

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-10-30	접수번호	20200230659
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)글락소스미스클라인		
제품명	듀오다트캡슐		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1. 두타스테리드 ① [DMF등록번호: 89-2-ND], ② [DMF등록번호: 89-4-ND] 2. 탐스로신염산염 [DMF등록번호: 20200908-209-J-468]		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	캡슐제 / 두타스테리드0.5mg, 탐스로신염산염0.4mg		
신청 사항	효능효과	중등도~중증의 양성 전립선 비대증 (BPH; Benign Prostatic Hyperplasia) 증상의 치료 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상이 있는 환자에서 급성 요저류 (AUR; Acute Urinary Retention) 및 수술의 위험성 감소	
	용법용량	1. 성인 (고령 환자 포함) 이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐 (두타스테리드0.5mg 및 탐스로신염산염0.4mg)이며, 경구 투여한다. 매일 동일한 식사 시간 후 약 30분째에 캡슐을 통째로 삼켜서 복용한다. 캡슐을 씹거나 개봉해서는 안 된다. 경질 캡슐 내의 두타스테리드 캡슐 내용물과 접촉 시 구강인두 점막의 자극을 초래할 수 있다. 두타스테리드와 탐스로신염산염을 병용투여하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 대체할 수 있다. 임상적으로 적절한 경우 두타스테리드 또는 탐스로신염산염의 단독투여에서 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 2. 신장장애 환자 신장장애가 두타스테리드-탐스로신의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바	

		<p>없다. 신장애 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>3. 간장애 환자 간장애가 두타스테리드-탐스로신의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없으므로 경증~중등도의 간장애 환자에게는 주의하여 투여해야 한다. 중증의 간장애 환자에게는 투여해서는 안 된다.</p> <p>4. 소아 환자 소아 환자 (18세 미만)에게는 투여해서는 안 된다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	'21.5.18	
	효능·효과	중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료	
	용법·용량	<p>성인 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(두타스테리드 0.5mg 및 탐스로신염산염 0.4mg)이며, 경구 투여한다.</p> <p>매일 동일한 식사 시간 후 약 30분째에 캡슐을 통째로 삼켜서 복용한다. 캡슐을 씹거나 개봉해서는 안 된다. 경질 캡슐 내의 두타스테리드 캡슐 내용물과 접촉 시 구강인두 점막의 자극을 초래할 수 있다.</p>	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월	
	허가조건	<p>1. 「약사법」제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임</p> <ul style="list-style-type: none"> - 재심사기간: 2021.05.18. ~ 2027.05.17.(6년) - 재심사신청기간: 2027.05.18. ~ 2027.08.17. <p>2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것</p> <p>3. 위해성관리계획을 승인(허가총괄담당관-7976, 2021.05.18.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.</p> <p>4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음</p>	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 김병삼 사무관 이수정 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장 -(RMP)김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장

			(기시) 서지희 심사관, 송영미 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사관, 박미자 사무관, 오정원 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

[첨부] 사용상의 주의사항

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 여성
- 2) 18세 미만의 소아
- 3) 기립성 저혈압 환자(증상이 악화될 수 있다.)
- 4) 중증 간장애 환자
- 5) 두타스테리드, 다른 5α-환원효소 억제제, 탐스로신염산염 혹은 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)
- 2) 중증 신장애 환자
- 3) 간장애 환자
 두타스테리드의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 두타스테리드는 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.
- 4) PDE5(phosphodiesterase-5) 억제제를 복용 중인 환자(상호작용 항 참고)
- 5) CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자(상호작용 항 참고)
- 6) 혈압강화제를 투여 중인 환자(상호작용 항 참고)
- 7) α1-아드레날린 수용체 차단제를 투여 중인 환자는 이 약을 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나, 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다(기립성 저혈압이 일어날 수 있다.).
- 8) 배뇨실신 병력이 있는 환자는 이 약을 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나, 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다.
- 9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

두타스테리드 및 탐스로신 복합제에 대해 수행된 임상시험은 없다. 하지만 두타스테리드 및 탐스로신 병용투여에 대한 임상정보는 두타스테리드 0.5 mg과 탐스로신 0.4 mg을 병용투여 또는 단독투여로 4년 동안 1일 1회 투여한 두타스테리드-탐스로신 병용투여(CombAT 연구)로부터 얻을 수 있다. 개별 성분(두타스테리드 및 탐스로신)의 이상사례 프로파일에 대한 정보가 제공되어 있다.

1) 두타스테리드 및 탐스로신 병용투여

가. 임상시험

CombAT 연구에서 다음과 같은 약물 관련 이상사례(누적 발생률 1% 이상)가 보고되었다.

이상반응	각 치료기 동안의 발생률			
	1년차	2년차	3년차	4년차
병용 ^a (n=명수)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
두타스테리드	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
탐스로신	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
발기부전 ^b				
병용투여	6%	2%	<1%	<1%
두타스테리드	5%	2%	<1%	<1%
탐스로신	3%	1%	<1%	1%

성욕 변화(감소) ^d				
병용투여	5%	<1%	<1%	0%
두타스테리드	4%	1%	<1%	0%
탐스로신	2%	<1%	<1%	<1%
사정장애 ^b				
병용투여	9%	1%	<1%	<1%
두타스테리드	1%	<1%	<1%	<1%
탐스로신	3%	<1%	<1%	<1%
유방장애 ^c				
병용투여	2%	<1%	<1%	<1%
두타스테리드	2%	1%	<1%	<1%
탐스로신	<1%	<1%	<1%	0%
어지러움				
병용투여	1%	<1%	<1%	<1%
두타스테리드	<1%	<1%	<1%	<1%
탐스로신	1%	<1%	<1%	0%

^a 병용투여는 두타스테리드 0.5mg과 탐스로신염산염 0.4mg을 1일 1회 병용투여

^b 이러한 성기능 이상사례들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탐스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상사례들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.

^c 유방 압통과 유방 비대를 포함한다.

● 심부전: CombAT 임상시험에서 4년간의 투여 후, 병용투여군(12/1,610; 0.7%)에서의 복합적 심부전의 발생 빈도가 이 약 단독 투여군(2/1,623; 0.1%) 및 탐스로신 단독 투여군(9/1,611; 0.6%)에 비해 더 높았다. 전립선암 발생 위험이 있는 남성을 대상으로 이 약을 평가하기 위한 별도의 4년간의 위약 대조 임상시험에서도 복합적 심부전이 조사되었다. 위약을 투여받은 피험자에서의 복합적 심부전 발생 빈도가 0.4%(15/4,126)인 것에 비하여 이 약을 투여받은 피험자에서의 발생 빈도는 0.6%(26/4,105)였다. 두 임상시험에서 심부전을 지닌 피험자들의 대부분은 심부전 위험 증가와 연관된 동반 질환을 지니고 있었다. 따라서, 심부전에서의 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 두 임상시험에서 전반적인 심혈관계 이상 반응 빈도에 있어서의 불균형은 관찰되지 않았다.

2) 두타스테리드 단독투여

가. 임상시험

세 건의 위약대조 3상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성 전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 두타스테리드 0.5mg을 투여하도록 임의배정하였다. 2,167명에게 두타스테리드를 투여하였는데 이 중 1,772명이 1년간, 1,510명이 2년간 이 약을 투여하였다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 66세)였고, 백인이 90%를 넘었다. 2년에 걸친 투약기간 동안, 376명(각 시험군의 9%)이 이상반응으로 인하여 시험에서 탈락하였는데, 대부분이 생식기계와 관련 있었다. 두타스테리드에서 기인할 가능성이 있는 이상반응으로 연구자가 판단하여 시험약을 중단한 경우는 두타스테리드 투여 피험자의 4%, 위약 투여 피험자의 3%에서 나타났다. 아래와 같이 연구자가 두타스테리드와 관련 있는 것으로 판단한 이상반

응들(1% 이상의 빈도로 발생한 이상반응들)이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 두타스테리드 투여 시에 위약과 비교하여 더 자주 보고되었다.

