의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.03.16.</td><td>접수번호</td><td>20150046595</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한미약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">실도신캡슐8밀리그램(실로도신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">실로도신(2220-4-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조판매품목</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 캡슐(276 밀리그램) 중
<table>
<tr><th>배합 목적</th><th>원료명</th><th>활성물질용량</th><th>규 격</th><th>분 량</th><th>단 위</th></tr>
<tr><td>주성분</td><td>실로도신</td><td></td><td>별규</td><td>8.0</td><td>밀리그램</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">성인에게 1회 4mg을 1일 2회 아침 저녁 식후 또는 1회 8mg을 1일 1회 식사와 함께 경구투여한다.
단, 신기능 장애 환자에서 실로도신의 혈장 중 농도가 상승하는 것이 보고되었고, 간기능 장애 환자도 혈장 중 농도가 상승할 가능성이 있기 때문에, 환자 상태를 관찰하면서 저용량 (1회 2mg, 1일 2회)부터 투여를 개시하는 등 증상에 따라 적당히 감량한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.07.02.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
</table>

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 프랑스 독일 허가		
허가부서		의약품심사조정과	**허가담당자**	조철호, 고용석, 최영주
심사부서		소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 홍진규, 오우용, 박인숙 (기시) 정재원, 송영미, 박인숙
GMP* 평가부서		해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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

전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애

○ 용법·용량

성인에게 1회 4mg을 1일 2회 아침 저녁 식후 또는 1회 8mg을 1일 1회 식사와 함께 경구투여한다. 단, 신기능 장애 환자에서 실로도신의 혈장 중 농도가 상승하는 것이 보고되었고, 간기능 장애 환자도 혈장 중 농도가 상승할 가능성이 있기 때문에, 환자 상태를 관찰하면서 저용량 (1회 2mg, 1일 2회)부터 투여를 개시하는 등 증상에 따라 적당히 감량한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것 (1) 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자 (2) 중증의 신장해 환자 [크레아티닌 청소율(CCr)<30mL/min] (3) 중증의 간장해 환자(Child-Pugh score≥10) (4) 강력한 CYP450 3A4 저해제(예. 케토코나졸, 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 리토나비어)를 복용하고 있는 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (1) 기립성 저혈압이 있는 환자 [증상이 악화될 수 있다.] (2) 간기능 장애 환자 [혈장 중 농도가 상승할 수 있다.] (「용법·용량」 항 참조)] (3) 신기능 장애 환자 [혈장 중 농도가 상승하는 것이 보고되었다.(「용법·용량」 항 참조)] (4) PDE5 저해제를 복용하고 있는 환자(「상호작용」 항 참조)] (5) 다른 알파-차단제를 복용하고 있는 환자(「상호작용」 항 참조)] 3. 이상반응

(1) 일본에서 실시된 배뇨장애 환자를 대상으로한 임상시험의 총 증례 873례 중, 부작용은 391례(44.8%)이었다. 주로 보고된 이상반응은 사정장애(역행성사정 등) 150례(17.2%), 구갈 50례(5.7%), 설사 35례(4.0%), 묽은 변 34례(3.9%), 기립성 어지러움 31례(3.6%), 코막힘 29례(3.3%), 현기증 23례(2.6%), 어지러움 22례(2.5%), 두통 19례(2.2%)등이었다. 또, 임상검사치의 이상 변동은, 총 증례 853례 중 185례(21.7%)이었다. 주로 보고된 것은 TG 상승 62례(7.4%), CRP 상승 21례(3.9%), ALT(GPT) 상승 20례(2.3%), AST(GOT) 상승 19례(2.2%), γ-GTP 상승 19례(2.2%) 등이었다.

