 관련하여 보고되었다. 대부분의 증례에서 중심 장액성 맥락 망막 병증(CSCR)은 타다라필 치료를 중단한 후 자연스럽게 해결되었다. NAION과 관련된 관찰 자료 분석은 타다라필 또는 다른 PDE5 억제제에 대한 노출 후 발기부전 남성에게 급성 NAION 위험이 증가함을 시사한다. 이는 타다라필에 노출된 모든 환자와 관련이 있을 수 있으므로 환자에게 급성 시야 결손, 시력 장애 및/또는 시각 왜곡이 나타나는 경우 이 약 복용을 중단하고 즉시 의사와 상의해야 함을 알려주어야 한다. 색소성 망막염을 포함하여 알려진 유전성 퇴행성 망막 장애가 있는 환자는 임상 시험에 포함되지 않았고 이러한 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
5) 청력 감소 또는 급성 청력 소실
급성 청력 소실(이명과 현기증이 동반될 수 있음)의 증례가 타다라필 사용 후 보고되었다. 일부 증례에 다른 위험 요인들이 존재했지만(연령, 당뇨, 고혈압, 난청 병력 및 관련 결합조직 질환 등) 환자에게 갑작스러운 청력감소나 청력 소실이 나타나는 경우 즉각적으로 의료 조치를 요청해야 함을 알려주어야 한다.
6) 신장애 환자
신장애 환자에서 이 약 투여 중 저혈압 및 빈혈을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 그러므로, 혈압 및 혈색소 모니터링을 고려해야 한다.
중증 신장애 환자 및 투석 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.
7) 간장애 환자
이 약은 MELD(Model for End-Stage Liver Disease score) ≧19 로 정의되는 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다.
이 약은 중증 간장애 환자 및 간아미노전이 효소가 임상적을 유의미하게 상승한 환자(베이스라인 수치가 정상상한치의 3배 초과)에게 투여를 시작하지 않는다.
8) 지속발기증 및 음경의 해부학적 기형
PDE5 억제제로 치료받는 남성에게서 지속발기증이 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구할 것을 환자에게 알려야 한다. 지속발기증이 즉시 치료되지 않으면 음경 조직 손상과 성행위 능력의 영구적 상실이 초래될 수 있다.
음경이 해부학적으로 기형인 환자(각형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 페이로니병(Peyronies disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 이 약을 신중히 투여하여야 한다.
9) CYP3A4 유도제 또는 억제제와 병용
강력한 CYP3A4 유도제(예; 리팜피신)를 장기 복용중인 환자의 경우 이 약의 병용 투여를 피해야 한다.
강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸 또는 리토나비르)를 투여 중인 환자의 경우 이 약의 병용 투여를 피해야 한다.
중등도의 CYP3A4와 CYP2C9 이중 억제제(예: 플로코나졸, 아미오다론)와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.
10) 다른 PDE5 억제제와의 병용 투여

타다라필과 다른 PDE5 억제제 또는 다른 발기부전 치료제 병용의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 환자에게 이러한 의약품과 이 약을 함께 복용하지 않도록 알려주어야 한다.

11) 심혈관계 질환

다음의 심혈관계 상태에 대한 임상 자료가 없으므로, 이러한 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

- 임상적으로 유의한 대동맥 및 승모판 질환 환자
- 심장 주위 수축 환자
- 제한성 또는 울혈성 심근병증 환자
- 유의한 좌심실 기능장애 환자
- 생명에 위협적인 부정맥 환자
- 증상성 관상동맥질환 환자
- 조절되지 않는(uncontrolled) 고혈압 환자

타다라필은 일시적 혈압 감소를 초래할 수 있는 전신 혈관확장 특성을 갖고 있다. 중증 좌심실유출로폐쇄, 체액고갈, 자율신경저혈압 같은 특정 기저질환자 또는 안정시 저혈압 환자가 이러한 혈관확장 효과에 의해 악영향을 받을 수 있는지를 신중하게 고려해야 한다.

알파1 차단제를 복용하는 환자의 경우 타다라필 병용 투여는 일부 환자에게 증상성 저혈압을 초래할 수도 있다. 그러므로 이 약과 독사조신의 병용 투여는 권장되지 않는다.

A DUE 시험의 이중눈가림 구간에 심부전 사건(n=4)은 폐동맥고혈압 약물 치료 경험이 없는 65세 이상 환자에서 이 약의 치료 개시 1개월 이내에 보고되었다. 4건 중 2건은 치료 중 해결되었고, 다른 2건은 다른 이상사례(새로 진단된 폐정맥폐쇄증(시험프로토콜에 따라 제외) 및 빈혈)로 인해 치료 중단하였다.

12) 체액 저류

이 약 투여를 시작한 후 체액 저류의 징후를 모니터링해야 한다. 임상적으로 유의미한 체액 저류가 발생하면 원인을 파악하고(예: 이 약의 투여 또는 기저 심부전), 이 약 투여 중단의 필요성을 확인하기 위한 평가를 실시한다.

말초 부종과 체액 저류는 폐동맥고혈압에서 알려진 임상적 결과이자, 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및 심부전(이 약을 복용한 환자에서 보고)에서 알려진 영향이다. 이 약의 임상시험에서 말초 부종/체액 저류 발생률은 활성 대조군 및 이중 맹검/공개 라벨군에서 각각 20.6% 및 17.3%였다. 마시텐탄의 위약 대조 연구에서 부종 발생률은 마시텐탄 10 mg군에서 21.9%, 위약군에서 20.5%였다.

기저 좌심실 기능 이상이 있는 환자는 ERA 치료 시작 후 심각한 체액 저류 발생 위험이 특히 높을 수 있다. 좌심실 기능 이상으로 인한 폐고혈압 환자에 대한 마시텐탄 소규모 연구에서 위약군에 비해 마시텐탄군에서 심각한 체액 저류를 더 많이 경험했으며, 심부전 악화로 인한 입원 환자 수가 더 많았다. 마시텐탄 치료를 시작한 지 몇 주 이내에 발생한 부종 및 체액 저류의 사례가 시판 후 보고되었으며, 일부는 이뇨제를 통한 중재나 비대상성 심부전으로 인한 입원이 필요했다.

13) 운전 및 기계조작능력에 미치는 영향

이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 환자의 임상상태나 이상반응(두통 및 저혈압 등)이 운전 또는 기계조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 운전이나 기계조작 전에 본인이 이 약에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 한다.

6. 상호작용

이 약으로 실시한 약물상호작용 임상연구는 없다. 마시텐탄과 타다라필의 알려진 특성에 기초하여 이 약의 이러한 개별 성분 간의 약동학적 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약은 마시텐탄과 타다라필을 포함하므로 각 성분과 관련된 상호작용을 고려해야 한다. 개별 성분

자료는 각각의 허가사항을 참조하도록 한다.

마시텐탄

1) 생체외 시험

① 마시텐탄은 주로 CYP3A4에 의해 대사되어 활성대사체를 형성하며, 소량의 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19가 이에 기여한다.

② 마시텐탄과 활성 대사체는 CYP 효소에 대한 억제나 유도 효과가 없다.

③ 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄 및 그 활성대사체는 다중 약물 저항 단백질(P-gp, MDR-1)이나 다중약물 및 독소 압출 수송체(MATE1 및 MATE2-K) 등의 억제제가 아니다. 마시텐탄은 P-gp, MDR-1의 기질이 아니다. 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP1B1과 OATP1B3)의 억제제나 기질이 아니다.

④ 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 간 담즙산염 수송과 관련 있는 단백질(예. Bile salt export pump(BSEP), Sodium dependent taurocholate co-transporting polypeptide(NTCP))과 상호작용하지 않는다.

2) 생체내 시험

① 와파린 : 마시텐탄을 1일 1회 10mg으로 반복투여할 경우, 와파린 25mg 단회투여 시 S-warfarin(CYP2C9 기질) 또는 R-warfarin(CYP3A4 기질)의 노출에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄은 와파린의 INR값에 대한 약력학적 효과에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄과 활성 대사체의 약동학은 와파린의 영향을 받지 않았다.

② 실데나필 : 실데나필 20mg 을 1일 3회로 마시텐탄 10mg 1일 1회와 병용 투여할 경우, 항정상태에서 실데나필의 노출은 15%까지 증가했다. 실데나필은 CYP3A4의 기질로서 마시텐탄의 약동학에는 영향이 없는 반면, 마시텐탄 활성 대사체의 노출은 15% 감소시킨다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않다. 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서 실데나필과 병용 투여시 마시텐탄의 안전성·유효성은 입증되었다.

③ 강력한 CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 케토코나졸을 매일 400mg 투여하는 동안, 마시텐탄의 노출은 약 2배 증가하였다. 마시텐탄의 활성 대사체의 노출은 26%까지 감소하였다. 마시텐탄을 강력한 CYP3A4억제제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 리토나비르, 사퀴나비르)와 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다.

④ 중등도의 CYP3A4와 CYP2C9 이중억제제 : 생리학적 기반 약동학(PBPK) 모델링에 근거하여 중등도의 CYP3A4와 CYP2C9 이중억제제인 플루코나졸을 매일 400mg 투여하는 동안 마시텐탄의 노출은 약 3.8~4.0배 증가할 수 있다. 그러나 마시텐탄의 활성 대사체의 노출은 임상적으로 유의한 변화가 없었다. 마시텐탄을 중등도의CYP3A4와 CYP2C9 이중억제제(예, 플루코나졸, 아미오다론)와 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다.

또한 마시텐탄을 중등도의CYP3A4 억제제(예, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 딜티아젬, 에리스로마이신, 베라파밀) 및 중등도의 CYP2C9 억제제(예,미코나졸, 피페린)와 병용 투여 시에도 주의를 기울여야 한다.

⑤ 사이클로스포린A : CYP3A4와 OATP 의 억제제인 사이클로스포린 A를 1일 2회 100mg으로 이 약과 병용 투여할 경우, 마시텐탄과 활성 대사체의 항정상태 노출에 임상적으로 유의한 정도로 영향을 미치지 않았다.

⑥ 강력한CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제 존재 시, 마시텐탄의 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, St. John's wort, 카르바마제핀, 페니토인)와 이 약의 병용은 피해야 한다. 리팜피신을 매일 600mg으로 이 약과 병용 투여 시, 마시텐탄의 항정상태 노출이 79%까지 감소하였으나 활성 대사체의 노출에는 영향이 없었다.

⑦ 호르몬성 피임약 : 호르몬성 피임약에 대한 특정 약물-약물 상호작용 시험이 수행되지 않았지만,

마시텐탄은 실데나필 같은 다른 CYP3A4 기질의 노출에 영향을 미치지 않았다. 그러므로, 호르몬성 피임약의 효과는 감소하지 않을 것으로 예상된다.

⑧ 유방암 저항 단백질(BCRP) 기질 약물 : 마시텐탄 10mg을 1일 1회 복용하였을 때, 이 약은 경구 제제인 로수바스타틴 10mg 및 리오시구앗 1mg의 약물동력학에 영향을 주지 않았다.

타다라필

1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용

① 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사된다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1일 200mg)은 타다라필 단독 투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15 % 증가시켰고, 케토코나졸(1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22 % 증가시켰다.

② CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor인 리토나비르(1일 2회 200mg 투여)는 Cmax의 변화없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰다.

③ 특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용 투여되어야 한다. 그 결과로서 4항에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.

④ CYP3A4 유도물질인 리팜피신(rifampicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용 투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있다.

⑤ 타다라필의 분포(disposition)에서 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려져 있지 않다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해에 의한 약물상호 작용 가능성도 있다.

⑥ 이 약과 제산제 (수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용 투여시 이 약의 노출(AUC)에는 변화 없이 이 약의 흡수율이 명백히 감소되었다.

2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용

① 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 이 약의 투여가 금기이다[2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조]. 임상시험 결과에 따르면, 150명의 환자가 타다라필을 매일 20mg씩 7일 동안 투여하고 0.4mg nitroglycerin 설하정을 다양한 시간대에 투여하였을 때, 이러한 상호작용은 24시간 이상 지속되었고 타다라필을 마지막으로 투여한 후 48시간이 지났을 때 더 이상 나타나지 않았다. 따라서, 이 약을 투여(타다라필 2.5mg-20mg)한 환자가 생명에 위협을 받는 상황에 처하여 질산염의 투여가 의학적으로 반드시 필요한 경우에는 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소한 48시간이 지난 후에야 질산염의 투여를 고려할 수 있다. 그러한 상황에서 질산염을 투여할 때는 적절한 혈액 역학적 모니터링(haemodynamic monitoring)과 함께 의사의 세심한 감독이 수반되어야 한다.

② 타다라필은 CYP450 isoforms에 의하여 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 임상적으로 유의하게 저해하거나 유도할 것으로 예상되지 않는다. 임상시험 결과 타다라필이 CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 및 CYP2C19를 포함하는 CYP450 isoforms을 저해하거나 유도하지 않는다는 것이 확인되었다.

③ 타다라필(10mg, 20mg)은 S-와파린 또는 R-와파린(CYP2C9 기질)에 대한 노출(AUC)에 있어서 임상적으로 유의한 작용을 나타내지 않았으며, 타다라필은 와파린(warfarin)에 의해 유도된 프로트롬빈 시간(prothrombin time)의 변화에도 영향을 미치지 않았다.

④ 타다라필(10mg, 20mg)은 아세틸살리실산(acetyl salicylic acid)에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았다.

⑤ 임상 약리학 시험에서 타다라필이 항고혈압제의 혈압저하 작용을 증가시킬 가능성에 대하여 조사하였다. 칼슘통로차단제(amlodipine), 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제(enalapril), 베타-아드레날린성 수용체 차단제(metoprolol), 치아짓계 이뇨제(bendrofluazide), 안지오텐신 II 수용체 차단제(다양한 형태 및 용량, 단독 또는 치아짓계 이뇨제(thiazides), 칼슘통로차단제, 베타-차단제, 및/또는 알파-차단제와의 병용)를 포함하여, 주요 항고혈압제군이 연구되었다. 타다라필(20mg 용량이 적용된 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 amlodipine에 대한 연구들을 제외한 10mg)은 이 계열의 어떠한 약물과도 임상적으로 유의한 상호작용이 없었다.

⑥ 다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용 투여하여 연구하였다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘 되지 않는 환자에서는, 비록 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련이 있지는 않았지만 그 감소가 더 컸다. 혈압조절이 잘 되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다.

⑦ 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(알파차단제는 제외, 아래 참조) 일반적으로 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 이 약과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 이 약을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 한다.

⑧ 알파(1)-adrenergic receptor blocker인 독사조신(1일 4mg 또는 8mg)과 타다라필(5mg 1일 1회용법 또는 20mg 단회투여)을 병용한 환자에서 독사조신의 혈압저하 효과가 유의한 정도로 증가하였다. 이 효과는 투여 후 12 시간까지 여전히 나타났으며 기절을 포함한 증상이 나타날 수 있다. 따라서, 타다라필과 독사조신과의 병용은 권장되지 않는다.

⑨ 한정된 인원의 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서, 타다라필(10mg, 20mg)과 알푸조신(alfuzosin) 혹은 선택적인 알파(1A)-adrenergic receptor 차단제인 탐스로신(tamsulosin)의 병용 투여시 임상적으로 유의한 혈압변화가 보고되지 않았다. 그러나, 알파 차단제로 치료받고 있는 환자 및 특히 고령자의 경우는 타다라필 사용시 주의를 기울여야 한다. 치료는 최소용량으로 시작해서 점진적으로 조절되어야 한다.