1% 이상의 빈도로 발생한 두타스테리드와 관련 있는 이상반응들

이상반응	투여 1년 동안 나타난 빈도		투여 2년 동안 나타난 빈도	
	위약 (n=2158)	두타스테리드 (n=2167)	위약 (n=1736)	두타스테리드 (n=1744)
발기부전*	3%	6%	1%	2%
성욕 감소*	2%	4%	<1%	<1%
사정 장애*	<1%	2%	<1%	<1%
여성형 유방†	<1%	1%	<1%	1%

* 이러한 성기능 이상반응들은 두타스테리드 투여와 관련이 있다(단독 투여 및 탐스로신과의 병용투여를 포함). 이 이상반응들은 투여 중단 후에도 지속될 수 있다. 이에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.

† 유방 압통과 유방 비대 포함

2년 동안의 공개연장시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

나. 시판 후 조사 결과

이상반응은 기관 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$). 이들 이상반응들은 규모가 알려지지 않은 집단으로부터 자발적으로 보고된 이상반응도 포함하고 있기 때문에 실제 빈도와 다를 수 있다.

두타스테리드 시판 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- ① 면역기계 : 매우 드물게 발진, 가려움증, 두드러기, 국소 부종, 심각한 피부반응, 혈관 부종 등을 포함한 알레르기 반응
- ② 정신계 : 매우 드물게 우울한 기분
- ③ 피부 및 피하조직 : 드물게 탈모증(주로 체모 감소), 다모증
- ④ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 고환통, 고환 부기
- ⑤ 신생 조직물: 남성 유방암

3) 탐스로신 단독투여

가. 임상시험 및 시판 후 조사 결과

아래의 이상반응 및 빈도 분류는 탐스로신염산염 0.2mg에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

- ① 실신, 의식상실(빈도 불명) : 혈압 저하에 동반하는 일과성의 의식상실 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ② 정신신경계 : 때때로 어지럼, 균형감각의 이상, 기립성 어지럼, 두통, 졸음, 신경과민, 불면, 성욕저하, 초조감(빈도불명), 저림감(빈도불명)이 나타날 수 있다.
- ③ 순환기계 : 때때로 빈맥, 혈압저하, 기립 저혈압, 심계항진, 부정맥이 나타날 수 있다.

- ④ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움, 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지해야 한다.
- ⑤ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 위부불쾌감, 위중감, 위통, 식욕부진, 구갈, 변비, 설사, 치아장애, 연하장애가 나타날 수 있다.
- ⑥ 간장애, 황달(빈도 불명) : AST 상승, ALT 상승, 황달 등이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- ⑦ 기타 : 때때로 인두부 작열감, 전신권태감, 코막힘, 코피, 부종, 요실금, 미각이상, 여성형유방, 지속발기증, 감염, 무기력증, 등통증, 흉통, 비염, 인두염, 기침 증가, 부비동염, 비정상 사정, 약시, 수술 중 홍채긴장저하증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome), 시야흐림, 시각장애, 다형홍반, 박탈 피부염 스티븐스-존슨증후군 및 광과민성 반응이 나타날 수 있다.
- ⑧ 국내 시판 후 조사 결과(조사증례수 : 3,720명) 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련여부는 확실하지 않다. : 호흡곤란, 사정부전, 발적, 이명(캡슐제에 한함).
- ⑨ 외국(미국)에서의 시판 후 조사 결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이는 자발적 보고에 의한 것으로 발현율의 신뢰성 있는 평가나 인과관계의 판단이 항상 이루어진 것은 아니다. 미국에서는 1) 이상반응의 중대성 2) 보고 횟수 3) 이 약과의 인과관계 정도를 근거로 하여 다음의 이상반응을 사용상의 주의사항에 포함하였다. 혀, 입술 및 얼굴부위의 피부질환, 가려움, 혈관부종 등의 알레르기 반응 및 두드러기, 심계항진, 저혈압, 피부박리, 변비, 구토, 드물게 지속발기증이 보고되었다. 또한 α1-차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 또는 녹내장 수술을 하는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)으로 알려져 있는 작은 동공증후군의 변형이 보고되었다.

※ 탐스로신염산염 0.4mg에 대한 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 682명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.26%(70/682명, 총 77건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

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

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.69%(32/682명, 37건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.73%(5/682명, 5건)
흔하지 않게 (0.1 ~ 1% 미만)	비뇨기계 질환	신결석, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 신경인성방광,	배뇨곤란

	요로결석	
위장관계 장애	복통, 결장염, 급성복통, 소장계실염, 혈변	소장계실염
생식기능 장애(남성)	발기기능장애, 발기부전, 서혜부탈장, 전립선염	발기기능장애
전신적 질환	눈주위부종, 요통, 전신쇠약	전신쇠약
중추 및 말초신경계 장애	떨림, 척수병증, 파킨슨증	떨림
근육-골격계 장애	골절, 어깨회전근증후군	-
간 및 담도계 질환	담관염	-
기타 용어	급성알코올중독	-
내분비 질환	여성형 유방	-
대사 및 영양 질환	고지혈증	-
방어기전 장애	남성생식기관농양	-
신생물	전립선암	-
심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	-
일반적 심혈관 질환	고혈압	-
정신질환	정신질환	-
혈관질환	일과성허혈발작	-
호흡기계 질환	기침	-

4. 일반적 주의

1) 전립선암

PSA 기저치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체 조직검사에서 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명을 대상으로 한 4년간의 임상시험(REDUCE 임상시험)에서, 1,517명의 남성이 전립선암으로 진단받았다. 위약군(n=19, 0.5%)에 비해 이 약 투여군(n=29, 1.0%)에서 Gleason 등급 8~10의 전립선암 빈도가 더 높았다. Gleason 등급 5~6 또는 7~10의 전립선암의 빈도는 증가하지 않았다. 이 약과 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약을 복용하고 있는 남성들은 PSA 검사를 포함하여 전립선암 위험에 대해 주기적으로 평가되어야 한다.

두타스테리드 REDUCE 임상시험 피험자를 대상으로 한 2년 연장 추적관찰 연구에서, 새로운 전립선암 발생에 대해 유사한 결과가 관찰되었다(두타스테리드 [n=14, 1.2%], 위약 [n=7, 0.7%]). 이들 중 Gleason 등급 8~10의 전립선암으로 새롭게 확인된 사례는 없었다.

다른 5α-환원효소 억제제(피나스테리드 5mg, 프로스카)에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었다(피나스테리드 1.8% vs. 위약 1.1%). 이 약을 투여받은 전립선암 환자에서 임상적 유의성은 입증되지 않았다.

2) 전립선 특이 항원(PSA)

① 양성 전립선 비대증 환자에게 이 약 투여를 시작하기 전, 그리고 투여 후에 정기적으로 전립선 암에 대한 다른 평가 뿐만 아니라 직장 수지 검사를 실시하여야 한다.

② PSA 혈청 농도는 전립선 암 진단을 위한 스크리닝 단계에서 중요한 요소이다.

③ 이 약은 총 혈청 PSA 농도를 투여 3개월 후에는 약 40%까지, 투여 6개월 후에는 약 50%까지 감

소시킨다.

따라서 이 약을 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA 값을 해석하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 투여 3~6개월 후에 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 암과 관련한 PSA 값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.