1) 중대한 이상 반응

① 실신·의식 상실(빈도불명) : 혈압 저하에 동반하는 일과성의 의식 상실 등이 나타나는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 간기능 장애, 황달(모두 빈도불명) : AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승 등을 수반한 간기능 장애, 황달 등이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 이 약 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 그 외의 부작용

아래의 부작용이 나타난 경우가 있으므로, 이상이 확인된 경우에는 필요에 따라 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

	빈도 불명	5% 이상	1~5%	0.1~1%
비뇨·생식기계		사정장애 (역행성사정 등)	발기부전, 요실금	
소화기계	구내염	구갈	위불쾌감, 설사, 묽은 변, 변비	구토, 구역, 식욕 부진, 위통, 복통, 복부 팽만감, 상복부이화감, 하복부통, 위궤양, 위염, 위축성 위염, 가슴 쓰림이나 위쓰림, 십이지장 궤양, 방귀 증가, 배변 증가, 잔변감, 항문 불쾌감
정신 신경계			현기증, 기립성 어지러움, 어지러움, 두통, 권태감	어깨결림, 손발저림, 머리가 멍해지는 느낌, 졸음, 성욕 감퇴, 두중감, 기분불량
호흡기계			비출혈, 코막힘	콧물, 기침
심혈관계	부종			심방세동, 동계, 빈맥, 부정맥, 상실성 기외 수축, 기립성 저혈압, 혈압 저하, 혈압 상승
피부				발진, 습진, 두드러기, 소양감
눈	수술 중			눈의 충혈, 눈의 가려움, 결막 출혈

	홍채 이완증후군 (IFIS), 시야흐림			
간장			AST(GOT) 상승, ALT (GPT) 상승, γ-GTP 상승, 총빌리루빈 상승, Al-P 상승, LDH 상승	간기능 장애
신장				BUN 상승, 크레아티닌 상승
혈액			백혈구수 감소, 적혈구수 감소, 혈색소량 감소, 적혈구 용적률치 감소	백혈구수 증대, 혈소판수 감소
면역체계	얼굴 종창, 설부종, 인두부종			
그 외	여성 형 유방	TG 상승	CRP 상승, 총콜레스테롤 상승, 뇨당 상승, 요침	얼굴 화끈거림, 이명, 쓴 맛, 흉통, 요통, 하지 탈진감, 발한, 화끈거림, 혈청 칼륨치 상승, 총단백 저하, 전립선 특이 항원 증가, 요산 상승, 뇨단백 상승

(2) 1회 8mg을 1일 1회로 경구 투여한 양성 전립선 비대증 환자 대상 3상 임상시험에서 총 466명의 환자가 실로도신을 투여 받았다. 가장 흔한 이상반응은 역행성사정으로, 2% 이상 보고된 이상반응은 다음과 같다.

	이 약 투여군 n=466명 (%)	위약 투여군 n=457명 (%)
역행성 사정	131 (28.1)	4 (0.9)
현기증	15 (3.2)	5 (1.1)
설사	12 (2.6)	6 (1.3)
기립성 저혈압	12 (2.6)	7 (1.5)
두통	11 (2.4)	4 (0.9)
비인두염	11 (2.4)	10 (2.2)
코막힘	10 (2.1)	1 (0.2)

(3) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응

국내에서 실시된 임상시험(n=103)에서 1% 이상 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	5% 이상	1~5%
비뇨·생식기계	발기부전, 사정장애	요로감염, 배뇨장애, 요실금
소화기계		구갈, 구역, 구토, 소화불량, 식욕부진, 복부불쾌감, 하복부통, 설사, 배변 증가
정신 신경계		어지러움, 두통, 기립성 어지러움, 과다 진정, 성욕감퇴, 오르가즘 감소, 다리저림
호흡기계		코막힘, 콧물, 기침
심혈관계		부종, 심계항진
피부		가려움
눈		시야 장애
간장	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, γ-GTP 상승, 총빌리루빈 상승, Al-P 상승, LDH 상승	
혈액		혈소판수 감소
그 외	TG 상승	열, 오한, 하지탈진감, 흉부불편, 요통, 어깨통증, 혈중 요산 증가, 혈중 크레아티닌 증가

4. 일반적 주의

(1) 사정장애(역행성 사정 등)가 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여할 때의 사정장애에 관한 설명을 충분히 실시하고, 환자의 이해를 얻은 다음 사용해야 한다.(「이상반응」항 참조)

(2) 기립성 저혈압이 나타나는 일이 있으므로, 체위 변환에 따른 혈압변화에 주의한다.