⑩ 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용 투여에 의해 영향받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간째에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다. 알코올은 그 흡수효과를 최대화 하기위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었다. 타다라필(20mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg 남성에서 40% 알코올[보드카] 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압 감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 체위성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 인식기능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았다.

⑪ 타다라필은 ethinylestradiol의 경구 생체이용률(bioavailability)을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상적인 중요성은 불확실하지만 terbutaline의 경구 투여 시 유사한 증가가 예상될 수도 있다.

⑫ 임상 약리학 연구에서 타다라필 10mg을 테오필린(theophylline(a non-selective phosphodiesterase inhibitor))과 함께 투여했을 때 약동학적 상호작용이 없었다. 유일한 약력학적 작용은 약간의 심박수(3.5 bpm) 증가였다. 동 연구에서 이 작용은 중요하지 않고 임상적인 유의성도 없었지만, 이러한

약물들을 병용 투여할 경우에는 이러한 작용을 고려하여야 한다.
⑬ 항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 수태능

1) 임부 및 가임여성

임신 중에 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 이 약은 마시텐탄을 사용한 동물 실험에서 확인된 최기형성으로 인해 임신 중이거나 신뢰할 만한 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성에게 사용해서는 안 된다.

이 약을 임신 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우, 임신하지 않았음을 확인해야 하고, 피임에 대한 적절한 조언을 제공해야 하며, 신뢰할 만한 피임법이 수행되어야 한다. 이 약을 중단한 후 1달 동안 임신해서는 안 된다. 임신을 초기에 감지하기 위하여, 이 약을 투여하는 동안 매달 임신검사를 실시할 것을 권장한다. 이 약은 마시텐탄과 타다라필을 포함하므로 각 성분에서의 피임 관련 정보를 고려해야 한다.

이 약의 개별 성분에 대한 임신 관련 정보는 다음과 같다.

마시텐탄

산모와 태아의 사망의 위험성이 높기 때문에 폐동맥고혈압에서 임신은 금기이다. 마시텐탄의 임부 투여에 대한 자료는 제한적이다. 사람에 대한 잠재적 위험은 아직 알려지지 않았다. 동물시험에서 최기형성이 보고되었다. 마시텐탄을 투여받는 여성에게는 마시텐탄이 태아에 해로울 수 있음을 알려야 한다. 마시텐탄은 임신 중에 투여해서는 안 된다.

마시텐탄을 임신 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우, 임신하지 않았음을 확인해야 하고, 피임에 대한 적절한 조언을 해주어야 하며, 믿을만한 피임법이 수행되어야 한다. 마시텐탄을 중단한 후 1달 동안 임신해서는 안 된다. 임신을 초기에 감지하기 위하여, 마시텐탄을 투여하는 동안 매달 임신검사 수행이 권장된다.

타다라필

임부에 대한 연구는 제한적이다. 랫트나 마우스를 사용한 동물시험에서 최기형성, 배자독성 또는 태아독성의 증거는 없었다

2) 수유부

사람에서 이 약이 모유로 이행되는 지 여부는 알려져 있지 않다. 마시텐탄과 타다라필 개별 성분 자료에 기초하여 수유 중 이 약을 투여해서는 안 된다.

마시텐탄

사람에서 마시텐탄이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫트에서는 수유 중 마시텐탄과 활성 대사체가 모유로 이행되었다. 젖을 먹는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 마시텐탄을 투여받는 동안 수유는 금기이다.

타다라필

랫트를 대상으로 한 동물시험에서 타다라필 및/ 또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중검출농도에 비해 약 2.4배 높은 농도로 유즙으로 분비되었다.

3) 수태능

사람의 수태능에 대한 이 약의 영향은 평가되지 않았다. 이 약은 마시텐탄과 타다라필을 포함하므로 각 성분에서의 수태능 관련 정보를 고려해야 한다.

마시텐탄

수컷 동물에서 마시텐탄 치료 후 고환 세관 위축 발생이 관찰되었다. 마시텐탄을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제를 복용하는 환자들에게서 정자수 감소가 관찰되었다. 마시텐탄은 다른 엔도텔린 수용체 길항제와 마찬가지로 남성의 정자 형성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.(14. 전문가를 위한 정보

4) 참조)
타다라필
암수 랫트에서 수정능력(fertility)의 장애가 없었다. 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일(20mg의 단회 용량을 투여한 인체에서 관찰된 노출보다 최소한 3배를 넘는 노출[범위 3.7~18.6] 결과 초래) 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 일부 개에서 정자형성(spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행(regression)이 있었다.
타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다. (14. 전문가를 위한 정보 4) 참조)

8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 65세 이상의 고령자는 약 20%였다. 고령자와 비고령자간의 안전성 및 유효성의 차이는 보이지 않았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증 내지 중등증 신장애 환자에 대한 투여는 18세 이상의 성인에 대한 용법용량을 따른다.
중증 신장애 환자 및 투석환자에 대한 이 약의 임상적 투여 경험은 없다. 타다라필의 노출은 신장애 환자에서 증가하고, 투석을 통한 효과적인 제거가 이루어지지 않는다. 따라서, 중증 신장애 환자 및 투석 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

11. 간장애 환자에 대한 투여
이 약은 MELD(Model for End-Stage Liver Disease score) ≧19 로 정의되는 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다.
개별 성분에 대한 연구에서 마시텐탄(활성대사체)의 노출은 경증, 중등도, 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class A, B 및 C)에서 각각 21%(20%), 34%(25%), 및 6%(25%) 감소하였으나, 이러한 감소는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않는다. 타다라필 10mg을 경구투여하였을 때 노출은 경증, 중등도 간장애 환자(Child-Pugh Class A 및 B)에서 건강인과 유사하였으나, 타다라필 10mg 이상의 용량에 대한 간장애 환자 임상결과는 없다.

12. 과량투여시의 처치
사람에서 이 약의 과량 투여 경험은 없다. 이 약은 마시텐탄과 타다라필을 포함하므로 각 성분과 관련된 과량투여의 위험을 고려해야 한다. 이 약을 과량 투여한 경우 필요한 보조 조치를 취해야 한다. 개별 성분 자료에 기초하여 투석은 효과가 있을 가능성이 낮다.
마시텐탄
마시텐탄은 건강인에게 단회용량으로 최대 600mg까지 투여되었다. 유해사례로 두통, 구토, 구역이 관찰되었다. 과량투여 시, 필요에 따라 표준보조요법이 수행되어야 한다. 마시텐탄의 높은 단백결합률 때문에 투석은 효과가 낮다.

타다라필
건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 있고, 환자들에게 최고 100mg까지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 있다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하였다.
과량투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 눈에 띄지 않고, 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 엔도텔린수용체 길항제 (Endothelin(ET) receptor antagonist, ERA)인 마시텐탄과 포스포디에스터라제 5억제제(Phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE5i)인 타다라필을 포함하는 고정용량 복합제이다. 엔도텔린(Endothelin, ET)-1 및 엔도텔린 수용체(ETA, ETB)는 혈관수축, 섬유증, 증식, 비대 및 염증 등을 매개한다. 폐동맥고혈압과 같은 질병 조건에서 국소 ET 시스템은 상향 조절되고, 혈관비대 및 기관 손상에 관여한다.
마시텐탄은 ET-1이 엔도텔린 수용체(ETA 및 ETB)에 결합하는 것을 억제하는 엔도텔린 수용체 길항제(endothelin receptor antagonist, ERA)이다. 마시텐탄은 인간 폐동맥 평활근 세포에서 엔도텔린 수용체에 대한 높은 친화성과 지속적 작용성을 보인다. 생체 외 시험에서 마시텐탄의 활성대사체는 엔도텔린 수용체에 대해 마시텐탄 모체 대비 약 20%의 활성을 갖는 것으로 추정된다.
타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 분해를 담당하는 효소인 phosphodiesterase type 5(PDE5)에 대한 강력하고 선택적인 억제제이다. 폐동맥고혈압은 혈관 내피에서 산화질소(NO)의 방출 저하 및 그로 인한 폐동맥평활근 내의 cGMP 농도 감소와 관련이 있다. PDE5는 폐혈관계에서 우세한 포스포디에스터라제이다. 타다라필에 의한 PDE5의 저해는 cGMP 농도를 증가시켜 폐혈관 평활근 세포의 이완과 폐혈관상(pulmonary vascular bed)의 혈관확장을 일으킨다.
2) 약동학적 특성
이 약 10/20mg(마시텐탄/타다라필)은 건강한 성인을 대상으로 한 단회 투여 비교약동학 시험에서 마시텐탄 10mg 및 타다라필 20mg 각 1정의 병용 투여와 생물학적으로 동등하였다.
이 약 10/40mg(마시텐탄/타다라필)은 건강한 성인을 대상으로 한 단회 투여 비교약동학 시험에서 마시텐탄 10mg 및 타다라필 40mg(20mg 2정)의 병용 투여와 생물학적으로 동등하였다.
이 약 10/40mg을 건강한 성인에게 고지방 식사와 함께 투여하였을 때 마시텐탄의 약동학에는 영향이 관찰되지 않았고, 타다라필의 AUC는 변하지 않았다. 타다라필의 Cmax는 고지방 식사와 함께 투여하였을 때 45% 증가하였으나, 임상적으로 유의한 수준의 변화는 아니었다. 이 약 10/20mg에 대한 음식물 영향 평가에서 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
3) 임상 시험
폐동맥고혈압 환자에서 이 약의 유효성은 187명의 폐동맥고혈압(WHO FC II–III) 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 적응적, 무작위배정, 활성-대조군, 평행군 시험[NCT03904693 (A DUE)]에서 입증되었다. 이 시험은 이 약의 유효성 및 안전성을 각각의 단일제 즉, 마시텐탄 또는 타다라필과 비교하도록 설계되었다. 폐혈관저항(PVR)이 최소 240 dyn s/cm5인 환자가 이 약(n=108), 마시텐탄 10 mg 단일제(n=35) 또는 타다라필 40 mg 단일제(n=44) 1일 1회 투여에 무작위 배정되었다.
이중눈가림 치료 기간 동안 치료를 받은 환자(n=186)는 치료 경험이 없거나(52.7%) ERA(17.2%) 또는

PDE5i(30.1%)로 치료한 경험이 있었다. 등록된 환자는 특발성 폐동맥고혈압(50.5%), 유전성 폐동맥고혈압(4.8%), 결합조직질환 관련 폐동맥고혈압(34.9%) 또는 선천성 심장질환 관련 폐동맥고혈압(3.2%)가 있었다. 연령 평균은 50.2세(범위 18-80)였고 환자의 20.4%는 65세 이상, 22.0%는 남성, 61.8%는 백인이었다. 등록 당시 환자의 51.1%가 WHO FC II였고 48.9%가 WHO FC III였다.

베이스라인에서 PDE5i 치료 용량을 투여받지 않은 환자는 1주 적정 기간 동안 마시텐탄 10 mg 및 타다라필 20 mg을 투여받았다.

시험의 1차 평가변수는 베이스라인으로부터 16 주 후 개별 성분 단일제 대비 PVR의 변화였다. 6분 보행 거리(6MWD)는 베이스라인 대비 제16주까지의 변화로 측정된 주요 2차 평가변수였다.

혈역학

이 약 치료는 마시텐탄 대비 PVR이 29% 감소한 것을 나타내는 0.71(95% CL 0.61, 0.82, p<0.0001)의 효과를 보였으며, 타다라필 대비 PVR이 28% 감소한 것을 나타내는 0.72(95% CL 0.64, 0.80, p<0.0001)의 효과를 보이며 통계적으로 매우 유의하고 임상적으로 의미 있는 결과를 보였다. (표 2).

표 2 제16주 시점에서 PVR의 베이스라인 대비 변화

	치료 경험이 없거나 사전에 ERA로 치료받은 경우		치료 경험이 없거나 사전에 PDE5i로 치료받은 경우	
	마시텐탄 (n=35)	이 약 (n=70)	타다라필 (n=44)	이 약 (n=86)
베이스라인 평균 (표준편차)	815.9 (401.2)	834.3 (630.9)	802.1 (552.0)	884.7 (640.3)
16주 시점에서의 감소 (dynes *sec/cm5) 평균 (표준편차)	-162 (240)	-371 (429)	-181 (237.5)	-385 (396)
기하 평균(16주/베이스라인)	0.77	0.55	0.78	0.56
치료 효과 비율 (95% CL*)		-29% (-39%, -18%)		-28% (-36%, -20%)
양측 p-값		<0.0001		<0.0001

*CL: Confidence limit

PVR에 있어 연령, 성별, 인종, 지리적 지역 및 베이스라인 WHO FC 별 하위군에서 이 약의 유효성은 일관되게 나타났다. 또한 치료 경험이 없거나 이전에 ERA 또는 PDE5i에 노출된 환자에서 관찰된 효과는 일관적이었다.

운동 능력

6분 보행거리에 대해 마시텐탄 및 타다라필 대비 수치적 증가가 관찰되었다.

표 3 16주 시점에서 6분 보행 거리(6MWD)의 베이스라인 대비 변화

	치료 경험이 없거나 사전에 ERA로 치료받은 경우		치료 경험이 없거나 사전에 PDE5i로 치료받은 경우	
	마시텐탄 (n=35)	이 약 (n=70)	타다라필 (n=44)	이 약 (n=86)
베이스라인 평균 (표준편차)	347.2 (88.82)	354.3 (103.49)	361.8 (70.44)	351.0 (98.85)
16주 시점에서 베이스라인 대비 변화(m) 평균(표준편차)	38.5 (70.4)	52.9 (88.2)	15.9 (45.0)	43.4 (78.0)
치료 효과 평균		16.0		25.4

(95% CL*)		(-17.0, 49.1)		(-0.93, 51.6)
양측 p-값		0.3802		0.0591

*CL: Confidence limi

4) 독성시험 정보

마시텐탄

개를 대상으로 한 시험에서 관상동맥의 내막 비후가 인체 노출의 17배 용량에서 치료 4 ~ 39주 후 관찰되었다. 종 특유 민감성 및 안전성 한계로 인해 이 소견은 인간과 관련이 있다고 판단되지 않는다.

인체 노출의 12 ~ 116배 노출된 마우스, 랫트 및 개에서 수행된 장기 시험에서는 간 이상 소견이 나타나지 않았다.

유전독성 및 발암성

마시텐탄은 유전독성에 대한 표준조합 시험(복귀돌연변이 염색체이상, 소핵시험)에서 유전독성은 관찰되지 않았다.

2년 동안 진행된 발암성 시험 결과 암수 마우스에 대해 인체 노출의 75배 및 140배의 노출에서 발암성은 관찰되지 않았다.(AUC 기준) 또한 암수 랫트에서 각각 8.3배 및 42배의 노출에도 마찬가지였다.

생식 독성 및 수태능

인체 노출의 각각 7배 및 23배 이상 노출된 랫트 및 개에 대한 장기 독성 시험에서 가역적 고환관 확장이 관찰되었다. 2년동안 투여 후, 인체 노출의 4배 노출된 랫트에서 고환관 위축이 나타났다. 마시텐탄은 인체 노출의 각각 19 ~ 44배 범위의 노출에서 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았고 수컷 랫트에서 정자수, 운동성 및 형태에 영향을 미치지 않았다. 마우스에서는 투여 후 2년까지 고환 소견이 관찰되지 않았다.