- ④ 이 약 복용 중인 환자 중 전립선암 스크리닝이 필요한 환자는 이 약 투여 6개월 후에 새로운 PSA 기저치가 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA 값을 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 PSA가 최저치로부터 증가한 것이 확인된 경우 전립선암의 존재 또는 이 약으로의 치료에 대한 불응성의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5 α -환원효소 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우라 하더라도 주의 깊게 평가되어야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 대한 PSA 값의 해석에 있어서, 비교를 위해 이전 PSA 값이 참고되어야 한다. 이 약의 투여는 새로운 PSA 기저치가 확립된 후에 전립선암 진단을 위한 보조 수단으로서의 PSA의 사용을 방해하지 않는다.
- ⑤ 이 약 투여 중단 후 6개월 내에 PSA의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.
- ⑥ 총 PSA 값에 대한 유리 PSA 값의 비율은 이 약을 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 이 약을 복용 중인 남성 환자에서 전립선암을 진단하기 위해 의사가 유리 PSA의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.

3) 심혈관계 이상사례

두 개의 4년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α 1-아드레날린 수용체 차단제(주로 탐스로신)를 병용 투여한 환자에서 심부전(주로 심부전 및 울혈성 심부전으로 보고된 이상반응)의 빈도가 병용투여하지 않은 환자보다 더 높게 나타났다. 이들 두 임상시험에서 심부전의 빈도는 낮았으며($\leq 1\%$) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α 1-아드레날린 수용체 차단제와 병용투여시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

12건의 무작위배정, 위약 또는 비교약물 대조 임상시험에 대해 두타스테리드 사용으로 심혈관계 이상사례가 일어날 위험을 (대조군과 비교하여) 평가한 메타분석에서 (n=18,802), 심부전 (RR 1.05; 95% CI 0.71, 1.57), 급성 심근경색 (RR 1.00; 95% CI 0.77, 1.30) 또는 뇌졸중 (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64) 위험이 일관되게 통계적으로 유의한 증가가 나타나지 않았다.

4) 유방암

임상시험과 시판 후 조사기간 동안 두타스테리드를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5 α -환원효소 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍울 또는 유두 분비물과 같은 유방 조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드의 장기투여와 남성 유방암 발생 간의 인과관계는 분명하지 않다.

5) 저혈압

다른 α 1-아드레날린 수용체 차단제와 마찬가지로, 탐스로신을 투여한 환자에서 기립성 저혈압이 발생할 수 있으며 그 결과 드물게 실신이 발생할 수 있다.

이 약의 투여를 시작하는 환자는 기립성 저혈압의 첫 징후(어지러움, 쇠약)가 나타나면 증상이 소실될 때까지 앉거나 누워있도록 주의해야 한다.

탐스로신을 포함한 α -아드레날린 수용체 차단제를 PDE5 억제제와 병용투여 할 시에는 주의해야 한다. α -아드레날린 수용체 차단제와 PDE5 억제제는 모두 혈압을 낮출 수 있는 혈관확장제이다. 이들 두 약물군의 병용투여는 잠재적으로 증후성 저혈압을 유발할 수 있다.

6) 지속발기증

이 약은 드물게 다른 α 1-아드레날린 수용체 차단제와 마찬가지로 지속발기증과 관련된다. 지속발기

의 상태는 적절한 처치가 없을 경우 영구적 발기불능을 야기할 수 있으므로 의사는 이런 상태의 심각성을 환자에게 알려야 한다.

7) 헌혈

수혈 시에 임신부에게 이 약이 투여되는 것을 방지하기 위하여, 이 약을 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안 된다.

8) 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)

α -아드레날린 수용체 차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 또는 녹내장 수술을 하는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS)이 관찰되었다. 따라서 안과의는 수술 시 홍채 훅(irish hook), 홍채 확장 고리(irish dilator ring) 또는 점탄성 물질(viscoelastic substance)등 주로 사용하는 수술 방법에 있어서 가능한 수술 방법의 변화를 준비해야 한다.

9) 설과제 알레르기

설폰아마이드 알레르기 병력을 가진 환자(탐스로신에 대한 알레르기 반응 사례가 보고되었다. 만약 환자가 과거에 설과제 알레르기를 겪었다면, 이 약 투여 시 주의가 필요하다.)

10) 생식능력에 미치는 영향

18~52세의 건강한 피험자(두타스테리드 n=27, 위약 n=23)에게 두타스테리드 0.5mg/day를 52주간 투여했을 때 투여기간 52주와 투여종료 후 추적기간 24주 동안 두타스테리드가 정액의 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 52주째, 두타스테리드 투여군에서의 총 정자 수, 정액량, 정자 운동성 등의 초기값으로부터의 평균 감소율은 위약 투여군에서의 평균 감소율에 대해 보정하였을 때 각각 23%, 26%, 18%였다. 정자 농도, 정자 형태는 영향을 받지 않았다. 24주간의 추적기간 후, 두타스테리드 투여군의 총 정자 수의 평균 변화율은 초기값보다 23% 더 낮았다. 매 검사 시점에서 정액 관련 모든 평가 변수의 평균값이 정상 범위 내에 있었고, 임상적으로 유의한 변화(30%로 사전에 정의)는 없었으나, 두타스테리드 투여군 중 2명의 피험자에서 52주째의 정자 수가 초기값으로부터 90% 이상 감소하였고, 투여종료 후 24주째에는 부분적으로 회복되었다. 환자 개개인의 생식능력인 정액의 특성에 미치는 두타스테리드의 영향에 대한 임상적 유의성은 아직 밝혀지지 않았다.

11) 운전 및 기계 사용에의 영향

이 약이 운전이나 기계 사용에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 이 약을 복용하는 동안 어지러움과 같은 기립성 저혈압 관련 증상이 발생할 가능성이 있음을 환자에게 알려야 한다.

5. 상호작용

이 약에 대한 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 아래 자료는 개별 성분에 대한 정보이다.

1) 두타스테리드

- ① In vitro 약물 대사 연구에서 두타스테리드는 사람의 CYP3A4에 의해 대사되었으므로 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자에서 두타스테리드의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제를 만성적으로 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.
- ② 두타스테리드는 사람의 항정상체 혈청 농도보다 25배 더 높은 1,000ng/mL 농도에서 사람의 주요 CYP450 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6)의 기질에 대한 in vitro 대사를 억제하지 않았다. 또한 두타스테리드는 개와 랫드에서의 in vivo 시험에서 CYP P450 동종효소인 CYP1A, CYP2B, CYP3A를 유도하지 않았다.
- ③ 칼슘 채널 길항제 : 2상 임상시험 자료의 약력학적(PK) 분석 결과 CYP3A4 억제제인 베라파밀(-37%, n = 6)과 딜티아젠프(-44%, n = 5)을 병용투여 했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소가 확인되었다. 반대로 CYP3A4 억제제가 아닌 칼슘 채널 길항제인 암로디핀(+7%, n = 4)과 두타스테리드를 병용투여했을 때 두타스테리드의 클리어런스 감소는 관찰되지 않았다.

CYP3A4 억제제(예, 베라파밀과 딜티아젠펜)와 병용 투여시에 두타스테리드의 클리어런스 감소와 이에 따른 노출량 증가는 두타스테리드의 넓은 안전역(권장용량의 최대 10배를 최대 6개월간 환자에게 투여한 바 있다.)으로 인해 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 용량 조정이 권장되지 않는다.

- ④ α -아드레날린 수용체 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 두타스테리드를 탐스로신 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여 했을 때 이들 α -아드레날린 수용체 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았다. 병용투여 시의 5 α -디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 두타스테리드 단독투여 시와 비슷하였다.

임상시험에서 두타스테리드와 탐스로신을 24주간 병용투여한 후, 12주간 이 약과 탐스로신을 병용투여하거나 이 약을 단독투여 하였다. 12주간의 투여기간 후에 두타스테리드 단독투여군과 비교하여 병용투여군에서 과도한 중증 이상반응이 나타나거나 이상반응으로 인한 시험약 중단은 없었다.