(3) 현기증 등이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등 위험이 따르는 작업에 종사하는 경우에는 주의를 환기시켜야 한다.

(4) 이 약을 과량투여 할 경우 혈압저하가 예상되므로 투여량에 주의해야 한다.

(5) 이 약을 투여하기 전에 혈압강하제의 복용여부를 확인하여야 하며, 혈압강하제를 복용한 경우에는 혈압변화에 주의하고 혈압저하가 나타날 경우에는 감량 또는 투여중단 등 적절한 처치를 해야 한다.

(6) 이 약에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의하여 이 약 투여로 기대되는 효과를 얻지 못할 경우에는 수술요법 등 다른 적절한 처치를 고려해야 한다.

(7) 전립선암과 전립성 비대증은 야기하는 증상이 비슷하고, 이 두 질환은 종종 공존하므로 이 약 투여 전에 전립선암이 있는지 평가하여야 한다.

(8) α1 차단약을 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서, 백내장 수술을 하는 동안 '수술 중 홍채이완증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS)'이 관찰되었다.

(9) 중증의 간기능 저하 환자에 대한 임상자료가 없으므로, 이러한 환자에게는 투여하지 않는다.

5. 상호작용

(1) 실로도신은 주로 CYP3A4, UDP-글루쿠론산 전이효소(UGTs), 알코올 탈수소효소(ADH) 및 알데히드 탈수소효소(ALDH)에 의해 대사된다. 건강한 지원자에게 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(200mg)을 실로도신 4mg과 병용투여 했을 때, 실로도신의 AUC가 2.9배, Cmax가 3.7배 증가하였다. 또한, 케토코나졸(400mg)을 실로도신 8mg과 병용투여 했을 때에는 AUC가 3.2배, Cmax가 3.8배 증가하였다. 특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, 다른 강력한 CYP3A4저해제(예.이트라코나졸, 클래리스로마이신, 리토나비어)와 병용투여시 실로도신의 대사가 저해되어 이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 병용하지 않는다.

(2) 혈압강하제를 복용중인 환자는 기립시의 혈압조절 능력이 저하되는 경우가 있으며, 이 약을 혈압강하제와 병용시 기립성 저혈압이 나타날 수 있으므로 감량하는 등 주의한다.

(3) 다른 알파-차단제와의 상호작용은 확인된 바 없으나, 상호작용이 예상되므로 병용하지 않는다.

(4) 이 약은 알파 차단 작용을 가지므로, 이 약과 PDE5 저해제(구연산 실데나필, 염산 바데나필 등)를 병용투여시 혈압 강하 작용이 증가할 수 있다. 이 약을 PDE5 저해제와 병용 투여한 임상시험은 시행되지 않았으나 동일계열 유사약제의 경우 PDE5 저해제와 병용 투여시 증후성 저혈압이 나타난다는 보고가 있으므로 주의하여 투여한다.

(5) 실로도신(4mg 1일 2회)과 디곡신(0.25mg, 1일 1회)을 병용 반복투여한 경우 디곡신의 약동학적 특성에 영향은 없었다.

(6) 강력한 P-Glycoprotein 저해제(예. 사이클로스포린)와 병용투여시 실로도신의 혈장농도가 상승할 수 있으므로 병용하지 않는다.

6. 고령자에의 투여

고령자에게서 기립성저혈압이 다소 증가하는 경향이 있었지만, 안전성 및 유효성에

서 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만, 고령자에서는 생리 기능이 저하되어 있으므로 간기능 또는 신기능이 저하된 경우에는 저용량(1회 2mg)부터 투여를 개시하는 등, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

(2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

8. 기타

(1) 랫트에 대한 발암성시험에서, 실로도신을 104주간 식이로 투여한 결과, 발암성은 인정되지 않았으나, 최고용량 150mg/kg/일 (AUC를 근거로 임상적용량의 약 50배)을 투여받은 수컷 랫트에서 유의성 있는 갑상선여포세포선종의 유발빈도가 증가하였다. 암컷 랫트에 250mg/kg/일의 용량까지 104주간 식이로 투여한 결과 종양유발성은 인정되지 않았다.