마시텐탄은 모든 시험 용량에서 토끼와 랫트에서 최기형성이 있었다. 두 종에서 심혈관 및 하악궁 융합 이상이 나타났다.

임신 후기부터 수유까지 암컷 랫트에 대한 마시텐탄 투여는 모체가 인체 노출의 5배 노출된 경우 차산자 생존 감소 및 자손의 생식 능력 손상을 초래하였다.

생후 4 ~ 114일까지 발육기 랫트의 치료는 인체 노출의 7배 노출에서 체중 감소 및 고환관 위축을 초래하였다. 수태능은 영향을 받지 않았다.

타다라필

타다라필을 1,000mg/kg/일까지 투여한 랫트나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증거가 없었다. 랫트의 산전 및 생후 발육 연구(pre- and postnatal developmental study)에서, no observed effect dose가 30mg/kg/일이었다. 임신 랫트에서 이 용량에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20mg 용량에서 인체 AUC의 약 18배였다.

암수 랫트에서 수정능력(fertility)의 장애가 없었다. 타다라필을 6~12 개월 간 매일 25mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 정자형성의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행이 있었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

1. 수입(수입자): ㈜한국얀센, 서울특별시 용산구 한강대로 92, 25층
2. 전공정위탁제조(제조의뢰자): Janssen-Cilag International N.V., 벨기에, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium

3. 일부공정위탁제조(제조자): Penn Pharmaceutical Services Limited, 영국, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA United Kingdom
4. 일부공정위탁제조(제조자): Almac Pharma Services Limited, 영국, Seagoe Industrial Estate, Portadown Craigavon BT63 5UA, United Kingdom(Northern Ireland)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청으로 상세 내용 비공개)

○ 주성분명: 마시텐탄

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 타다라필

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

1.4 허가조건

○ 이 의약품은 등재의약품 ‘옵서미트정10밀리그램(마시텐탄)’에 관한 특허 제1313395호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임.

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025-03-31 (2023-12-28)	(2023-12-28)	(2023-12-28)	2025-03-31
보완요청일자	(2024-04-18) (2025-01-03)	(2024-04-18) (2025-01-03)	(2024-04-18) (2025-01-03)	(2024-04-29) (2024-11-01)
보완접수일자	(2024-10-21) (2025-01-13)	(2024-10-21) (2025-01-13)	(2024-10-21) (2025-01-13)	(2024-10-25) (2024-11-11)
최종처리일자	2025-07-24 (2025-01-21)	(2025-01-16)	(2025-01-20)	2025-07-24 (2025-01-08)

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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 엔도텔린수용체길항제(ERA)인 마시텐탄과 포스포디에스토라제-5-억제제(PDE5i)인 타다라필로 구성된 복합제로, WHO 기능 분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 성인 환자의 장기 치료목적으로 허가를 신청하였음.
  - 폐동맥고혈압 치료경험이 없거나 ERA 단독요법에서 전환하는 환자는 마시텐탄/타다라필 10/20mg 1일 1회 1정으로 시작하여 10/40mg 1일 1회 1정을 유지용량으로 투여하고, PDE5-i 단독요법에서 전환하는 환자에서 마시텐탄/타다라필 10/40mg을 1일 1회 1정 투여하도록 허가 신청함
  - 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위해 효력시험자료 2건, 임상시험성적에 관한 자료(제1상 5건 및 제3상 1건(공개연장 자료 포함) 등을 제출하였음.
- 동 규정 제7조제6호가목의 2)에 해당하는 외국자료로서 허가당국 제출을 공증한 증명서를 제출하였음
- 독성에 관한 자료
  - 신청품목은 국내 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로, 임상시험 자료를 통해 사람에서의 병용투여 경험이 충분하고, 유의한 독성학적 우려가 없음이 확인됨에 따라 추가적인 독성자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 약리작용에 관한 자료
  - 마시텐탄 및 타다라필 병용투여를 뒷받침하기 위하여 2건의 효력시험 자료를 제출하였음. Sugen 5416/저산소증 유발 폐 고혈압 랫드 모델 등에서 마시텐탄 및 타다라필 병용투여시 단독투여와 비교하여 추가적 효과(additive effect) 또는 상승 효과(synergetic effect)가 확인되었으므로, 폐동맥 고혈압 환자에서 복합제 개발근거를 확보함
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 상호작용 : 타다라필 및 마시텐탄의 단독(dedicated) 상호작용 임상시험은 수행되지 않았으나, 타다라필과 마시텐탄은 약동학적 상호작용이 나타날 가능성이 낮음. 복합제 임상자료에서 전반적인 안전성 프로파일은 각 단일제 및 해당 계열에서 알려진 프로파일과 유사하고 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.
  - 복합제의 생체이용률시험 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg(FDC-2)과 미국, 유럽, 캐나다에서 시판되는 마시텐탄 10mg 및 타다라필 40mg(타다라필 20mg 2정) 병용요법으로 단회 공복 투여시 생체이용률(C_{max}, AUC_t, AUC_∞)은 생물학적동등성 범위내였음(0.8-1.25). 타다라필 10/20mg과 영국에서 시판되는 마시텐탄 10mg 및 타다라필 20mg 병용요법으로 단회 공복 투여 시 생체이용률(Cmax, AUCt, AUC∞)은 생물학적동등성 범위내였음(0.8-1.25).
  - 식이 영향 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg, 10/20mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUC 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않았으므로 식이와 관계없이 투여 가능함
  - 제3상 임상시험 : 핵심 임상시험은 폐동맥 고혈압(WHO FC Ⅱ-Ⅲ)이 있는 187명의 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군, 평행군, 적응적 설계 임상시험임(AC-077A301)
    - 폐혈관저항(PVR) 최소 240 dyn・sec/cm^5이 확인된 WHO 기능 분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 성인 환자를 대상으로 마시텐탄/타다라필 복합제(108명)의 베이스라인부터 16주 후 단독군 대비 PVR 변화(일차 유효성 평가변수)는 각 단독 투여군 대비 통계적 및 임상적으로 유의한 차이를 보였으므로[복합제 vs 마시텐탄 0.71(95%CI 0.61-0.82), p<0.0001; 복합제 vs 타다라필 0.72(95%CI 0.64-0.80), p<0.0001], 개개 주성분이 복합제의 치료효과에 기여함을 보여주었음. 주요 이차평가변수인 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화에 대해 통계적으로 유의한 군간

차이를 보이지 않았으나 복합제군에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였음[복합제 vs 타다라필 25.37 m(95%CI 0.93, 51.59), p=0.0591; 복합제 vs 마시텐탄 16.04m(-17.0,49.08), p=0.3802].

- 마시텐탄/타다라필 복합제의 안전성 프로파일은 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 및 공개 연장 임상시험자료에 기초함. 이중눈가림 기간동안 총 186명의 시험대상자가 마시텐탄/타다라필 10/40mg(107명), 마시텐탄 10mg(35명) 또는 타다라필 40mg(44명)을 16주간 투여받았음. 이중맹검기간 동안 마시텐탄/타다라필 복합제군(82.2%)에서 투여후 나타난 이상반응(TEAE) 발생율이 마시텐탄군(71.4%) 및 타다라필군(79.4%) 보다 높거나 유사하였으나, 전반적으로 각 단일제 및 해당 계열에서 알려진 프로파일과 유사하였음. 이중맹검 및 공개 연장기간 동안 보고된 이상반응 프로파일은 이중맹검 기간동안 관찰된 자료와 유사하였으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.

[약어 및 정의] :

- 6MWD 6-minute walk distance
- EDBT end of double-blind treatment
- ERA endothelin receptor antagonist
- ET endothelin
- mPAP mean pulmonary arterial pressure
- mRAP mean right atrial pressure
- M/T FDC macitentan/tadalafil fixed dose combination
- PAWP pulmonary arterial wedge pressure
- PAH pulmonary arterial hypertension
- PAH-SYMPACT PAH Symptoms and Impact
- PDE-5i phosphodiesterase 5 inhibitor
- RHC right heart catheterization;
- PVR pulmonary vascular resistance
- PVRI pulmonary vascular resistance index
- RAP(m) right arterial pressure (mean)
- RCT randomized clinical trial
- RHC right heart catheterization
- SvO2 mixed venous oxygen saturation

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 옵신비정10/40, 10/20밀리그램(마시텐탄,타다라필)
- 주성분 : 마시텐탄, 타다라필
- 약리작용 기전 : 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)
  - 마시텐탄 : 엔도텔린(ET)-1 및 그 수용체(ETA및 ETB)는 혈관수축, 섬유증, 증식, 비대 및 염증 같은 다양한 유해한 영향을 중재함. 폐동맥고혈압 같은 질병 조건에서 국소 엔도텔린 시스템은 상향 조절되고 혈관비대 및 기관손상에 관여함.

    마시텐탄은 ET-1이 그 수용체에 결합되는 것을 방해하는 경구 활성, 이중 ETA및 ETB 수용체 길항제로, 인간 폐동맥 평활근 세포에서 ET 수용체와 높은 친화력과 지속적 차단을 보이며 특히 질환 모델에서 폐조직으로 침투를 선호하는 물리화학적 특성을 가짐. 마시텐탄의 대사체(ACT-132577)도 ET 수용체에서 약리학적 활성을 가짐(생체 외 모체의 약 20% 효능)
  - 타다라필 : 폐동맥고혈압은 혈관 내피에 의한 산화질소의 방출 저하 및 그로 인한 폐동맥평활근 내의 cGMP 농도 감소와 관련이 있음. PDE5는 폐혈관구조에서 주된 포스포디에스터라제임. 타다라필은 사이클릭구아노신1인산(cGMP)의 분해를 담당하는 효소인 포스포디에스터라제 제5형(PDE5)의 강력하고 선택적인 억제제이며, 타다라필에 의한 PDE5 억제는 cGMP 농도를 증가시켜 폐혈관평활근 세포의 이완과 폐혈관상의 혈관확장을 초래함

1.2. 기원 및 개발경위

- ERA 또는 PDE-5i 단독요법은 저위험 또는 중간 위험의 폐동맥고혈압에 대한 치료요법으로 확립되어 있음. ERA계열의 마시텐탄은 WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료 목적으로 단독 요법 또는 PDE-5i 병용요법으로 허가되어 있음. PDE-5i계열의 타다라필은 국내에서 발기부전 또는 양성 전립선 비대증 치료목적으로 5mg(1일 1회 요법), 10~20mg이 허가되어 있으며, 미국 및 유럽 등에서 폐동맥 고혈압 환자에서 운동능력 개선을 위한 치료목적으로 1일 40mg(20mg 2정)으로 허가되어 있음.
- 2022년 유럽심장학회/호흡기학회(ESC/ERS) 폐고혈압 가이드라인에서는 심폐 동반질환이 없는 특발성, 유전성 또는 약물 관련 폐동맥 고혈압 환자에서 ERA와 PDE-5i 초기 병용요법을 권장하며, 특히 마시텐탄 또는 암브리센탄과 타다라필 초기 병용요법이 권장됨.
- 신청품목은 ERA계열의 마시텐탄과 PDE-5i계열의 타다라필로 구성된 복합제로, 폐동맥고혈압 발병 기전에 관여하는 두 가지 주요 경로에 작용함에 따라 기 허가된 다른 요법에 비해 치료효과가 상승될 것으로 기대됨. 또한 동반질환이 많이 고령화된 폐동맥고혈압 환자군에서 복약순응도를 개선하고 투약오류의 위험을 감소시켜 잠재적으로 안전성 및 유효성의 개선이 기대됨. 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 효력시험자료, 제1상 및 제3상 임상시험 등 임상자료를 제출하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

이 약은 마시텐탄과 타다라필의 복합제로써 WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료에 사용된다.

- 폐동맥 고혈압(PAH) : 폐질환, 만성혈전색전폐고혈압 또는 기타 희귀질환 등 모세혈관전 폐고혈압을 유발할 수 있는 다른 원인 질환이 없는 상태에서 혈역학적으로 폐동맥쐐기압(PAWP) ≤ 15 mmHg 및 폐혈관저항 > 3 WU인 모세혈관전 폐고혈압의 특징을 보이는 폐고혈압* 환자군을 의미함

  * 폐고혈압 : 우심도자술(RHC)을 통해 평가된 안정 시 평균 폐동맥압(mPAP)이 ≥ 25 mmHg의 증가한 상태를 의미함. 안정 상태에서 정상 평균 폐동맥압은 14±3 mmHg(정상 상한값은 약 20 mmHg)

  - 폐동맥고혈압(PAH)은 다양한 병인과 발병기전을 갖는 중대한 만성 질환으로, 폐혈관저항(PVR)이 지속적으로 증가되고, 우측 심부전 및 사망으로 진행되는 것이 특징임. 폐혈관저항(PVR) 증가에는 내피세포 기능부전, 작은 폐동맥의 수축성 증가, 내피세포 및 평활근 세포 증식 및 재모델링, 동소 발생부위의 혈전(in situ thrombosis)과 같은 요인들이 복합적으로 작용한다고 알려짐. PAH는 우심실 외에도 폐혈관의 구조적 변화와도 관련이 있다. 혈관 구조의 변화에는 혈관 수축, 혈관벽 재모델링 및 동소 발생부위의 혈전이 포함됨
  - 미국 레지스트리 자료에서 우측 심장에 카테터 삽입술을 받은 후 5년 생존율은 치료를 받지 않을 경우 57%였음. 유럽에서는 사용 가능한 치료옵션이 있음에도 불구하고, 5년 생존율은 최적의 수치인 51~86%에 훨씬 못 미친다고 알려짐. 한국에서 1년 및 3년 생존율은 91%와 84%으로 알려졌으며(Chung 2015), 5년 생존율은 71.8%으로 확인되었음(Jang 2023)

- 폐동맥 고혈압 치료요법 : 폐동맥 고혈압 발병와 관련해 알려진 세 가지 신호 전달 경로, 즉 엔도텔린 경로(ERAs), 일산화질소 경로(PDE5i 및 GCs), 프로스타사이클린 경로(프로타글란딘 유사체 등)에 관여하는 치료요법 등이 있음
  - (2020 폐고혈압 진료지침, 대한심장학회 등) 과거 치료경험이 없는 환자에서 폐동맥 고혈압 진단이 확인되면 먼저 일반적인 치료 및 필요한 경우 보조요법을 시작함. 급성 혈관 반응성 검사에 대해 음성인 저위험 또는 중간 위험군의 폐동맥 고혈압 환자는 단독요법 또는 병용요법으로 초기 치료를 시작함
  - (폐고혈압 교과서, 대한폐고혈압학회(2023)) 저위험 및 중등도 위험군에서 초치료로 엔도텔린 수용체 길항제 및 포스포디에스터라제-5 억제제 병합요법이 가장 많이 추천됨. 이는 AMBITION 연구에서 나온 결과를 바탕으로 하고 있으며, 암브리센탄 10mg과 타다라필 40mg의 초기 병합요법의 단일 요법의 효과를 비교하였음
  - (2022 유럽심장학회/호흡기학회 폐고혈압 가이드라인) 심폐 동반질환이 없는 저위험 또는 중등도 위험군의 폐동맥 고혈압 환자에게 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA)와 PDE5i에 의한 초기 병용요법을 권장하고 있으며, 특히 마시텐탄 또는 암브리센탄과 타다라필의 초기 병용요법을 권장하고 있음