- ⑤ In vitro 시험에서 두타스테리드가 혈장 단백질 결합 부위에서 와파린, 디아제팜, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬 또는 페니토인을 대체하거나 이들 모델 화합물이 두타스테리드를 대체하지는 않는다.
- ⑥ 와파린 : 23명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day을 3주 동안 와파린과 병용투여 했을 때 S- 또는 R-와파린 이성체의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았고 prothrombin time에 대한 와파린의 효과도 변화시키지 않았다.
- ⑦ 디곡신 : 20명의 건강한 피험자에게 두타스테리드 0.5mg/day을 3주 동안 디곡신과 병용투여했을 때 디곡신의 항정상태 약동학을 변화시키지 않았다.
- ⑧ 콜레스티라민 : 12명의 정상지원자에게 두타스테리드 5mg 단회투여 한 시간 후에 콜레스티라민 12g을 투여했을 때 두타스테리드의 상대적인 생물학적 이용률에 영향을 주지 않았다.
- ⑨ 기타 병용요법 : 특별히 다른 약물들과 상호작용 시험은 실시하지 않았으나 3상 임상시험에서 두타스테리드를 투여받은 피험자의 약 90%가 다른 약을 병용하고 있었다. 임상시험에서 두타스테리드를 항고지혈제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, β -아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 코르티코스테로이드, 이노제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phospho-diesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여 했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.

2) 탐스로신염산염

- ① 혈압강화제를 복용 중인 환자는 기립시의 혈압조절 능력이 저하되는 경우가 있으며, 혈압강화제와 병용시 기립성 저혈압이 나타날 수 있으므로 감량하는 등 주의한다.
- ② 탐스로신의 알파 차단 작용으로 인해 PDE5 억제제(실테나필시트르산염, 바데나필염산염 등)와 탐스로신의 병용 투여시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강화작용이 증가할 수 있다. 탐스로신과 PDE5 억제제의 병용투여 시 저혈압 발생의 가능성이 보고된 바 있다.
- ③ 마취제와 다른 알파-차단제와의 상호작용은 결정된 바 없으나, 상호작용이 예상되며, 혈압강화작용의 이론적 위험이 있다.
- ④ 시메티딘과의 상호작용에 대한 연구 결과 탐스로신 청소율(25% 감소)과 AUC(44% 증가)에서 중요한 변화가 나타났으므로 시메티딘과의 병용 시 주의한다(특히 0.4 mg 이상의 용량 투여 시).
- ⑤ 탐스로신과 와파린과의 상호작용은 제한된 in vitro, in vivo 시험에서 결정적인 결론에 이르지 못했으므로 병용 시 주의한다.
- ⑥ 건강인을 대상으로 한 약동학 시험에서 강한 CYP3A4 또는 CYP2D6 억제제와 탐스로신의 병용 시 탐스로신의 노출이 증가할 수 있음이 관찰되었다. 케토코나졸(CYP3A4 억제제)과 탐스로신염산염 0.4 mg의 병용 시 탐스로신의 Cmax 및 AUC는 각각 2.2배, 2.8배 증가하였다. CYP2D6 저대사군 (poor metabolizer)에서 강한 CYP3A4 억제제와 탐스로신염산염의 병용 시 탐스로신 노출이 증가될

가능성이 있다. CYP2D6에 대한 다형성(polymorphism)은 일반적으로 알려져있지 않기 때문에 탐스로신염산염은 강한 CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르)와 함께 투여해서는 안된다. 중등도의 CYP3A4 억제제(에리트로마이신, 플루코나졸, 딜티아젠펜, 베라파밀)와 탐스로신염산염의 병용시 주의한다. 파록세틴(CYP2D6 억제제)과 탐스로신염산염 0.4 mg의 병용 시 탐스로신의 Cmax 및 AUC는 각각 1.3배, 1.6배 증가하였다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 여성에게 금기이다. 비임상시험 결과가 두타스테리드에 노출된 여성이 수태한 남자 태아에서 디하이드로테스토스테론(DHT)의 순환 농도의 억제로 인해 외부 생식기 발달이 저해될 수 있음을 시사하였으므로, 여성을 대상으로 시험하지는 않았다.
- 2) 두타스테리드나 탐스로신이 사람의 모유로 분비되는지에 대해서는 알려져있지 않다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 적응증은 소아를 대상으로 하지 않는다. 18세 이하의 소아에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

CombAT 연구에서 두타스테리드와 탐스로신을 병용투여한 1,610명의 피험자 중에서 58%가 65세 이상이었고 13%가 75세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) PSA에 미치는 영향

두타스테리드는 투여 6개월 후 평균 혈청 PSA 수치를 약 50% 감소시킨다. 두타스테리드를 최대 2년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA 값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 이 약 투여 후 3~6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 한다(일반적 주의 항 참고).

2) 호르몬 수치

건강한 지원자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg/day(n = 26)을 52주간 투여했을 때 globulin 결합 성 호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone의 수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8주째 총 testosterone(97.1 ng/dL, p<0.003)과 52주째 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4 mIU/mL, p<0.05) 수치가 위약과 비교하여 통계적으로 유의성 있게 증가하였다. 두타스테리드 투여군 내에서 초기값으로부터 변화율의 중앙값은 testosterone의 경우 8주째 17.9%, TSH의 경우 52주째 12.4%였다. 매 검사시마다 자료가 유용했던 피험자에서의 testosterone과 TSH의 평균값이 투여 중단 후 24주간의 추적기간에 초기값 수준으로 회복되었다. 양성 전립선 비대증 환자에게 두타스테리드를 투여한 대규모의 3상 임상시험에서, 황체 형성 호르몬 증가율의 중앙값이 6개월째에는 12%, 12, 24개월째에는 19%였다.

10. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여에 대한 자료는 없다. 아래 내용은 개별 성분에 대한 정보이다.

1) 두타스테리드

지원자 시험에서, 이 약을 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 염려없이 7일간

1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 이 약을 1일 5mg씩(치료용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 증상이 의심될 때에는 이 약의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조 요법을 실시하여야 한다.

2) 탐스로신

과량투여 후 급성 저혈압이 발생한 경우에는 심혈관계 지지요법이 실시되어야 한다. 환자를 눕히면 혈압이 회복되고 심박수가 정상으로 돌아올 수 있다. 만일 이러한 조치가 도움이 되지 않는다면 혈액량 증량제를 사용하고 필요시 혈압상승제를 사용할 수 있다. 실험실적 데이터에 따르면 탐스로신염산염은 94~99% 단백 결합한다. 따라서, 투석은 체내에서 탐스로신을 제거하는데 도움이 되지 않을 것으로 예상된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 두타스테리드는 피부를 통해 흡수되므로, 여성과 어린이는 누출되는 캡슐과의 접촉을 반드시 피해야 한다. 만약 캡슐이 새어 접촉한 경우에는 접촉 부위를 즉시 비누와 물로 세척해야 한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오염에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

가. 작용기전

이 약은 이중 5 α -환원효소 억제제(5-ARI)인 두타스테리드와 α 1 α -아드레날린 수용체 차단제인 탐스로신염산염 두 가지 약물의 복합제로, BPH 환자의 증상을 개선시키는 상보적 작용기전을 가진다.

두타스테리드는 테스토스테론이 5 α -디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것을 담당하는 제1형 및 제2형의 5 α -환원효소 동종효소를 둘 다 억제한다. DHT는 전립선 선조직 비대의 주요 원인이 되는 안드로겐이다. 탐스로신은 전립선 간질 내의 평활근과 방광목에 있는 α 1 α -아드레날린 수용체를 차단한다. 전립선에 있는 α 1-수용체의 약 70%가 α 1 α -아형이다.