마우스에 대한 발암성시험에서, 실로도신을 200/100mg/kg/일의 용량까지 104주간 식이로 투여한 결과, 수컷에서 종양유발성은 인정되지 않았으나, 20mg/kg/일 이상의 투여군에서 정낭선 확장의 빈도 상승이 보고되었다. 암컷 마우스에 400mg/kg/일 용량까지 투여한 결과, 중간용량(150mg/kg/일, AUC를 근거로 임상적용량의 약 88배) 및 최고용량(400mg/kg/일, AUC를 근거로 임상적용량의 약 344배) 투여군에서 용량의존적이고 유의성 있는 유선암 및 유선표피암 유발 빈도가 증가하였다.

(2) 랫트에서의 수태능 및 착상까지의 초기배발생에 관한 시험에 있어, 200mg/kg/일 이상의 투여군에서 세정관에 정자 세포의 탈락이, 600mg/kg/일 투여군에서 세정관의 위축·변성, 정자 생존률 및 정자수의 감소가 보고되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 실로도신

* 주성분 제조원: 동우신테크(주)(충북 음성군 금왕읍 신내로 500)

- DMF 등록번호: 2220-4-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 이 의약품은 등재 의약품 '트루패스캡슐4밀리그램(실로도신)'에 관한 등재 특허 제0274329호의 특허권의 존속기간 만료 후 판매할 것

2. 이 의약품은 등재 의약품 '트루패스캡슐4밀리그램(실로도신)'에 관한 등재 특허 제0670592호, 제1072909호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임.

3. 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,
   - 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(http://medipatent.mfds.go.kr)의 '우선판매품목허가의약품' 란에 공고되는 우선판매품목허가 기간 동안 우선판매 또는 판매가 금지될 수 있음.

4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 2. 자료제출의약품 중, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- 안정성에 관한 자료 : 제출된 장기보존시험(12개월) 및 가속시험(6개월)을 근거로 사용기간(제조일로부터 24개월) 인정 가능함
- 신청품목은 유효성분의 함량증감(4mg→8mg) 로서 개발하고자 하며, 자사 '실도신캡슐4mg'과의 비교용출자료(선형동태 자료 포함)를 제출하여 적합함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

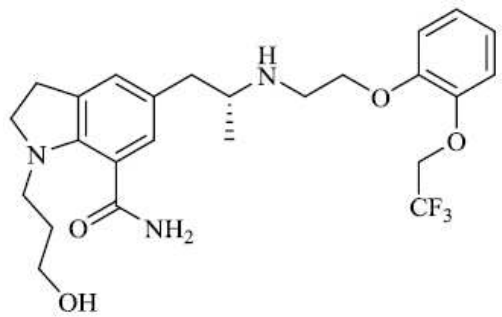
- 기허가 실로도신 4밀리그램 캡슐제의 허가된 용법 중, 1회 2캡슐(8mg) 1일 1회 복용법이 있으며, 환자의 복약순응도를 높이고자 1일 1회 1캡슐 복용하는 실로도신 8mg 캡슐제제를 개발하고자 함

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 실로도신
  - 1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenoxy]ethyl}amino)propyl]-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxamide
  - $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$: 495.53



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25±2℃/ 60±5% RH	Blister (PVDC-Alu)	P13001 P13002 P13003 ('13.09.28 제조)	4,000캡슐	0, 3, 6, 9, 12	모두 기준에 적합함 - 변동을 보이는 항목 없음
가속시험	40±2℃/ 75±5% RH				0, 1, 3, 6	모두 기준에 적합함 - 변동을 보이는 항목 없음

- (신청사항) 차광기밀용기, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 24개월

- 심사자검토의견 : 제출된 장기보존시험(6개월) 및 가속시험(6개월)을 근거로 하여 사용기간(제조일로부터 24개월) 인정 가능함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적자료 : 자사 '실도신캡슐4mg'과의 비교용출자료(선형동태 자료 포함) 제출