- 국내 폐동맥고혈압 치료제 현황 :
  - 희귀의약품 및 개발단계 희귀의약품지정(식약처 공고 제2024-188호, 2024.4.3.)
    · 일로프로스트, 실데나필, 트레프로스티닐, 리시오구앗, 셀렉시팍, 유데나필, 에소프로스테놀, 소타터셉트

- 폐동맥고혈압 국내 품목허가현황
  - 엔도텔린수용체 길항제(ERA) : 마시텐탄, 보센탄, 암브리센탄
  - PDE-5i 저해제 : 실데나필
  - sGC stimulator : 리오시구앗
  - 프로스타사이클린 유사체 : 베라프로스트, 일로프로스트, 트레프로스티닐
  - PGI2 수용체 agonist : 셀렉시팍

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 마시텐탄 및 타다라필 각 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- [redacted] (업체 요청에 의해 비공개)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 마시텐탄 및 타다라필 병용투여에 대한 임상경험이 있음. 마시텐탄과 타다라필 독성 프로파일에서 고환 독성 및 관상동맥 병변이 두 약물 모두에서 관찰되었으나, 추가적인 우려사항은 확인되지 않았으므로 복합제 비임상시험을 추가적으로 수행하지 않았음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 국내 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로, 임상시험 자료를 통해 사람에서의 병용투여 경험이 충분하고, 유의한 독성학적 우려가 없음이 확인됨에 따라 추가적인 독성자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨

※ 관련 규정 : 의약품등의 품목허가 신고심사 규정 제4조제2항제2호

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험 2건 제출

5.2. 효력시험

- [B-13.105] Macitentan, tadalafil, sildenafil and their combination: Effects on arterial blood pressure and heart rate in conscious hypertensive Dahl salt-sensitive and SHR rats
- [B-16.026] Macitentan, tadalafil and their combination: Effects on pulmonary arterial pressure, systemic arterial blood pressure and heart rate in conscious hypoxia/sugen-induced pulmonary hypertensive rats

5.3. 안전성 약리 시험(또는 일반약리시험)

- 추가 시험 자료 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 추가 시험 자료 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 마시텐탄 및 타다라필 병용투여를 뒷받침하기 위하여 2건의 효력시험 자료를 제출하였음. Dahl-염분민감성 랫드(Dahl-S rats) 및 자연 발생 고혈압 랫드(SHRs)에서 마시텐탄 및 타다라필 병용투여시 MAP는 단독투여와 비교시 추가적인 혈압 강하효과가 있으며, ABC는 단독투여와 비교시 상승된 효과를 보였음. Sugen 5416/저산소증 유발 폐 고혈압 랫드 모델에서 마시텐탄 및 타다라필 병용투여시 평균 MPAP는 26 mmHg(각 단독투여 효과의 합과 동등) 감소되어 단독투여와 비교시 추가적인 혈압 강하효과가 확인되었으며, 평균 ABC는 -483 mmHg・h(각 단독투여 효과의 합보다 1.4배)감소되어 단독투여와 비교시 상승된 효과를 보였으므로, 병용투여시 단독투여와 비교하여 추가적인 이점을 확인. 타다라필 단독투여군과 비교하여 병용투여시의 추가적인 MAP 감소는 확인되지 않았음. 종합적으로, Sugen 5416/저산소증 유발 폐 고혈압 랫드 모델 등에서 마시텐탄 및 타다라필 병용투여시 단독투여와 비교하여 추가적 효과(additive effect) 또는 상승 효과(synergetic effect)가 확인되었으므로, 폐동맥 고혈압 환자에서 복합제 개발근거를 확보함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국 자료 : 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

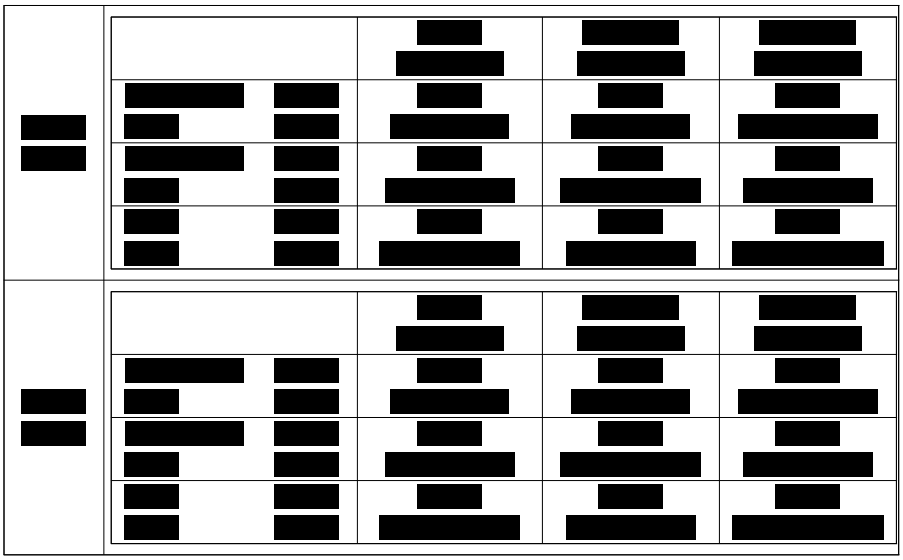
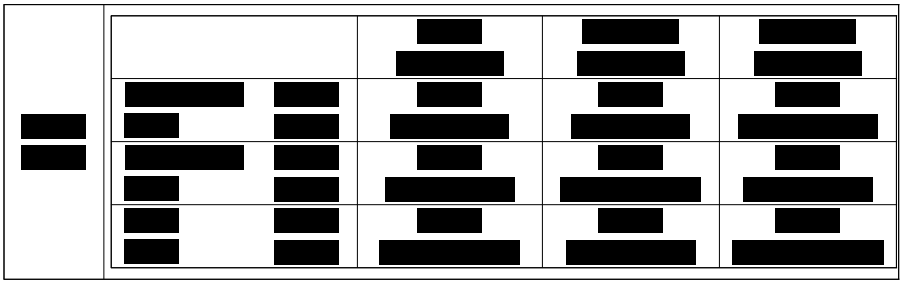
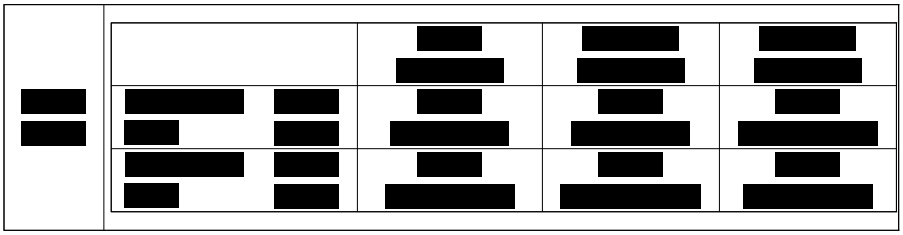
- 임상시험성적에 관한 자료 : 6건(제1상 5건, 제3상 1건 포함) * 기타 임상자료 제외
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상은 [A1306], [A2315]

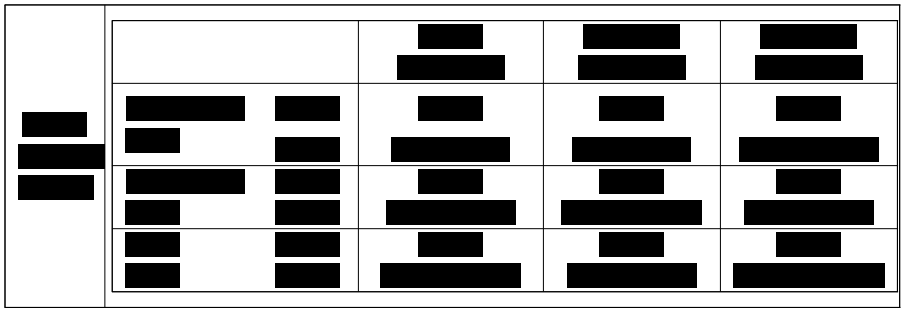
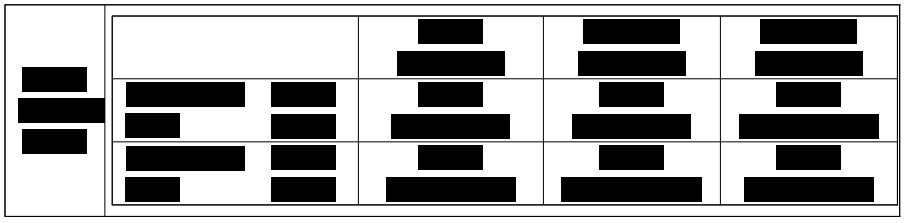
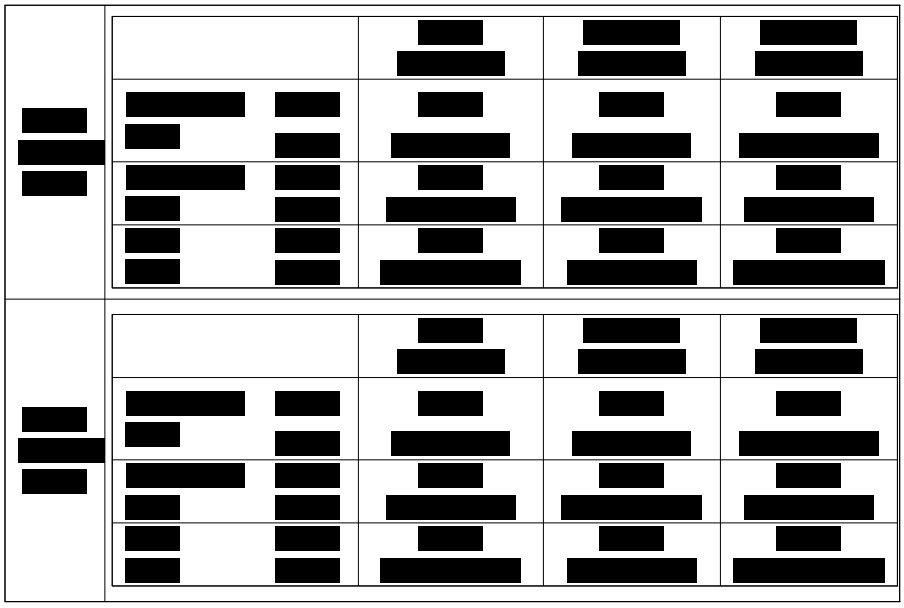
6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 임상시험에 사용한 제제와 시판용 제제와의 상관성

- 제1상 임상시험 5건(FDC-2)과 제3상 임상시험(67896062PAH1001)에 사용된 임상시험용의약품(마시텐탄/타다라필 10/40mg, 10/20mg)의 원료약품 및 그 분량은 시판제제와 동일함

6.3.2. 생물약제학 시험결과(업체 요청으로 상세 내용 비공개)

시험제목	상세내역
[AC-077-101] 건강한 남성 및 여성 시험대상자에서 마시텐탄/타다라필(10/40 mg)의 2가지 FDC 제품 제제 및 10 mg 마시텐탄과 40 mg 타다라필의 개별 병용요법 간의 생물학적동등성을 입증하기 위한 단일 기관, 공개, 단회 투여, 2개 기간, 무작위배정, 교차, 제1상 시험(미국)	10/40mg 복합제 vs 병용투여 생물학적동등성시험 : FDC-1 비동등, FDC-2 동등 -시험군 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg FDC-1, FDC-2 -대조군 : 마시텐탄 10mg(Opsumit®), 타다라필 20mg(Adcirca®(미국) 2정) 병용 
[AC-077-103] 건강한 남성 및 여성 시험대상자에서 마시텐탄/타다라필(10/40 mg)의 FDC 제품 제제 및 10 mg 마시텐탄과 40 mg 타다라필의 개별 병용요법 간의 생물학적 동등성을 입증하기 위한 단일 기관, 공개, 단회 투여, 2개 기간, 무작위배정, 교차, 제1상 시험(독일)	10/40mg 복합제(FDC-2) vs 병용투여 생물학적동등성시험 : 동등 -시험군 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg FDC-2 -대조군 : 마시텐탄 10mg(Opsumit®), 타다라필 20mg(Adcirca®(유럽) 2정) 병용 
[67896062PAH1006] 건강한 성인 시험대상자에서 마시텐탄/타다라필(10/40 mg)의 FDC 제제 및 10 mg 마시텐탄과 40 mg 타다라필의 개별 병용요법으로 투여된 타다라필의 생물학적 동등성을 입증하고 마시텐탄/타다라필(10/40 mg) FDC 제제의 PK에 대한 음식물의 영향을 평가하기 위한 단일 기관, 공개, 단회 투여, 2개 기	Group 1 10/40mg 복합제 vs 병용투여 : 동등 -시험군 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg FDC-2 -대조군 : 마시텐탄 10mg(Opsumit®), 타다라필 20mg(Adcirca®(캐나다) 2정) 병용 Group 2 10/40mg 복합제 공복 vs 고지방식후 : 식이영향 없음 

간, 무작위배정, 교차, 제1상 시험(미국)	
[67896062PAH1001] 건강한 성인 시험대상자에서 10 mg 마시텐탄과 20 mg 타다라필의 대조 개별 병용요법과 비교하여 FDC 제제로 투여된 마시텐탄/타다라필(10/20 mg) 병용요법의 상대 경구 생체이용률을 평가하기 위한 단일 기관, 공개, 단회 투여, 무작위배정, 2원 교차 제1상 시험(벨기에)	10/20mg 복합제 vs 병용투여 : 동등 -시험군 : 마시텐탄/타다라필 10/20mg -대조군 : 마시텐탄 10mg(Opsumit®), 타다라필 20mg(Adcirca®, 영국) 병용 
[67896062PAH1002] 건강한 성인 시험대상자에서 10 mg 마시텐탄과 20 mg 타다라필의 대조 개별 병용요법과 비교하여 FDC 제제로 투여된 마시텐탄/타다라필(10/20 mg) 병용요법의 생물학적 동등성을 평가하고 FDC 제제에 대한 음식물 영향을 평가하기 위한 단일 기관, 공개, 단회 투여, 무작위배정, 3원 교차 제1상 시험(미국)	10/20mg 복합제 vs 병용투여 : 동등 10/20mg 복합제 공복 vs 식후 : 식이영향 없음 -Treatment A : 마시텐탄/타다라필 10/20mg 공복 -Treatment B : 마시텐탄/타다라필 10/20mg 식후 -Treatment C : 마시텐탄 10mg(Opsumit®), 타다라필 20mg(Adcirca®,영국) 병용 

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)

- 기허가된 마시텐탄 및 타다라필의 흡수・분포・대사・배설 정보

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 추가 시험은 없음

6.4.2. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이 영향 : 마시텐탄 및 타다라필 10/40mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUC 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않았으므로 식이와 관계없이 투여 가능함
  - 마시텐탄/타다라필 10/40mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 ACT-132577의 Cmax, AUC에 대해 식이에 의한 영향은 없었으며, 타다라필의 Cmax는 45% 증가하였으나, AUC에는 영향이 나타나지 않았음(67896062PAH1006 참조)
  - 마시텐탄/타다라필 10/20mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUC의 기하평균비 및 90% 신뢰구간은 생물학적동등성범위내로, 식이에 의한 영향이 나타나지 않았음(67896062PAH1002 참조)
- 약물-약물상호작용(DDI) : 타다라필 및 마시텐탄의 단독(dedicated) 상호작용 임상시험은 수행되지 않았으나, 타다라필과 마시텐탄은 약동학적 상호작용이 나타날 가능성이 낮음

  <u>타다라필이 마시텐탄 약동학에 미치는 영향</u>
  - 마시텐탄은 주로 CYP3A4 효소에 의해 대사됨.
  - 타다라필은 CYP 동종효소에 의해 대사되는 약물(예, 테오필린, 와파린, 미다졸람, 로바스타틴, 보센탄)의 제거를 임상적으로 유의하게 억제하거나 유도하지 않을 것으로 예상됨.타다라필(10 mg 및 20 mg 1일 1회)은 미다졸람 또는 로바스타틴의 노출(AUC)에 유의한 영향을 미치지 않았음. 타다라필(40 mg 1일 1회)은 CYP2C9와 CYP3A4의 기질인 보센탄과 그 대사체의 노출(AUC 및 최고 혈장 농도)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 타다라필 40 mg 1일 1회 투여와 마시텐탄과 같은 CYP3A4 기질 간에 PK 상호작용이 없음을 나타냄
  - 마시텐탄은 P-gp, MDR-1의 기질이 아님. 마시텐탄과 활성대사체는 OATP 1B1과 1B3의 기질이 아님.
  - 타다라필 40 mg 1일 1회 투여가 디곡신(p-gp 기질) 0.25 mg 1일 1회 투여의 PK에 미치는 영향을 단독(dedicated) 상호작용 임상시험에서 조사하였음. 건강한 시험대상자에서 10일 동안 타다라필(40 mg 1일 1회)의 병용 투여는 디곡신(0.25 mg/day)의 항정 상태 PK에 유의한 영향을 미치지 않았음

  <u>타다라필이 마시텐탄 약동학에 미치는 영향</u>
  - 타다라필은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 중등도의 민감한 CYP3A4 기질로 분류됨.
  - 마시텐탄이 실데나필의 약동학에 미치는 영향을 확인하기 위한 상호작용 임상시험에서 마시텐탄 10mg 1일 1회 투여는 실데나필 20 mg의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 실데

나필은 타다라필보다 더 민감한 CYP3A4 기질이므로, 마시텐탄과 타다라필 간 약동학적 상호작용은 예상되지 않음.