나. 약력학적 정보

① 두타스테리드

두타스테리드는 DHT 수치를 낮추고, 전립선 부피를 감소시키며, 하부요로 증상과 요류를 개선하며, AUR 및 BPH 관련 수술의 위험성을 감소시킨다.

두타스테리드를 매일 복용할 때에 DHT 감소에 대한 최대 효과는 용량 의존적이며, 1~2 주일 내에 관찰되었다. 두타스테리드 0.5 mg을 매일 복용한지 1~2 주일 후에 혈청 DHT 농도의 중간값은 각각 85%, 90% 감소하였다.

두타스테리드 0.5 mg을 매일 복용한 BPH 환자에서 DHT 감소에 대한 중간값은 1 년째에 94%, 2 년째에 93%였고, 혈청 테스토스테론 증가에 대한 중간값은 1 년째 및 2 년째에 모두 19%였다.

② 탐스로신

탐스로신은 전립선 및 요도의 평활근 팽창을 감소시켜 최대 요속을 증가시킴으로써 폐색을 완화한다. 또한 방광 불안정과 하부요로 평활근 팽창이 주요하게 역할을 하는 저장 증상과 배뇨 증상을 개선한다. α 1-아드레날린 수용체 차단제는 말초저항을 낮춤으로써 혈압을 낮출 수 있다.

2) 약동학적 정보

공복 상태와 식이 상태 모두에서 단회투여 생물학적동등성 시험이 수행되었다. 식이 상태에서 공복 상

태에 비해 이 약 중 탐스로신 성분의 Cmax가 30% 감소된 것으로 관찰되었다. 음식은 탐스로신의 AUC에는 영향을 미치지 않았다.

가. 흡수

① 두타스테리드

두타스테리드를 연질젤라틴 캡슐의 형태로 경구투여하였다. 0.5 mg을 단회투여할 때 최고 혈청농도는 1~3 시간 내에 도달하였다.

사람에서의 절대 생체이용률은 2시간 동안 정맥 내 주입과 비교했을 시 약 60%이다. 두타스테리드의 생체이용률은 음식에 의해 영향을 받지 않는다.

② 탐스로신

탐스로신염산염은 장에서 흡수되며 거의 완전한 생체이용률을 나타낸다. 탐스로신염산염은 단회 및 다회 투여 시 선형적인 약동학적 결과를 보이며, 1 일 1 회 투여 시 5 일째에 항정상태에 도달한다. 탐스로신염산염의 흡수율은 직전 식사의 영향을 받는다. 환자가 매일 동일하게 식사 30 분 후에 이 약을 복용함으로써 흡수도를 균일하게 할 수 있다.

나. 분포

① 두타스테리드

단회 및 반복 경구투여에 대한 약동학적 자료에 따르면 두타스테리드는 넓은 분포용적 (300~500 L) 을 가진다. 두타스테리드는 혈장 단백질에 고농도로(>99.5%) 결합한다.

매일 투여 시, 두타스테리드의 혈장 농도는 1 개월 후 항정상태 농도의 65%에 도달하고 3 개월 후에는 약 90%에 도달한다. 0.5 mg을 1 일 1 회 투여 시 6 개월 후에 약 40 ng/mL의 항정상태 혈청 농도 (C_{ss})에 도달한다. 이와 비슷하게 정맥 내의 두타스테리드 농도는 6 개월 후에 항정상태에 도달한다. 치료 52 주 후에 정맥 두타스테리드 농도는 평균 3.4 ng/mL이다(0.4~14 ng/mL 범위). 혈청으로부터 정맥으로의 두타스테리드 분배율은 평균 11.5%이다.

② 탐스로신

10 명의 건강한 성인 남성에게 탐스로신염산염을 정맥투여한 후의 평균 항정상태 걸보기 분포용적은 16 L였으며, 이는 체내 세포외액으로 분포되었음을 암시한다.

탐스로신염산염은 사람 혈장 단백질에 광범위하게 결합(94~99%)하는데, 주로 α-1 산성 당단백질 (AAG)에 결합하며 넓은 농도 범위(20~600 ng/mL)에서 선형 결합한다.

다. 대사

① 두타스테리드

In vitro에서 두타스테리드는 시토크롬 P450 동종효소 CYP3A4와 CYP3A5에 의해 3종의 모노히드록실화 (monohydroxylated) 및 1종의 디히드록실화(dihydroxylated) 대사체로 대사되지만, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1에 의해 대사되지 않는다.

항정상태에 도달한 사람 혈청에서 미변화 두타스테리드, 3 종의 주대사체(4'-히드록시두타스테리드, 1,2-디히드로두타스테리드, 6-히드록시두타스테리드) 및 2 종의 부대사체(6,4'-디히드록시두타스테리드, 15-히드록시두타스테리드)가 질량분석법을 통해 검출되었다. 5 종의 두타스테리드 사람 혈청 대사체가 쥐 혈청에서 검출되었으나, 사람과 쥐 대사체의 6, 15 위치에 붙는 히드록실기의 입체화학은 알려지지 않았다.

② 탐스로신

사람에서는 탐스로신염산의 R(-) 이성체로부터 S(+) 이성체로의 거울상이성질체 생체변환이 일어나지 않는다. 탐스로신염산염은 간에서 시토크롬 P450 효소에 의해 광범위하게 대사되고 투여량의 10% 미만은 변화되지 않은 상태로 소변 중으로 대사된다. 그러나, 사람에서 대사체의 약동학 프로파일은 확립되지 않았다. In vitro 결과에서는 CYP3A4와 CYP2D6 뿐 아니라 다른 CYP 동종효소도 일부 경미하

게 관여하는 것으로 나타난다. 간 약물대사 효소의 억제가 탐스로신에 대한 노출 증가로 이어질 수도 있다. 탐스로신염산염의 대사체는 광범위하게 결합되어 글루쿠로나이드(glucuronide)와 황산염으로 전환된 후 신장 배설된다.

라. 배설

① 두타스테리드

두타스테리드는 광범위하게 대사된다. 항정상태에 이를 때까지 두타스테리드 0.5 mg/day를 경구투여했을 때, 투여량의 1~15%(평균 5%)는 미변화 두타스테리드로, 약 40%는 두타스테리드와 관련된 유연물질로 대변 중으로 배설된다.

미량의 미변화 두타스테리드(투여량의 1% 미만)만이 사람의 소변에서 검출된다.

두타스테리드는 낮은 혈청농도(3 ng/mL 미만)에서 농도 의존적 제거경로와 농도 비의존적 제거경로 모두에 의해 신속하게 제거된다. 5 mg 이하로 단회투여했을 때 신속한 제거 증거와 3~9일의 짧은 반감기를 나타냈다.

투여 용량에서 두타스테리드의 종말 반감기는 3~5 주이며, 이후 0.5 mg/day를 반복투여한 경우 느린 제거경로가 우세하며 총 청소율은 선형적이고 용량 비의존적이다. 혈청 농도는 치료 중단 후 최대 4~6 개월 후까지 검출 가능(0.1 ng/mL 초과)하다.

② 탐스로신

탐스로신의 반감기는 5~7 시간이다. 약 10%가 미변화체로 소변으로 배설된다.

마. 특수 환자군

특수 환자군에 대한 이 약의 약동학적 연구는 시행되지 않았다. 다음 문구는 개별 성분에 대해 이용할 수 있는 정보를 반영한다.

① 고령자

• 두타스테리드

24~87 세의 건강한 남성 시험대상자 36명에게 두타스테리드 5 mg을 단회투여하여 두타스테리드의 약동학 및 약력학을 평가하였다. 연령군을 비교하였을 때 AUC 및 Cmax 값으로 나타나는 두타스테리드에 대한 노출은 통계적으로 다르지 않았다. 반감기는 50~69 세 군과 70 세 이상군을 비교했을 때 통계적으로 다르지 않았다.