* 실데나필은 주로 CYP3A4에 의해 대사됨. CYP3A4의 강력한 억제제 병용시 AUC가 ≥5배 증가됨.

- 마시텐탄이 다른 CYP3A4 기질인 에티닐에스트라디올과 노르에틴드론의 약동학에 미치는 영향을 확인하기 위한 상호작용 임상시험에서 마시텐탄은 에티닐에스트라디올과 노르에틴드의 약동학에 영향을 미치지 않았음
- 마시텐탄은 P-gp, MDR-1의 억제제가 아니며, 마시텐탄 활성대사체는 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp의 억제제가 아님
- 마시텐탄 및 활성대사체는 임상적으로 관련 있는 농도에서 OATP1B1, OATP1B3의 기질 및 억제제가 아니며, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BCRP, MATE-1, MATE-K 저해제가 아님. 간 담즙산 수송체(즉, 담즙산염 유출 펌프, 나트륨 의존성 타우로콜산염 공동 수송 폴리펩티드)와 상호작용을 나타내지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 품목허가를 뒷받침하는 핵심임상시험자료는 [AC-077A301] 임

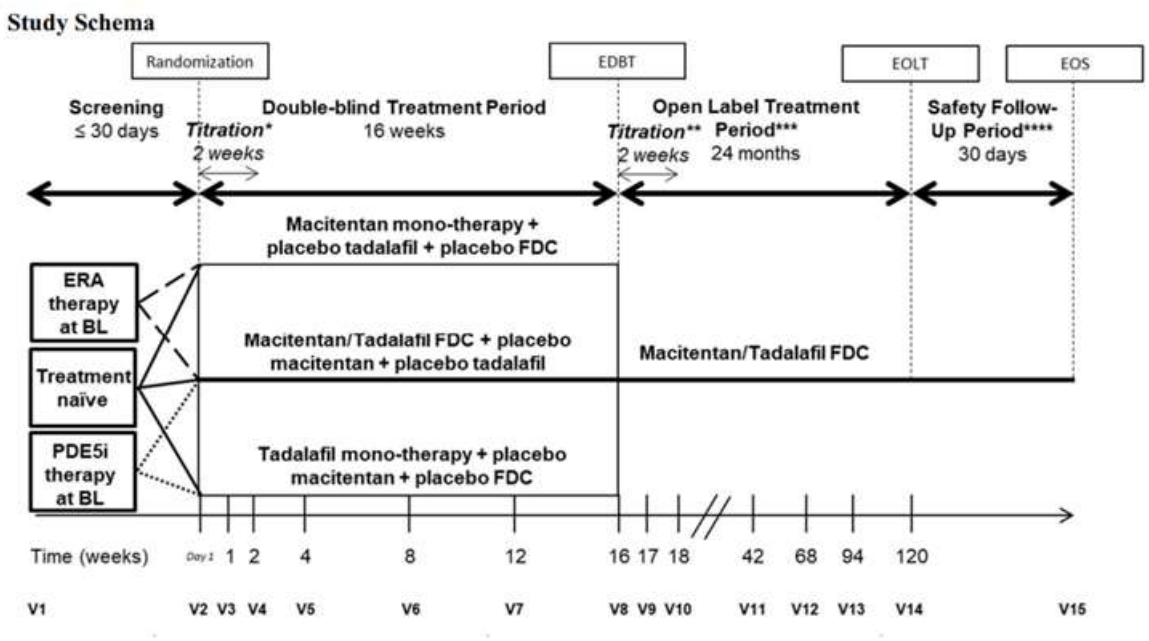
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[AC-077A301] Prospective, multi-center, double-blind, randomized, active-controlled, triple-dummy, parallel-group, group-sequential, adaptive Phase 3 clinical study to compare the efficacy and safetyof macitentan and tadalafil monotherapies with the corresponding fixed dose combination insubjects with pulmonary arterial hypertension (PAH), followed by an open-label treatment periodwith macitentan and tadalafil fixed dose combination therapy

- 시험 목적 및 평가변수 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg 복합제의 베이스라인 대비 이중맹검 치료종료시점(end of double-blind treatment, EDBT)의 폐혈관저항(PVR) 비율이 마시텐탄 10mg 및 타다라필 40mg 대비 우월함을 확인하고자 함

Objectives	Endpoints
Co-Primary	
• To evaluate the effect of the M/T FDC vs macitentan 10 mg alone on PVR at EDBT in participants with symptomatic WHO Group 1 PAH who are PAH-specific treatment naïve or are currently being treated with an ERA as monotherapy. • To evaluate the effect of the M/T FDC vs tadalafil 40 mg alone on PVR at EDBT in participants with symptomatic WHO Group 1 PAH who are PAH-specific treatment naïve or are currently being treated with a PDE-5i as monotherapy.	• Change in PVR expressed as the ratio of geometric means of EDBT to baseline.
Secondary	
• To evaluate the effect of the M/T FDC compared to the respective monotherapies on: – Exercise capacity. – PAH symptoms in participants' cardiopulmonary and cardiovascular function. – WHO FC. • To evaluate the safety and tolerability of the M/T FDC in the participant population.	• Change from baseline to EDBT in 6MWD. • Change from baseline to Week 16 in PAH-Symptoms and Impact™ (PAH-SYMPACT™) in Cardiopulmonary symptom domain score. • Change from baseline to Week 16 in PAH-SYMPACT™ in Cardiovascular symptom domain score. • Proportion of participants with absence of worsening in WHO FC from baseline to EDBT. • For a list of Safety Endpoints, refer to Section 6.2 of the protocol.
Other	
• For a list of Other Efficacy Objectives, refer to Section 2.3 of the protocol.	• For a list of Other Efficacy Endpoints, refer to Section 6.1.3 of the protocol.

- 임상시험 설계 : 폐동맥 고혈압 관련 치료를 받은 적이 없거나(치료 경험이 없음), ERA 또는 PDE-5i를 최소 3개월 동안 사전에 정의된 안정적 용량으로 투여 받은 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 16주 이중맹검 치료기간 및 24개월 단일군 공개 투여기간으로 구성된 전향적, 무작위배정, 활성대조, 삼중위약, 평행군, 적응적 설계의 임상시험



- 베이스라인 시점의 치료요법에 따라 다음과 같이 무작위배정되었고, 치료 경험이 없는(treatment naive) 환자들이 적어도 50%로 포함될 수 있도록 등록율을 면밀하게 모니터링하였음. 이중맹검 기간(16주) 동안 마시텐탄/타다라필 10/40 mg 고정용량 복합제, 마시텐탄 10 mg 또는 타다라필 40 mg 단독요법을 투여받음. 16주의 이중맹검 기간이 완료된 다음, 모든 시험대상자는 24개월의 연장기에서 마시텐탄/타다라필 10/40mg를 투여받음
- 베이스라인 치료법에 따른 층화 :
  · 치료 경험이 없는(Treatment-naive) 대상자는 복합제, 마시텐탄, 타다라필에 2:1:1로 무작위배정
  · 허용되는 ERA 단독요법을 투여한 대상자는 복합제, 마시텐탄에 2:1로 무작위배정
  · 허용되는 PDE-5i 단독요법을 투여한 대상자는 M/T FDC 또는 타다라필에 2:1로 무작위배정
  (업체 요청으로 상세 그림 비공개)

[redacted]

- 임상기간 : 이중맹검기간 및 공개연장기간으로 구분됨
  · (이중맹검기간) 폐동맥 고혈압 환자(폐동맥 고혈압 관련 치료 경험이 없거나 ERA 또는 PDE-5i 단

독요법으로 안정적 치료를 받음)를 대상으로 마시텐탄/타다라필 10/40 mg 고정용량 복합제와 마시텐탄 10 mg 및 타다라필 40 mg 단독요법의 유효성과 안전성을 비교하는 16주, 전향적, 다기관, 적응적(adaptive), 삼중 위약, 활성 대조, 평행군, 그룹 순차적, 무작위배정, 이중맹검 기간

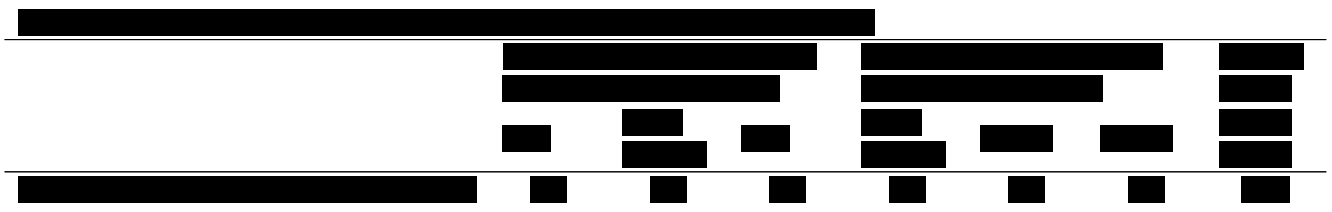
- (공개 연장기간) 연장 시험은 마시텐탄/타다라필 10/40 mg 복합제로 치료받은 대상자에서 장기 유효성과 안전성을 수집하기 위한 목적으로 이중맹검기간 동안 받은 치료요법과 관계 없이 모든 대상자가 마시텐탄/타다라필 10/40 mg 복합제를 단독으로 투여하며, 24개월 공개로 진행하였으며, 16주 이중맹검 기간 이후 유효성 자료 제공을 위해 2022년 12월 31일자로 자료를 마감함.

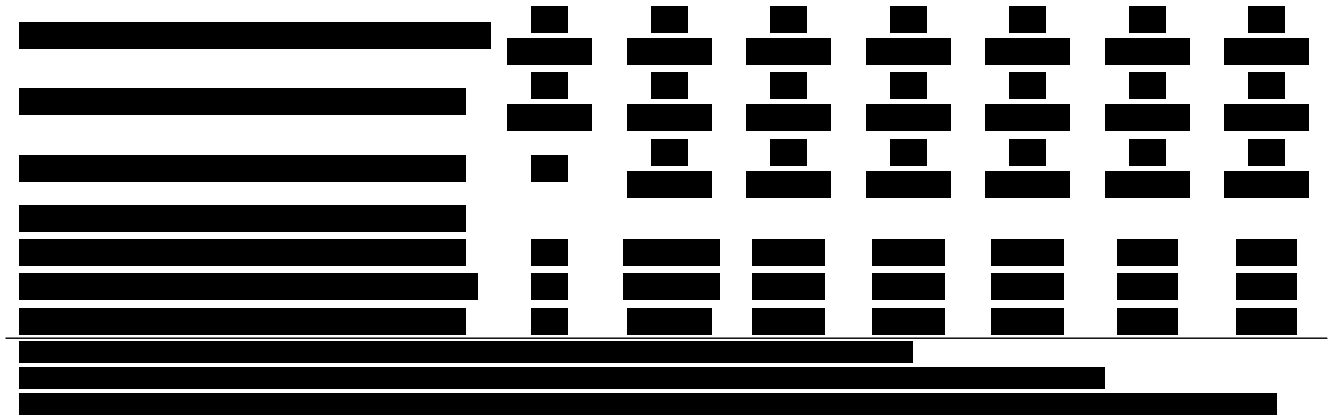
  * 이중맹검 및 공개 연장기간 동안 복합제 치료기간 중앙값 59.86 (0.6, 151.6)주 [N=185]), 데이터베이스 잠금일 2023.2.9.)