• 탐스로신

탐스로신염산염의 총 노출량(AUC) 및 반감기에 대한 교차시험 비교에서는 탐스로신염산염의 약동학적 분포가 고령 남성에서 젊은 건강한 남성 지원자에 비해 약간 연장되기도 하는 것으로 나타난다. 내인성 청소율은 탐스로신염산염의 AAG 결합과는 독립적이나, 연령에 따라 감소되어 55~75세의 시험대상자에서는 20~32세의 시험대상자에 비해 전체적으로 40% 높은 노출(AUC)을 일으킨다.

② 신장애 환자

• 두타스테리드

신장애가 두타스테리드의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 그러나, 두타스테리드 0.5 mg의 항정상태에서 0.1% 미만이 사람의 소변에서 회수되므로 신장애 환자에서 용량 조절이 필요할 것으로 예상되지 않는다.

• 탐스로신

경증~중등증($30 \leq \text{CLcr} < 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 또는 중등증~중증($10 \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 신장애가 있는 시험대상자 6명과 정상 시험대상자 6명($\text{CLcr} > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)에서 탐스로신염산염의 약동학을 비교하였다. AAG 결합 변화로 인해 탐스로신염산염의 총 혈장농도 변화가 관찰된 반면, 탐스로신염산염의 미결합 (활성) 농도는 내인성 청소율과 함께 상대적으로 일정하게 유지되었다. 따라서, 신장애가 있는 환자는 탐스로신염산염 캡슐의 용량을 조절할 필요가 없다. 그러나, 말기 신질환

(CLcr < 10 mL/min/1.73 m²)이 있는 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

③ 간장애 환자

• 두타스테리드

간장애가 두타스테리드의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 두타스테리드는 광범위하게 대사되기 때문에 간장애 환자에서 노출이 증가할 수 있다.

• 탐스로신

중등도 간기능 장애(Child-Pugh 분류: A 및 B 등급)가 있는 시험대상자 8명과 정상 시험대상자 8명에서 탐스로신염산염의 약동학을 비교하였다. AAG 결합 변화로 인해 염산 탐스로신의 총 혈장농도 변화가 관찰된 반면, 탐스로신염산염의 미결합 (활성) 농도는 유의하게 변화되지 않아 미결합 탐스로신염산염의 내인성 청소율에서 적정 수준의(32%) 변화만이 있었다. 따라서, 중등도의 간기능 장애가 있는 환자에서는 탐스로신염산염의 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 간기능 장애 환자에서는 탐스로신염산염이 연구된 바 없다.

3) 임상시험 정보

가. 두타스테리드-탐스로신 병용투여(CombAT 연구)

두타스테리드와 탐스로신 병용투여에 대한 정보는 아래와 같다.

4년간의 다기관 이중 눈가림 평행군 연구에서 전립선이 비대해진(30 cc 이상) 4,844 명의 남성 시험대상자에서 두타스테리드 0.5 mg/day, 탐스로신 0.4 mg/day 또는 두타스테리드 0.5 mg와 탐스로신 0.4 mg 병용투여를 평가하였다.

1차 유효성 평가변수는 투여 2년째에 국제 전립선 증상점수(IPSS)의 기저치 대비 개선이었다. 두타스테리드와 탐스로신의 병용투여는 둘 중 한 가지 성분을 단독으로 사용한 경우보다 우월한 증상 개선을 나타내었다. 투여 2개월 후, 병용투여는 증상점수에서 기저치 대비 -6.2 단위의 통계적으로 유의한 보정평균 개선을 나타내었다. 단독투여에서 관찰된 증상점수에서의 보정평균 개선은 두타스테리드에서 -4.9 단위, 탐스로신에서 -4.3 단위였다.

유속에서의 기저치 대비 보정평균 개선은 병용투여에서는 2.4 mL/sec이고 두타스테리드에서는 1.9 mL/sec, 탐스로신에서는 0.9 mL/sec이었다. BPH 영향지수 (BII)에서의 기저치 대비 보정평균 개선은 병용투여에서는 -2.1 단위였고, 두타스테리드에서는 -1.7 단위, 탐스로신에서는 -1.5 단위였다.

이러한 유속과 BII에서의 개선은 병용투여에서 두 가지 단독투여에 비해 통계적으로 유의하였다.

투여 2년 후에는 총 전립선 부피와 이행대 부피에서의 감소가 병용투여에서 탐스로신 단독투여에 비해 통계적으로 유의하였다.

4) 독성시험 정보

이 약을 사용한 비임상시험은 수행된 바 없다. 두타스테리드와 탐스로신염산염은 개별적으로 동물 독성시험에서 광범위하게 평가되었으며 소견은 5 α -환원효소 억제제 및 α 1-아드레날린 수용체 차단제에 대해 알려져있는 약리작용과 일치하였다. 개별 성분에 대한 정보는 아래와 같다.

가. 발암성, 변이원성

광범위한 in vitro 및 in vivo 연구에서 유전독성에 대한 증거는 발견되지 않았다.

① 두타스테리드

B6C3F1 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 두타스테리드 3, 35, 250, 500mg/kg/day 용량을, 암컷에게 두타스테리드 3, 35, 250mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250mg/kg/day(1일 0.5mg 투여 시 예상 임상 노출량의 290배)를 투여한 암컷에서만 양성 간세포 선종 발생 증가를 확인하였다. 사람에서의 주요 대사체 3개 중 2개를 마우스에서 확인하였다. 마우스에서의 이들 대사체 노출량이 사람에서보다 더 낮은지는 알려지지 않았다.

Han Wistar 랫드에 대한 2년간의 발암성 시험에서, 수컷에게 두타스테리드 1.5, 7.5, 53mg/kg/day 용

량을, 암컷에게 두타스테리드 0.8, 6.3, 15mg/kg/day 용량을 투여했을 때 53mg/kg/day(예상 임상 노출량의 135배)을 투여했을 때 고환에서 Leydig 세포 선종이 증가하였다. 수컷에게 7.5mg/kg/day(예상 임상 노출량의 52배) 및 53mg/kg/day를 투여했을 때 Leydig 세포 과형성 발생률 증가가 나타났다. Leydig 세포의 증식 변화와 순환 황체 형성 호르몬치의 증가 간에 양의 상관관계가 5 α -환원효소 투여로 증명되었고 이것은 5 α -환원효소 억제 후 시상하부-뇌하수체-고환 축에 미치는 영향과 일치하였다. 랫드의 발암 용량에서, 랫드의 황체 형성 호르몬 수치가 167%까지 증가하였다. 이 시험에서 임상 노출량의 약 1~3배에 노출되었을 때 사람에서의 주요 대사체의 발암성에 대해서 시험하였다.

랫드에 대한 발암성 시험에서 고용량(임상 노출량의 158배) 투여시 양성 간질세포 종양이 증가하였다. 그러나 랫드에서의 간질세포 비대와 선종에 연관된 것으로 고려되는 내분비 기전은 사람과는 관련이 없다. 마우스에 대한 발암성 시험에서 종양 프로파일에 대한 임상적으로 관련된 영향은 나타나지 않았다.

② 탐스로신

랫트와 마우스에서 수행한 발암성 시험에서, 탐스로신염산염은 암컷 유선의 증식변화 발생률의 증가를 일으켰다. 이러한 소견은 아마도 고프로락틴혈증에 의해 매개될 것이며 고용량 수치에서만 발생하므로, 임상적으로 연관성이 있지는 않다고 여겨진다.

나. 생식독성

① 두타스테리드

성적으로 성숙한 수컷 랫드에게 두타스테리드 0.05, 10, 50, 500mg/kg/day(모체 약물의 예상 임상 노출량의 0.1~110배)을 31주까지 투여했을 때 생식능이 용량과 시간에 의존하여 감소하였고, 부고환미의 정자 수가 감소하였으나 정자 농도는 감소하지 않았고(50, 500mg/kg/day), 부고환, 전립선, 정액낭 무게가 감소하였고 수컷의 생식기관에서 현미경적 변화가 나타났다. 모든 두타스테리드 투여군에서 회복기 6주에 생식능은 회복되었고 정자 수는 회복기 14주 말에 정상으로 되었다. 5 α -환원효소 관련 변화에는 부고환의 관상피세포의 세포질 공포화, 상피세포의 세포질 내용물 감소 등이 있었고 전립선과 정액낭에서 분비 활성 감소와 일치하였다. 저용량군에서 회복기 14주째에 현미경적 변화가 더 이상 나타나지 않았고 나머지 투여군에서도 부분적으로 회복되었다. 29~30주간 두타스테리드 10, 50 또는 500mg/kg/day를 투여한 수컷과 시험약을 투여하지 않은 암컷을 교배시켰을 때 암컷의 혈청에서 두타스테리드가 저농도(0.6~17ng/mL)로 검출되었다. 이 약은 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5 α -환원효소 억제의 약리활성과 일치하는 것이다. 이러한 영향은 정자 발생, 농도, 운동성에 대한 영향이 없었으므로 임상적 유의성은 없는 것으로 고려된다.

암컷 랫드에 대한 배태자 발달 시험에서 두타스테리드 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day을 경구투여했을 때 모든 용량(임상에서 남성에게 노출되는 양의 0.07~111배로 예상)에서 수컷 태자(항문 성기 거리 감소)와 수컷 신생자의 여성화(유두 발달, 요도하열, 포피선 팽창)가 나타났다. 체중감소와 관련하여 골화 지연과 관련된 골격근 변형 발생률 증가를 12.5, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 56~111배) 용량에서 관찰되었다. 또한, 두타스테리드 2.5mg/kg/day(사람에서 모체 약물의 예상 임상 노출량의 2~10배) 이상 용량에서 한배새끼 수가 감소하였고, 배자 흡수와 수컷 태자의 여성화가 증가하였다. 태자 체중도 두타스테리드 0.05mg/kg/day(사람에서의 노출량의 0.02배 미만) 이상 용량에서 감소하였다.

랫드에게 경구투여한 출생전후 시험에서 두타스테리드를 0.05, 2.5, 12.5, 30mg/kg/day 용량으로 투여하였다. F1 세대 수컷 신생자 생식기의 여성화(예. 항문 성기의 거리 감소, 요도하열 증가, 유두 발달)가 2.5mg/kg/day(남성에서의 예상 임상 노출량의 14~90배) 이상의 용량에서 명백히 나타났다. 두타스테리드 0.05mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.05배) 용량에서 여성화의 증거로서 작지만 통계적으로 유의성 있게 항문 성기의 거리가 감소하였다. 2.5~30mg/kg/day를 투여했을 때 모체 암컷에서의 수태

기간이 증가하였고 암컷 신생자의 질 개방까지의 시간과 수컷 신생자의 정액량 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.

수컷 태자의 여성화는 5 α -환원효소 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5 α -환원효소가 결핍된 남자 신생아에서 관찰된 것과 비슷하다.

토끼의 배태자 시험에서 외부 생식기 발달의 마지막 시기에 해당하는 수태 7~29일에 두타스테리드 30, 100, 200mg/kg(남성에서의 예상 임상 노출량의 28~93배)을 투여하였다. 태자의 유두 돌기를 조직학적으로 평가했을 때 모든 용량에서 수컷 태자의 여성화에 대한 증거를 발견하였다. 토끼에게 두타스테리드 0.05, 0.4, 3.0, 30mg/kg/day(예상 임상 노출량의 0.3~53배)을 투여한 두번째 배태자 시험에서도 모든 용량의 수컷 태자에서 생식기 여성화에 대한 증거가 나타났다. 토끼 또는 레서스 원숭이에서 사람에서의 주요 대사체가 나타나는지에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 임신한 원숭이에게 두타스테리드를 2,010ng/animal/day까지 용량으로 배태자 발생기간 동안 이 약을 정맥투여시 유해한 모체 또는 태아 독성을 나타내지 않았다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달 시험(12/군)에서 수태 20~100일에 두타스테리드 400, 780, 1325, 2010ng/day를 투여했을 때 수컷의 외부 생식기의 발달에 이상반응을 일으키지 않았다. 태자의 부신 무게 감소, 태자의 전립선 무게 감소, 태자의 난소 무게와 고환 무게 증가가 최고용량을 투여한 원숭이에서 관찰되었다. 12개월간 반복 경구투여한 남성의 정액에서 검출된 두타스테리드의 최대 농도는 14ng/mL였다. 1일 정액 5mL를 통해 50kg의 여성에게 이 약이 100% 흡수된다고 가정할 때, 두타스테리드가 노출될 수 있는 최대량은 1.4ng/kg이다. 레서스 원숭이에게 정맥투여한 배태자 발달시험에서 ng/kg 단위로 환산했을 때 260ng/kg(사람의 정액을 통해 여성이 최대 노출 가능한 농도의 186배에 해당) 농도에서도 남성 태자 발달에 영향이 없었다. 또 두타스테리드는 사람의 정액 내 단백질과의 결합률(> 96%)이 매우 높기 때문에, 질 흡수량은 감소할 가능성이 있다.

② 탐스로신

고용량의 탐스로신염산염은 수컷 랫트에서 수태능의 가역적인 감소를 일으켰는데, 정액 내용물의 변화 또는 사정 장애에 의한 것으로 생각된다. 탐스로신이 정자 수나 정자 기능에 미치는 효과는 평가된 바 없다.

임신한 암컷 랫트 및 토끼에게 탐스로신염산염을 투여용량보다 높은 용량으로 투여했을 때 태자에 대한 유해성 증거는 나타나지 않았다.

다. 중추신경계 독성

① 두타스테리드

랫드, 개에게 이 약을 반복 경구투여했을 때 일부 실험동물에서 비특이적, 가역적, 중추신경 매개에 의한 독성을 관찰하였는데 임상 용량의 각각 425배, 315배로 노출되었을 때의 관련 조직병리학적 변화는 나타나지 않았다.

라. 유전성

① 두타스테리드

박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), CHO 세포에서 염색체 이상시험, 그리고 랫드에서의 소핵시험을 통해 유전독성을 시험한 결과, 유전독성 가능성은 나타나지 않았다. 사람에서의 2가지 주요 대사체도 Ames test 또는 변형 Ames test에서 돌연변이원성이 없었다.

② 탐스로신

박테리아 돌연변이원성 시험(Ames test), 체외 마우스 림포마 TK 시험, CHO 세포 또는 인간 림프구에서 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험을 통해 유전독성을 시험한 결과, 유전독성 가능성은 나타나지 않았다.

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

중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료

○ 용법·용량

성인 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 1캡슐(두타스테리드 0.5mg 및 탐스로신염산염 0.4mg)이며, 경구 투여한다.