- 임상시험용의약품 투여방법 :
  - 임상시험용의약품 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg 복합제, Adcirca®, Opsumit®
  - 투여 방법 : 임상시험용의약품 1일 1회 동일한 시간대(가능한 아침)에 투여
  - 투여군별 투여약물

	마시텐탄/타다라필 복합제 투여군	마시텐탄 단독투여군	타다라필 단독투여군
적정단계 Week1	마시텐탄 10mg 1정 타다라필 20mg 1정 타다라필 위약 1정	마시텐탄 10mg 1정 타다라필 위약 2정	마시텐탄 위약 1정 타다라필 20mg 1정 타다라필 위약 1정
적정단계 Week2	마시텐탄 10mg 1정 타다라필 20mg 2정	마시텐탄 10mg 1정 타다라필 위약 2정	마시텐탄 위약 1정 타다라필 20mg 2정
유지단계	마시텐탄 위약 1정 타다라필 위약 2정 마시텐탄/타다라필 10/40mg 1정	마시텐탄 10mg 1정 타다라필 위약 2정 마시텐탄/타다라필 위약 1정	마시텐탄 위약 1정 타다라필 20mg 2정 마시텐탄/타다라필 위약 1정

- 주요 선정기준 :
  - 만 18세 이상 성인으로 무작위배정 5주 전 중앙 판독 결과 평균 폐동맥압(mPAP)≥ 25 mmHg, 폐동맥쐐기압(PAWP) 또는 좌심실 이완기말압(LVEDP) ≤ 15 mmHg, 폐혈관저항(PVR) ≥ 240 dyn・sec/cm^5(3 WU)이 확인된 증상성(WHO FC Ⅱ 또는 Ⅲ)의 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 환자
  - 이전 치료 경험이 없거나, 계획서에서 정한 용량 이하의 ERAs 또는 PDE5i를 베이스라인 방문 이전 3개월 이상 안정적인 용량으로 투여받았고, 스크리닝 시 6MWD 가 최소 100m, 최대 450m의 범위에 해당하는 환자
- 시험대상자 수 :
  - 목표 시험대상자 수 : 170명
  - 무작위배정된 시험대상자 수 : 187명(복합제 108명, 마시텐탄군 35명, 타다라필 44명)





(업체 요청으로 상세 표 비공개)

- 3개 층(strata)으로 무작위배정된 시험대상자는 치료경험이 없는 대상자(복합제 50명, 마시텐탄 24명, 타다라필 25명), 이전에 ERA(복합제 21명, 마시텐탄 11명) 또는 PDE5i(복합제 37명, 타다라필 19명)를 투여한 환자로 배정되었음

(업체 요청으로 상세 그림 비공개)



- 주요 분석군 :

	Treatment-naive and prior ERA strata			Treatment-naive and priorPDE-5i strata			All strata
	Macitentan	M/T FDC	Total	Tadalafil	M/T FDC	Total	M/T FDC
All randomized	35	71	106	44	87	131	108
Full analysis set	35 (100.0%)	70 (98.6%)	105 (99.1%)	44 (100.0%)	86 (98.9%)	130 (99.2%)	107 (99.1%)
Safety set	35 (100.0%)	70 (98.6%)	105 (99.1%)	44 (100.0%)	86 (98.9%)	130 (99.2%)	107 (99.1%)

- 인구통계학 정보 : 시험대상자는 주로 여성[시험군 76.6%(여성), 마시텐탄군 82.9%(여성), 타다라필군 77.3%(여성)]이었으며, 연령(중앙값)은 48 ~ 54.5(18-80)세였음. 시험대상자 대부분의 대상자는 백인(61.8%)과 아시아인(31.7%)이었음.
  - 치료 경험이 없는 대상자(52.7%)와 이전에 진단을 받고 3개월 동안 안정적 용량으로 ERA (17.2%) 또는 PDE-5i 단독요법(30.1%)을 투여받은 대상자가 모두 포함되었음.
  - 모든 시험대상자는 WHO FC Ⅱ 또는 Ⅲ(48.9%) 였음

- 병인은 특발성 PAH 환자가 대부분이었음. 진단 받은 이후 기간은 0.5년 미만(중앙값)이었음
- 인구통계학 및 베이스라인 시점의 질병 특성은 WHO FC 분포를 제외하고 군 간 유사하였음. 마시텐탄/타다라필 복합제군에서 WHO FC Ⅱ 비율(60.7%)이 마시텐탄군(31.4%) 및 타다라필군(43.2%) 대비 높은 경향을 보였음. 이러한 불균형은 치료 경험이 없는 층(stratum) 중 마시텐탄/타다라필 복합제군의 WHO FC Ⅱ 비율(57.1%)이 마시텐탄군(16.7%) 및 타다라필군(32.0%)보다 높게 나타나는데 주로 기인하였음

• 노출기간 : 마시텐탄/타다라필 복합제의 평균 투여기간은 마시텐탄군 및 타다라필 군보다 다소 짧은 경향을 보였으며, 이는 복합제군에서 조기 중단된 환자가 더 많은 데에 기인함

	Treatment-naive and prior ERA strata		Treatment-naive and priorPDE-5i strata		All strata
	Macitentan	M/T FDC	Tadalafil	M/T FDC	M/T FDC
Analysis set: Safety	35	70	44	86	107
Total duration of treatment (weeks)(N)	35	70	44	86	107
Mean (SD)	16.87 (1.307)	14.38 (5.201)	15.98 (0.952)	14.92 (4.412)	14.85 (4.547)
Median	16.43	16.21	16.00	16.14	16.14
Range	(15.1; 20.1)	(0.6; 21.1)	(11.0; 18.0)	(0.7; 21.1)	(0.6; 21.1)
Total duration of treatment (weeks)					
<4	0	9 (12.9%)	0	8 (9.3%)	10 (9.3%)
4 -8	0	2 (2.9%)	0	1 (1.2%)	2 (1.9%)
8 - 12	0	0	1 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
12 - 16	7 (20.0%)	16 (22.9%)	17 (38.6%)	18 (20.9%)	25 (23.4%)
>= 16	28 (80.0%)	43 (61.4%)	26 (59.1%)	58 (67.4%)	69 (64.5%)

a Total duration of treatment is defined as (date of EOT-DB - date of first dose of study treatment +1)/7.
Note: Treatment-naïve participants randomized to M/T FDC are counted in each M/T FDC arm and as such contribute twice in the display

• 용량 조절 : 유지기간 동안 복합제 투여군에서 타다라필 용량만 조절되었음. 3명의 시험대상자에서 타다라필 용량이 40mg에서 20mg으로 감량되었으며(이상반응 2명, 특정되지 않은 사유 1명), 2명의 시험대상자에서 20mg에서 40mg으로 증량되었음. 1명의 시험대상자는COVID-19에 의한 의약품 배송 문제로 3번을 초과해서 용량이 조절되었음,

	Treatment-naive and prior ERA strata		Treatment-naive and priorPDE-5i strata		All strata
	Macitentan	M/T FDC	Tadalafil	M/T FDC	M/T FDC
Analysis set: Safety	35	70	44	86	107
Subjects receiving tadalafil 40 mg at least once	NA	67 (95.7%)	44 (100.0%)	85 (98.8%)	104 (97.2%)
Total duration of tadalafil 20 mg[a] N	-	69	25	48	69
Mean (SD) (week)	-	1.40 (2.369)	1.00 (0.000)	1.01 (0.093)	1.40 (2.369)
Median	-	1.00	1.00	1.00	1.00
Range	-	(0.6; 16.9)	(1.0; 1.0)	(0.7; 1.6)	(0.6; 16.9)
Total duration of tadalafil 40 mg[a] N	-	67	44	85	104
Mean (SD) (week)	-	13.39 (4.831)	15.31 (1.382)	14.40 (4.245)	14.21 (4.350)
Median	-	15.14	15.36	15.71	15.71
Range	-	(0.6; 19.0)	(7.9; 18.0)	(0.6; 20.3)	(0.6; 20.3)

Adjustment of tadalafil dose					
Increase from 20 mg to 40 mg	–	2 (2.9%)	0	1 (1.2%)	2 (1.9%)
Decrease from 40 mg to 20 mg	–	3 (4.3%)	0	1 (1.2%)	3 (2.8%)

[a] Total duration of tadalafil 20 mg/40 mg is a sum of all intervals where tadalafil 20 mg/40 mg was taken. Interval duration is defined as (date of last tadalafil 20 mg/40 mg in the interval – date of first tadalafil 20 mg/40 mg in the interval + 1)/7.
Note: Titration phase is excluded from the summary of tadalafil adjustments

- 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 EDBT의 기하 평균 비율로 나타낸 PVR의 변화
  - 마시텐탄/타다라필 복합제의 베이스라인 대비 EDBT의 기하 평균 비율로 나타낸 PVR 변화율은 타다라필 단일제군 대비 통계적으로 유의한 감소(28%)를 보였음[0.72 (95%CI 0.64, 0.80, p<0.0001)]. 마시텐탄/타다라필 복합제와 타다라필 단일제군의 베이스라인부터 EDBT까지 PVR의 절대 평균 변화는 각각 384.5 vs -180.8 dyn.sec/cm^5로, 치료 효과는 -174 dyn.sec/cm^5(95% CI -251, -97.4)였음

(업체 요청으로 상세 표 비공개)





- 마시텐탄/타다라필 복합제의 베이스라인 대비 EDBT의 기하 평균 비율로 나타낸 PVR 변화율은 마시텐탄 단일제군 대비 통계적으로 유의한 감소(29%)를 보였음[0.71(95%CI 0.61, 0.82), p<0.0001]. 마시텐탄/타다라필 복합제와 마시텐탄 단일제군의 베이스라인부터 EDBT까지 PVR의 절대 평균 변화는 각각 -370.5 vs -162.0 dyn.sec/cm^5로, 치료 효과는 -178 dyn.sec/cm^5(95% CI -269, 86.8)였음
- 통계처리방법에 따른 민감도 분석결과, 전체 임상시험결과와 동일한 결과를 보였음
- PVR에 대한 치료효과는 사전에 정의된 하위군(연령, 성별, 인종, 지리학적 위치, 지역, WHO FC) 및 병기 전체에 걸쳐 일관되었음. 또한 치료 경험이 없는 대상자에서 초기 요법 또는 이전 단독요법에 대한 노출 여부에 관계없이 치료효과는 일관되었음
  - 마시텐탄/타다라필 10/40mg 복합제 vs 마시텐탄 :
    treatment naive : 0.70 (95%CI 0.58, 0.84; p=0.0002)
    prior ERA : 0.68 (95%CI 0.53, 0.86; p=0.0025)
  - 마시텐탄/타다라필 10/40mg 복합제 vs 타다라필 :
    treatment naive : 0.66 (95%CI 0.56, 0.78; p<0.0001)
    prior ERA : 0.81 (95%CI 0.70, 0.94; p=0.0066)

- 이차 유효성 평가변수

<u>운동능력(베이스라인부터 EDBT까지 6분 보행거리(6MWD) 변화)</u>

- 사전에 정의된 계층적(hierarchical) 검정절차에 따라 마시텐탄/타다라필 복합제군의 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화에 대해 단독군과 차이 검정시, 통계적으로 유의한 개선을 보이지 않았으나, 복합제군에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였음
- 마시텐탄/타다라필 복합제의 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화는 타다라필 대비 통계적으로 유의하지 않았음[25.37 m (95%CI 0.93,51.59), p=0.0591]
- 마시텐탄/타다라필 복합제의 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화는 마시텐탄 대비 통계적으로 유의

하지 않았음[16.04m (-17.0,49.08), p=0.3802]

- 특히 치료경험이 없는 하위집단에서 마시텐탄/타다라필 복합제 투여군의 6MWD 변화는 타다라필 단독군 대비 수치적으로 더 현저한 개선을 보였음

(업체 요청으로 상세 표 비공개)



PAH-SYMPACT 심폐 및 심혈관 증상 영역 점수의 베이스라인부터 제16주까지 변화

- 모든 치료군에서 베이스라인 대비 EDBT 시점에 PAH-SYMPACTTM* 심폐 및 심혈관 증상 영역 점수가 감소하였으나, 군마시텐탄/타다라필 복합제군에서 PAH-SYMPACTTM 심폐 및 심혈관 증상 영역 점수 변화는 단독군과 비교 시 군 간 유의한 차이가 확인되지 않았음.

베이스라인부터 EDBT까지 WHO FC 악화가 나타나지 않는 시험대상자의 비율

- WHO FC는 stage에 따라 제시하였음. 마시텐탄/타다라필 복합제에서 WHO FC 악화가 나타나는 시험대상자 비율이 수치적으로 더 높았음. 이는 병발성 사례(intercurrent event) 및 결측데이터가 더 많이 보고되어 악화(worsening)으로 간주된 사례가 더 많은데 기인할 수 있음

• 기타 유효성 평가변수 :

베이스라인부터 EDBT까지 이환 및 사망사건 중 첫 번째 사건이 발생할 때까지의 시간

- 16주 무작위배정 맹검기간동안 마시텐탄/타다라필 복합제 투여군에서 2명 모든 원인에 의한 3망 및 폐동맥고혈압으로 인한 입원이 보고되었음. 보고된 대상자 수가 적어 군 간 차이에 대해 결론을 어려움

베이스라인부터 EDBT까지 모든 원인 및 PAH 관련 입원의 년당 건수 및 입원환자의 년당 입원일수

- 16주의 이중맹검기간 동안 입원 건수가 너무 작아 의미있는 결과를 도출하기 어려움.
- 마시텐탄/타다라필 복합제군에서 모든 원인에 의한 응급실 방문이 1건 보고되었고, PAH 관련 응급실 방문은 확인되지 않았음

베이스라인부터 EDBT까지 NT-proBNP 변화

- 마시텐탄/타다라필 복합제 투여군의 베이스라인부터 EDBT까지 NT-proBNP 변화는 각 단일제 보다 더 큰 감소(약 40%)를 보였음

베이스라인부터 EDBT까지 PAH-SYMPACTTM physical impact, cognitive/emotional impact 영역 점수 변화

- 모든 군에서 베이스라인부터 EDBT까지 PAH-SYMPACTTM physical impact, cognitive/emotional impact 영역 점수 변화는 감소하였으나, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

베이스라인부터 EDBT까지 EQ-5D-5L, EQ-VAS까지 변화

- 베이스라인부터 EDBT까지 EQ-5D-5L index score, EQ-VAS 변화에 대해 군간 유의한 차이를 보이지 않았음

베이스라인부터 EDBT까지 WPAI score까지 변화

- 베이스라인부터 EDBT까지 WPAI score에 대해 군간 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

베이스라인부터 EDBT까지 혈역학적 변수의 변화

- 마시텐탄/타다라필 복합제군의 mPAP가 각 단일제군 대비 좀 더 많이 감소(약 -9 ~ -10mmHg vs -3 ~ -4mmHg)하였음. Cardiac idex는 전반적으로 증가하였는데 복합제군에서 단독군 대비 좀 더 증가하였음(+0.5 ~ +0.6 L/min/m2 vs +0.2 L/min/m2). 복합제군의 Stroke volume index(+10mL/m2), mixed venous oxygen saturation(SvO2, 약 +4%)도 각 단일제 대비 상당한 증가를 보였음. 평균적으로 postcapillary pulmonary pressure의 표지자에 대해 유의한 변화는 확인되지 않았음
- 평균 right atrial pressure(mRAP)는 마시텐탄/타다라필 복합제군(-1.4mmHg) 및 마시텐탄 단일제군(-0.3mmHg)에서 감소하였고, 타다라필군은 증가하였음(+0.4mmHg). EDBT 시점에 우심방압 ≤8mmHg의 시험대상자 비율은 복합제군과 각 단일제군 간 유의한 차이는 확인되지 않았음

  * EDBT 시점에 우심방압 ≤8mmHg의 시험대상자 비율

  마시텐탄/타다라필 복합제 vs 마시텐탄 : 48.6%(34/70명) vs 62.9%(22/35명), Risk ratio 0.8(0.5-1.2), p=0.214

  마시텐탄/타다라필 복합제 vs 타다라필 : 46.5%(24/44명) vs 46.5%(40/86명), Risk ratio 0.9(0.6-1.3), p=0.459

• 안전성 평가변수 :

- 이상반응(TEAE) : 마시텐탄/타다라필 복합제군(82.2%)에서 하나 이상의 이상반응을 경험한 대상자 비율이 마시텐탄군(71.4%) 및 타다라필군(79.4%) 보다 높거나 유사하였음. 마시텐탄/타다라필 복합제군내에서 이상반응을 경험한 시험대상자는 치료경험이 없는 층(87.8%)에서 이전 ERA(76.2%), 이전 PDE-5i(78.4%)를 투여받은 층 보다 더 높게 보고되었음

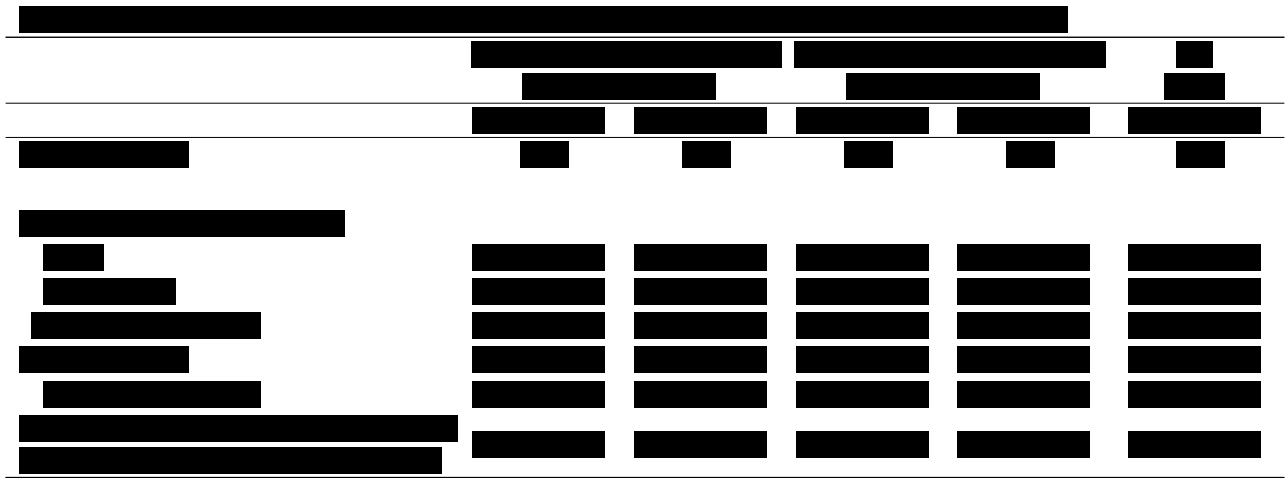
  투여군과 관계없이 10% 이상 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 설사 및 말초부종이었음. 그 외 복합제 투여군에서 5% 이상 보고된 이상반응은 헤모글로빈 감소, 빈혈, 저혈압, 말초 종창(peripheral swelling)이었음

  마시텐탄/타다라필 복합제군(14.0%)에서 중증으로 보고된 이상반응 발생율은 마시텐탄군(5.7%) 및 타다라필군(6.8%)보다 높았음. 복합제 중 2명에서 두통 및 심부전이 중증으로 보고되었으며, 그외 다른 중증 이상반응은 1건씩 보고되었음

  지리학적 위치, 지역, 연령, 성별, 인종 및 층화에 따른 하위분석군에서도 전반적으로 군간 유사한 경향을 보였음. 다만, 심장 및 근골격계 이상반응은 65세 이상 고령자에서 젊은 시험대상자(18-65세) 대비 더 높은 경향을 보였는데, 이는 노화에 따른 변화로 간주됨

  마시텐탄/타다라필 복합제군 및 타다라필군의 이상반응으로 인해 투여를 중단한 대상자는 각각 9명 및 2명이었음

(업체 요청으로 상세 표 비공개)



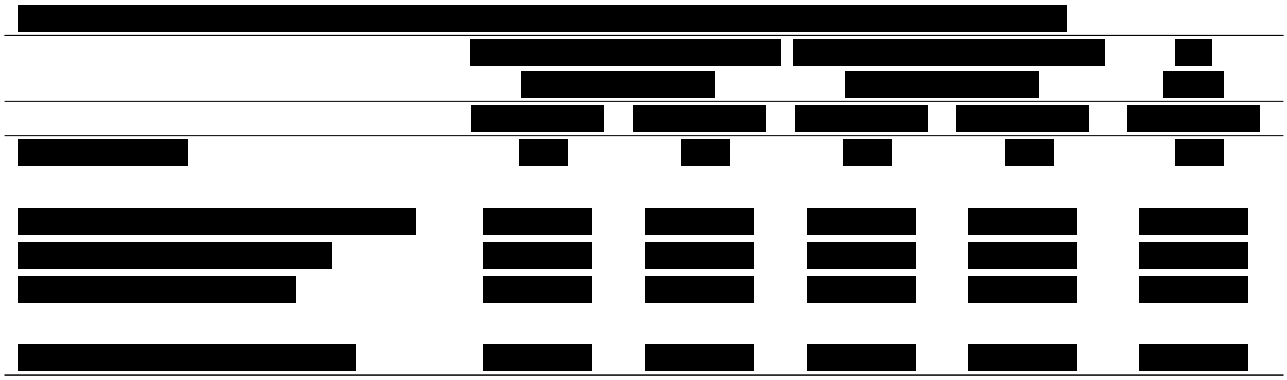
- 사망(Death) : 16주의 이중맹검기간 동안 마시텐탄/타다라필 복합제군에서만 3건의 사망사례(투여후 2건)가 보고되었으나, 약물과의 관련된 것으로 평가된 사례는 없었음

  1) 1명(복합제군, 이전 ERA(암브리센탄))은 심부전 병력이 있는 상태에서 등록되었으며, 저혈압으로 인해 제4일에 시험을 중단하였음. 시험대상자는 입원을 거부하였으며, 제6일에 암브리센탄 투여를 시작했으나 점차 악화되어 제19일에 심부전 악화로 사망하였음

  2) 1명(복합제군, 이전 PDE-5i)은 설사, 저혈압, 탈수, 신부전으로 제104일에 입원하였으며, Clostridium difficile 위장염으로 진단되었음. 대상자는 진행성 신부전, 대사성 산증, 호흡 부전으로 상태가 악화되었으며 제105일에 클로스트리디움 디피실 위장염으로 인해 사망하였음

3) 1명(복합제, 치료경험이 없음) 이중맹검 치료 중단후 >30일에 COVID-19 폐렴으로 사망하였으며, 해당사건은 투여후 발생한 것으로 간주되지 않았음

(업체 요청으로 상세 표 비공개)



- 중대한 이상반응(SAE) : 복합제군의 중대한 이상반응 발생율은 단독군 대비 더 빈번하게 보고되었음(복합제군 14.0%, 마시텐탄군 8.6%, 타다라필군 9.1%). 마시텐탄/타다라필 복합제군내에서 중대한 이상반응을 경험한 시험대상자는 치료경험이 없는 층(16.3%, 8/49명)에서 이전 ERA(14.3%, 3/21명), 이전 PDE-5i(10.8%, 4/37명)를 투여받은 층 보다 더 높게 보고되었음

  복합제군 중 2명 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 심부전과 호흡곤란이었음.
- 중대한 약물이상반응 : 복합제군에서 중대한 약물이상반응은 심부전, 호흡곤란, 빈혈, 말초 종창, 우심실 부전, 얼굴 종창이 각 1건씩 보고되었음
- 특별관심있는 이상사례(AESI)

1) 저혈압 : 마시텐탄/타다라필 복합제군에서만 저혈압이 보고되었으며(7.5%, 8/107명), 모두 경증 또는 중등증이었음. 기립성 저혈압(경증, 관련없음)으로 중대한 이상반응이 1명에서 보고되었음
2) 빈혈 : 마시텐탄/타다라필 복합제군(18.7%)에서 빈혈이 마시텐탄군(2.9%) 및 타다라필군(2.39%) 보다 더 많이 보고되었음. 복합제군 중 치료경험이 없는 시험대상자 1명에서 빈혈이 중대한 이상반응으로 보고되었으며(제22일 Hb 75g/L, 제33일 68g/L), 치료 중단후 RBC를 투여 받았으며 회복되었음(resolved). 복합제군 중 치료경험이 없는 시험대상자 2명이 빈혈로 인해 투여를 중단하였음(중대한 이상반응 1건 포함). 복합제 투여군 중 1명에서 중증으로 보고되었으며(Hb 제56일 95g/L, 제94일 87g/L), 제96일에 hemorrhoidal hemorrhage가 보고되어 수혈을 받았음
3) 부종 : 마시텐탄/타다라필 복합제군(20.6%)에서 부종이 마시텐탄군(14.3%) 및 타다라필군(15.9%) 보다 더 많이 보고되었음. 대부분 경증 및 중등증으로 보고되었으나, 1건은 중증 및 중대한 이상반응으로 보고되었음(복합제 군중 치료경험이 없는 시험대상자에서 제14일에 말초 종창이 보고되었으며, 투여 중단후 회복됨). 2명의 시험대상자가 부종으로 인해 투여를 중단하였음. 복합제 군에서 부종(주로, 말초 부종)이 65세 이상 고령자 및 여성 하위집단에서 좀 더 빈번하게 보고되었음
4) 간장애 관련 이상반응 : 간 아미노전이효소 증가는 모든 치료군에서 드물게 보고되었으며(복합제군 0.9%, 마시텐탄군 2.9%, 타다라필 9.1%), 중대한 이상반응으로 보고된 사례는 없었음. 대부분 경증~중등증으로 보고되었으나, 1건은 중증으로 보고되었음(복합제 투여군 중 1명에서 만성 C형 간염 및

HIV 병력이 있는 환자에서 트랜스아미나제 증가(중중)*, AESI 발생후 투여중단 및 이후 회복됨). 타다라필군 중 AST 증가(3.6xULN)로 인해 투여 중단 1명 및 ALT 증가(5.1xULN)로 인해 시험을 중단하였음

* 제113일, 제201일 AST 및 ALT <3x ULN, 제127일 ALT 18.8x ULN, AST 7.5x ULN) 상승

5) 헤모글로빈 검사이상 : 마시텐탄/타다라필 복합제군(-13.9 g/L)에서 베이스라인 대비 16주 시점의 헤모글로빈 변화량은 마시텐탄군(-6.8 g/L) 및 타다라필군(-0.8 g/L) 대비 더 감소하였음. 복합제군중 베이스라인 대비 HGB > 50 g/L 감소 3명, HGB < 80 g/L 2명에서 보고되었음

6) 간 트랜스전이효소 이상 : ALT 또는 AST ≥3×ULN 증가된 시험대상자는 복합제군에서 1명, 타다라필군에서 2명에서 보고되었음

- 활력징후 : 일부 환자에서 맥박수, 혈압 이상이 보고되었으나, 복합제군 및 단독군 간 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음

• 안전성 평가변수(이중맹검 및 공개연장기간(cut-off 22.12.31) : 이중맹검기간동안 참여한 186명 중 185명은 이중맹검 또는 공개연장기간 중 마시텐탄/타다라필 복합제를 투여받았으며, 노출기간 중앙값은 59.86주(0.6-151.6)였음.

- 이중맹검기간 종료시 복합제군 91/107명, 마시텐탄군 35/35명, 타다라필군 43/44명이 공개연장기간 동안 지속적으로 투여받았음
- 이상반응 : 이중맹검 및 공개연장기간 동안 임의시점에 마시텐탄/타다라필 복합제로 치료 받은 환자에서 전체 이상반응 발생율은 91.9%였음. 10% 이상 가장 흔하게 보고된 이상반응은 COVID-19, 두통, 말초 부종 및 빈혈이었으며, 5% 이상으로 보고된 이상반응은 헤모글로빈 감소, 기침, 저혈압, 상기도 감염, 관절통, 호흡곤란, 근육통, 등허리 통증, 두근거림 및 발열이 보고되었음. 마시텐탄군에서 복합제로 전환한 시험대상자에서 COVID-19, 헤모글로빈 감소가, 타다라필군에서 복합제로 전환한 시험대상자에서 COVID-19, 빈혈, 호흡곤란 및 발열이 더 빈번하게 보고되었음. 새롭게 확인된 안전성 문제는 없었음
- 이상반응으로 인해 투여를 중단한 시험대상자 :이중맹검 및 공개연장기간동안 이상반응으로 인해 투여를 중단한 시험대상자는 9.2%였음. 투여중단을 초래한 약물이상반응은 다음과 같음; 빈혈과 헤모글로빈 감소(합쳐서 1.6%), 말초 부종과 말초 종창(합쳐서 1.1%); 얼굴 종창(0.5%); 과민성(0.5%); 혈관부종(0.5%); 아미노전이효소 증가(0.5%), ALT 증가(0.5%), AST 증가(0.5%), 오심(0.5%), 두근거림(0.5%), 근육통(0.5%), 및 저혈압(0.5%).
- 사망 : 공개연장기간 동안 복합제 투여군에서 2건의 사망(투여후 1건 발생 포함)이 보고되었음

1) 복합제 투여군(이전 PDE-5i) 중 1명에서 우심실부전(제622일에 치명적 사건 발생)으로 사망하였음. 해당 환자에서 이전에 보고된 7건의 우심실부전 사건, 간경변(간울혈로 인함), 문맥 고혈압, 식도 정맥류, 급성 신손상 등이 보고되었음

2) 복합제 투여군(이전 PDE-5i) 중 1명에서 치료를 중단하고 1년 이상 경과후 뇌혈관 사고로 사망이 보고되었으며, 투여후 발생한 사건으로 간주되지 않음

- 중대한 이상사례 : 이중맹검 및 공개연장기간 동안 임의시점에 마시텐탄/타다라필 복합제로 치료 받은 환자에서 중대한 이상반응 발생율은 24.3% 였음. 복합제 군에서 COVID-19(이중맹검기간 1건, 공개연

장기간 4건), 우심실부전(이중맹검기간 1건, 공개연장기간 2건)이 가장 빈번하게 보고되었음. 2명에서 보고된 다른 중대한 이상반응은 심부전, COVID-19, 호흡곤란, 폐렴이 포함되었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목 허가를 뒷받침하기 위한 핵심 임상시험은 폐동맥 고혈압(WHO FC II-III)이 있는 187명의 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군, 평행군, 적응적 설계의 제3상 임상시험임. 동 핵심 임상시험은 혈역학적으로 평균 폐동맥압(mPAP)≥ 25 mmHg, 폐동맥쐐기압(PAWP) 또는 좌심실 이완기말압(LVEDP) ≤ 15 mmHg, 폐혈관저항(PVR) ≥ 240 dyn・sec/cm^5이 확인된 증상성(WHO FC II 또는 III)의 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 환자를 대상으로 마시텐탄/타다라필 10/40mg 복합제(108명), 마시텐탄 10mg 단독군(35명) 또는 타다라필 40mg 단독군(44명) 중 하나로 무작위배정하여 16주간 배정된 약물 투여후 안전성 및 유효성을 비교하였으며, 이후 공개 연장기에서 모든 환자가 마시텐탄/타다라필 복합제로 전환 또는 지속 투여하여 장기적인 안전성 등을 확인하였음. 베이스라인에서 PDE-5i 치료용량을 투여받지 않은 환자는 마시텐탄 10mg 및 타다라필 20mg을 1주 적정기간동안 투여받았음.

- 이중눈가림 기간동안 참여한 시험대상자의 평균 연령은 50.2세(18-80세)였으며, 65% 이상 고령자가 20.4% 포함되었음. 대상자는 주로 여성(62%)이었으며, 대부분 백인(61.8%)과 아시아인(31.7%)이었음. 대상 환자군에는 치료경험이 없거나(52.7%), 이전에 3개월 동안 안정적인 용량으로 ERA(17.2%) 또는 PDE-5i(30.1%) 단독요법을 투여받은 대상자가 포함되었음. 등록된 대상자에는 특발성 폐동맥 고혈압(50.5%), 유전성 폐동맥 고혈압(4.8%), 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압(34.9%), 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥 고혈압(3.2%) 환자가 포함되었음. 베이스라인시점의 모든 시험대상자는 WHO FC II(51.1%) 또는 III(48.9%) 였음
- 마시텐탄/타다라필 복합제의 베이스라인부터 16주 후 단독군 대비 PVR 변화(일차 유효성 평가변수)는 각 단독 투여군 대비 통계적 및 임상적으로 유의한 차이를 보였음. 마시텐탄/타다라필 복합제는 마시텐탄군 대비 PVR이 29% 감소되었으며[0.71(95%CI 0.61-0.82), p<0.0001], 타다라필군 대비 PVR이 28% 감소되었음[0.72(95%CI 0.64-0.80), p<0.0001].

  일차평가변수에 대해 연령, 성별, 인종, 지리적 지역 및 베이스라인 WHO FC 별 하위군 분석결과 전체 분석결과와 동일한 경향성을 보였으며, 치료 경험이 없거나 이전에 ERA 또는 PDE5i에 노출된 환자에서도 일관된 유효성이 확인되었음
- 사전에 정의된 계층적(hierarchical) 검정절차에 따라 주요 이차평가변수인 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화에 대해 복합제 및 각 단독 군과 차이 검정시, 통계적으로 유의한 개선을 보이지 않았으나 복합제군에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였음[복합제 vs 타다라필 25.37 m(95%CI 0.93, 51.59), p=0.0591; 복합제 vs 마시텐탄 16.04m(-17.0,49.08), p=0.3802] 특히, 치료경험이 없는 하위집단에서 마시텐탄/타다라필 복합제 투여군의 6MWD 변화는 타다라필 단독군 대비 수치적으로 더 현저한 개선을 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 마시텐탄/타다라필의 안전성 프로파일은 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 및 공개연장 임상시험자료에 기초함. 이중눈가림 기간동안 총 186명의 시험대상자가 마시텐탄/타다라필 10/40mg(107명), 마시텐탄 10mg(35명) 또는 타다라필 40mg(44명)을 16주간 투여받았음. 이중맹검기간 동안 마시텐탄/타다라필 복합제군(82.2%)에서 투여후 나타난 이상반응(TEAE) 발생율이 마시텐탄군(71.4%) 및 타다라필군(79.4%) 보다 높거나 유사하였음. 마시텐탄/타다라필 복합제군에서 가장 흔하게(10% 이상) 보고된 이상반응은 부종/체액저류(20.6%), 빈혈/헤모글로빈 감소(18.7%) 및 두통(16.8%)였음. 이상반응으로 인해 마시텐탄/타다라필 복합제 투여를 중단한 비율이 8.4%였음. 투여 중단을 초래한 빈번하게 보고되는 이상반응은 빈혈과 헤모글로빈 감소(1.9%), 말초부종/말초 부기(1.9%), 안면부종(0.9%), 과민성(0.9%), 혈관부종(0.9%), 근육통(0.9%), 아미노전이효소 증가(0.9%) 및 저혈압(0.9%)이었음

- 이중눈가림/공개연장 통합자료 중 마시텐탄/타다라필 복합제군에서 가장 흔하게(10% 이상) 보고된 이상반응은 빈혈/헤모글로빈 감소(22.2%), 부종/체액저류(17.3%) 및 두통(14.1%)였음 이상반응으로 인해 마시텐탄/타다라필 복합제 투여를 중단한 비율이 9.2%였음. 투여 중단을 초래한 빈번하게 보고되는 이상반응은 헤모글로빈 감소(1.9%), 말초부종/말초 부기(1.1%), 안면부종(0.5%), 과민성(0.5%), 혈관부종(0.5%), 아미노전이효소 증가(0.5%), ALT 증가(0.5%), AST 증가(0.5%), 오심(0.5%), 두근거림(0.5%) 및 저혈압(0.%) 이었음.근육통(0.9%), 아미노전이효소 증가(0.9%) 및 저혈압(0.9%)이었음

표: 일차 및 주요 이차평가변수

	치료 경험이 없거나 이전에 ERA로 치료받은 경우		치료 경험이 없거나 이전에 PDE-5i로 치료받은 경우	
	마시텐탄군 (n=35)	마시텐탄/타다라필군 (n=70)	타다라필군 (n=44)	마시텐탄/타다라필군 (n=86)
일차평가변수 : 베이스라인 대비 제16주 시점의 PVR 변화				
Baseline mean (SD)	815.9 (401.2)	834.3 (630.9)	802.1 (552.0)	884.7 (640.3)
Reduction at Week 16 (dynes*sec/cm^5) Mean (SD)	-162 (240)	-371 (429)	-181 (237.5)	-385 (396)
Geometric mean (Week 16/Baseline)	0.77	0.55	0.78	0.56
Treatment effect ratios (95% CI)		0.71 (0.61, 0.82)		0.72 (0.64, 0.80)
p-value(양측검정)		<0.0001		<0.0001
주요 이차평가변수 : 베이스라인 대비 제16주 시점의 6분 보행거리(6MWD) 변화				
Baseline mean (SD)	347.2 (88.82)	354.3 (103.49)	361.8 (70.44)	351.0 (98.85)
Reduction at Week 16 Mean (SD)	38.5 (70.4)	52.9 (88.2)	15.9 (45.0)	43.4 (78.0)

Treatment effect Mean (95% CI)	16.04 (-17.0, 49.08)	25.37 (-0.93, 1.59)
p-value(양측검정)	0.3802	0.0591

표: 제3상 임상시험에서 마시텐탄/타다라필을 투여받은 시험대상자에서 보고된 이상반응

A DUE	이중눈가림 기간			이중눈가림/공개기간 통합자료(2022.12.31. 기준)
	마시텐탄/타다라필군 (n=107)	마시텐탄군 (n=35)	타다라필군 (n=44)	마시텐탄/타다라필군 (n=185)
SOC(기관계)	%	%	%	%
전신 장애 및 투여 부위 병태				
부종/체액 저류[a]	20.6%	14.3%	15.9%	17.3%
얼굴 종창	1.9%	0%	2.3%	1.1%
흉통	0.9%	2.9%	0%	1.1%
위장관장애				
오심	5.6%	0%	6.8%	4.3%
소화 불량	3.7%	0%	6.8%	2.2%
구토	3.7%	0%	4.5%	4.9%
복부 불편감	1.9%	2.9%	4.5%	2.2%
복통	1.9%	0%	4.5%	2.2%
위식도 역류 질환	0.9%	2.9%	2.3%	2.2%
신경계 장애				
두통	16.8%	17.1%	13.6%	14.1%
편두통	0.9%	0%	0%	0.5%
실신	0.9%	0%	4.5%	1.6%
감염 및 기생충 감염				
비인두염	2.8%	2.9%	0%	3.8%
인플루엔자	1.9%	2.9%	0%	2.7%
요로 감염	1.9%	0%	0%	4.9%
상기도 감염	0.9%	0%	0%	6.5%
근골격 및 결합 조직 장애				
근육통	5.6%	0%	4.5%	5.9%
등허리 통증	4.7%	2.9%	9.1%	5.4%
사지 통증	2.8%	0%	6.8%	3.8%
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
코 막힘	3.7%	0%	0%	4.9%
비출혈	2.8%	0%	0%	2.2%
심장 장애				
두근거림	3.7%	2.9%	4.5%	5.4%
빈맥	1.9%	0%	0%	1.6%
임상 검사				
아미노 전이 효소 증가	0.9%	0%	2.3%	1.1%
혈액 및 림프계 장애				
빈혈/헤모글로빈 감소[b]	18.7%	2.9%	2.3%	22.2%
혈관계 장애				
저혈압	7.5%	0%	0%	6.5%
홍조[c]	3.7%	5.7%	0%	2.7%
피부 및 피하조직 장애				
발진	1.9%	2.9%	4.5%	3.2%
눈 장애				
시야 흐림	1.9%	2.9%	0%	1.6%
생식계 및 유방 장애				
자궁출혈 증가[d]	4.9%	0%	0%	4.9%
면역계 장애				
과민성	0.9%	0%	0%	0.5%
혈관 부종	0.9%	0%	0%	1.1%

[a]부종/체액 저류(그룹화); 말초부종, 말초부기, 전신부종, 부기, 체액 저류, 골수부종, 관절부기, 부종, 체액량과다 및 심장막삼출 등 포함
[b]빈혈/헤모글로빈 감소(그룹화); 빈혈, 철결핍성빈혈, 만성질환에 의한 빈혈, 헤모글로빈감소, 정상색소빈혈, 범혈구감소증, 혈액손실빈혈 및 골수섬유증 등포함
[c]홍조(그룹화); 홍조 및 안면홍조 등 포함
[d]자궁출혈 증가(그룹화); 월경간출혈, 빈발월경 및 질출혈 등 포함

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 기타 임상시험 8건 제출

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 정기적 유익성-위해성 평가보고서(periodic benefit risk evaluation report) 제출

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 엔도텔린수용체길항제(ERA)인 마시텐탄과 포스포디에스토라제-5-억제제(PDE5i)인 타다라필로 구성된 복합제로, WHO 기능 분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 성인 환자의 장기 치료목적으로 허가를 신청하였음. 폐동맥고혈압 치료경험이 없거나 ERA 단독요법에서 전환하는 환자는 마시텐탄/타다라필 10/20mg 1일 1회 1정으로 시작하여 10/40mg 1일 1회 1정을 유지용량으로 투여하고, PDE5-i 단독요법에서 전환하는 환자 또는 ERA와 PDE5i 병용요법을 진행중인 환자에서 마시텐탄/타다라필 10/40mg을 1일 1회 1정 투여하도록 개발함. 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위해 제1상 임상시험 5건 및 제3상 임상시험 1건(공개연장 자료 포함) 등을 제출하였음.
- 상호작용 : 타다라필 및 마시텐탄의 단독(dedicated) 상호작용 임상시험은 수행되지 않았으나, 타다라필과 마시텐탄은 약동학적 상호작용이 나타날 가능성이 낮음. 복합제 임상자료에서 전반적인 안전성 프로파일은 각 단일제 및 해당 계열에서 알려진 프로파일과 유사하고 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.
  - 마시텐탄은 주로 CYP3A4 효소에 의해 대사되는데, 타다라필은 마시텐탄과 같은 CYP450 isoforms에 의해 대사되는 약물의 제거를 저해하거나 유도하지 않는다고 알려짐. 타다라필에 마시텐탄의 약동학에 미치는 영향을 낮은 것으로 사료됨
  - 타다라필은 주로 CYP3A4에 의해 대사되는 중등도의 민감한 기질로 분류됨. 타다라필 보다 더 민감한 기질로 알려진 실데나필과 마시텐탄의 상호작용 임상시험에서 마시텐탄이 실데나필의 약동학에 임상적으로 유의한 영향이 나타나지 않았음. 이에, 마시텐탄이 타다라필의 약동학에 임상적으로 유의한 영향이 미칠 가능성이 낮음
- 복합제의 생체이용률시험 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg(FDC-2) 또는 미국, 유럽, 캐나다에서 시판되는 마시텐탄 10mg 및 타다라필 40mg(타다라필 20mg 2정) 병용요법으로 단회 공복 투여후 혈장 마시텐탄

및 타다라필의 Cmax, AUCt, AUC∞를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 1.25이내로 생물학적동등함을 입증하였음. 타다라필 10/20mg 또는 영국에서 시판되는 마시텐탄 10mg 및 타다라필 20mg 병용요법으로 단회 공복 투여후 혈장 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUCt, AUC∞를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 1.25이내로 생물학적동등함을 입증하였음.

- 식이 영향 : 마시텐탄/타다라필 10/40mg, 10/20mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUC에 대한 임상적으로 유의한 영향이 확인되지 않았으므로 식이와 관계없이 투여 가능함
  - 마시텐탄/타다라필 10/40mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 ACT-132577의 Cmax, AUC에 대해 식이에 의한 영향은 없었으며, 타다라필의 Cmax는 45% 증가하였으나, AUC에는 영향이 나타나지 않았음
  - 마시텐탄/타다라필 10/20mg 공복 또는 고지방식이후 투여시 마시텐탄 및 타다라필의 Cmax, AUC의 기하평균비 및 90% 신뢰구간은 생물학적동등성범위내로, 식이에 의한 영향이 나타나지 않았음
- 제출된 제3상의 핵심 임상시험은 폐동맥 고혈압(WHO FC Ⅱ-Ⅲ)이 있는 187명의 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군, 평행군, 적응적 설계 임상시험임 폐혈관저항(PVR) 최소 240 dyn・sec/cm^5이 확인된 WHO 기능 분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1) 성인 환자를 대상으로 마시텐탄/타다라필 복합제(108명)의 베이스라인부터 16주 후 단독군 대비 PVR 변화(일차 유효성 평가변수)는 각 단독 투여군 대비 통계적 및 임상적으로 유의한 차이를 보였으므로[복합제 vs 마시텐탄 0.71(95%CI 0.61-0.82), p<0.0001; 복합제 vs 타다라필 0.72(95%CI 0.64-0.80), p<0.0001], 개개 주성분이 복합제의 치료효과에 기여함을 보였주었음. 주요 이차평가변수인 베이스라인부터 EDBT까지 6MWD 변화에 대해 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았으나 복합제군에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였음[복합제 vs 타다라필 25.37 m(95%CI 0.93, 51.59), p=0.0591; 복합제 vs 마시텐탄 16.04m(-17.0,49.08), p=0.3802].
- 마시텐탄/타다라필 복합제의 안전성 프로파일은 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 및 공개 연장 임상시험자료에 기초함. 이중눈가림 기간동안 총 186명의 시험대상자가 마시텐탄/타다라필 10/40mg(107명), 마시텐탄 10mg(35명) 또는 타다라필 40mg(44명)을 16주간 투여받았음. 이중맹검기간 동안 마시텐탄/타다라필 복합제군(82.2%)에서 투여후 나타난 이상반응(TEAE) 발생율이 마시텐탄군(71.4%) 및 타다라필군(79.4%) 보다 높거나 유사하였으나, 전반적으로 각 단일제 및 해당 계열에서 알려진 프로파일과 유사하였음. 이중맹검 및 공개 연장기간 동안 보고된 이상반응 프로파일은 이중맹검기간동안 관찰된 자료와 유사하였으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2024.03.22.), 유럽(2024.09.27.), 일본(2024.09.24.) 등 승인
  * Opsynvi, Yuvanci

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 옵서미트정10밀리그램(마시텐탄), ㈜한국얀센과 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국얀센	허가일	2025-07-24
제품명	옵신비정10/20, 10/40밀리그램 (마시텐탄,타다라필)	위해성관리계획 번호(버전, 날짜)	Core RMP V3.0 Korean Specified Annes(KSA) V3.3
주성분 및 함량	• 옵신비정10/20밀리그램 : 이 약 1정(247.2mg) 중 마시텐탄(미분화) 10.00 mg, 타다라필 20.00 mg • 옵신비정10/40밀리그램 : 이 약 1정(423.3mg) 중 마시텐탄(미분화) 10.00 mg, 타다라필 40.00 mg		
효능·효과	이 약은 마시텐탄과 타다라필의 복합제로써 WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료에 사용된다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
저혈압 빈혈/헤모글로빈 농도 감소	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안)
간독성	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안) 환자카드 의료진용 교육자료
기형유발성(마시텐탄)	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안) 환자카드 의료진용 교육자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
월경 장애(주로 출혈)(마시텐탄)	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안)
난소 낭종(마시텐탄)	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안)
폐정맥-폐색 질환과 연관된 폐부종 고환장애 및 남성 불임	일반적인 약물감시 시판후조사	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
- 없음	- 해당사항 없음	- 해당사항 없음