매일 동일한 식사 시간 후 약 30분째에 캡슐을 통째로 삼켜서 복용한다. 캡슐을 씹거나 개봉해서는 안 된다. 경질 캡슐 내의 두타스테리드 캡슐 내용물과 접촉 시 구강인두 점막의 자극을 초래할 수 있다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

주성분	제조사
탐스로신염산염	Synthon s.r.o, Brněnská 32 /čp. 597 678 01 Blansko Czech Republic [DMF 등록번호 : 20200908-209-J-468]
두타스테리드	1) GlaxoSmithKline, Cobden Street Montrose Angus DD108EA, United Kingdom [DMF 등록번호 : 89-2-ND] 2) Thermo Fisher Scientific Cork Limited Currabinny, Carrigaline, County Cork, P43 AY66, Ireland [DMF 등록번호 : 89-4-ND]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 따른 재심사 대상, 6년
- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음
- (위해성 관리계획) <붙임 2 참조>
- (기타) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 자문 요청 사항 : 탐스로신염산염의 국내·외 허가현황을 고려할 때, 제출된 치료적 확증 임상시험 결과를 국내에서 동 품목의 ‘중등증~중증의 양성 전립선 비대증 증상 치료’에 대한 안전성 및 유효성을 인정하기 적절한지 여부
- 회의 결과: 제출된 3상 임상시험 자료로서 신청된 복합제의 안전성·유효성을 인정
 - 탐스로신염산염은 이미 국내·외에서 30년 이상 사용된 임상적인 경험을 통해 해당 약물의 안전성 및 유효성이 충분히 확인된 성분이며, 제출된 3상 결과는 임상적으로 의미가 있음
 - 제출된 3상 결과에서 병용요법 중 가장 흔하게 보고된 약물-관련 이상반응(주로 성 기능 관련)은 보건학적으로 안전성을 우려할 만한 수준이 아님
 - 추가로 복합제가 허가될 경우 환자의 복용 편의성에 기여할 수 있다고 판단됨

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 신청업체의 요청에 의한 비공개

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'20.10.30.	-	-	-	(기 등록된

보완요청 일자	-	'20.12.30. '21.04.02.	'20.12.30. '21.04.02.	(보완요청사항 없음)	원료의약품 사용)
보완접수 일자	-	'21.03.02. '21.04.12.	'21.03.02. '21.04.12.	-	
최종처리 일자	'21.5.18	-	-	-	

[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

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고														
		2										3				4					5				6											
		가								나								가		나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나	7	8
		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	나	7	8	
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	*	*	*	*	○	x	○	○		
제출여부	○	기 등록된 DMF 원료의약품										○	○	○	○	○	○	○	DMF	○	x	제28조제2항에 따라 면제										○	x	○	○	

○ 제출자료 목록(제출자료는 밑줄로 구분)

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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

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]

- 신청사는 양성 전립선 비대증 치료를 위한 복합제 허가를 위해 병용요법이 각 단일제 요법보다 유효성이 우월하고, 안전성에 차이가 없다는 3상 임상시험 결과를 제출함
- 핵심 임상시험 ARI40005을 통해 양성 전립선 비대증(BPH) 환자에서 각 단일제(두타스테리드 0.5mg, 탐스로신 염산염 0.4mg) 대비 병용 투여군에서 2년 시점 BPH의 증상 점수(IPSS)를 유의하게 감소시켰음. 그러나 4년 시점의 AUR 또는 BPH 관련 수술의 위험성은 두타스테리드 대비 통계적 우월성을 만족시키지 못했으며, 개별 단일제 대비 우월성이 입증되지 않은 적응증은 인정하기 어려움 따라 해당 적응증은 최종 삭제됨(시정사항 참고)
- BPH 증상 치료에 관한 적응증에 대하여 3상 임상시험을 통해 병용요법이 각 단일제 대비 우월함을 입증하였으나, 시험에 사용된 탐스로신염산염 대조군이 국내 탐스로신염산염 0.4밀리그램과 동등한 안전성 및 유효성이 확인되지 않은 바, 이에 대한 우월성 결과를 국내에 적용할 수 있는지 여부에 대하여 중앙약사심의위원회 자문을 수행함. 중앙약심 심의 결과 제출된 3상 결과는 임상적으로 의미가 있으며 동 품목의 안전성 및 유효성이 인정된다는 의견으로 취합됨

[약어 및 정의]

- 5ARI 5 α -환원효소 억제제 (5 α -reductase inhibitor)
- AUR 급성 요저류 (Acute urinary retention)
- BHS BPH 효과 지수 (BPH Impact Index)
- DHT 디히드로테스토스테론 (Dihydrotestosterone)
- IPSS 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score)
- PSA 전립선특이항원 (prostate specific antigen)
- PV 전립선 용적 (Prostate volume)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
 - 탐스로신염산염: alpha adrenoreceptor antagonist
 - 두타스테리드: testosterone-5-alpha reductase inhibitor

- 신청 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령
 - 효능효과:
 - 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 (BPH; Benign Prostatic Hyperplasia) 증상의 치료
 - 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상이 있는 환자에서 급성 요저류 (AUR; Acute Urinary Retention) 및 수술의 위험성 감소
 - 용법용량: 1일 1회 1캡슐 (두타스테리드 0.5mg 및 탐스로신염산염 0.4mg)
 - 대상환자 연령: 성인 (18세 미만은 투여해서는 안된다.)

- 약리작용 기전
 - 두타스테리드: 두타스테리드 (dutasteride)는 5 α -환원효소 억제제 (5ARI)의 일종으로, 전립선이 확대된 남성에서 전립선 용적을 감소시키고 증상을 완화하며 요속을 개선하고 급성 요저류 (AUR) 및 BPH 관련 수술 위험성을 감소시켜 양성전립선비대증 (BPH)의 진행을 치료 및 예방
 - 탐스로신: α -아드레날린 수용체 차단제는 전립선 기질평활근과 방광목에서 α -아드레날린 수용체를 차단함으로써 전립선 요도 주위의 수축을 이완하여 LUTS (하부요로증상)을 개선

- 당해 의약품의 간단한 특징점
 - 탐스로신은 BPH에서 신속한 증상 완화를 일으키나, 질환 진행을 멈추게 하거나 회복시킨다고는 나타난 바 없기 때문에 AUR 또는 BPH 관련 수술의 위험을 지연시키는 것뿐일 수도 있다. 그러나, 5ARI는 전립선의 크기를 감소시키고 이어서 BPH로 인한 합병증의 위험을 감소시킨다. 따라서, 탐스로신과 두타스테리드 같은 ARI의 병용은 초기 발병과 장기적 임상 이익 모두를 제공하는 이론적 접근법이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 두타스테리드 (dutasteride)는 5 α -환원효소 억제제 (5ARI)의 일종으로, 전립선이 확대된 남성에서 전립선 용적을 감소시키고 증상을 완화하며 요속을 개선하고 급성 요저류 (AUR) 및 BPH 관련 수술 위험성을 감소시켜 양성 전립선 비대증 (BPH)의 진행을 치료 및 예방하는 것을 적응증으로 함
- 두타스테리드 (0.5 mg 캡슐)은 단독으로 투여하거나 α 1-아드레날린 수용체 차단제 (α -차단제)인 탐스로신 (tamsulosin) (0.4 mg)와 병용하여 투여할 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 양성 전립선 비대증 (회사 제출자료)

- : 만성적인 진행성 질환이면서 가장 흔한 양성신생물 노화 남성에서 가장 흔하게 나타나는 양성 신생물
- : 일반 대중에서는 병리학적 변화가 90대 남성의 88%에서 나타나고 50세 이상 남성의 약 50%에서 증상이 보고
- : 원인은 연령과 관련된 전립선의 증식으로, 이는 테스토스테론으로부터 5 α -환원효소의 제1형 및 제2형 동종효소의 활성을 통해 생성되는 디히드로테스토스테론 (DHT)에 의해 주로 자극
- : 전립선의 증식은 요도폐쇄로 이어질 수 있고, 이는 정상적인 활동을 방해하는 저장 증상 (예: 절박뇨, 빈뇨, 야간뇨)와 배뇨 증상 (예: 배뇨주저, 약뇨, 배뇨말 요점적) 모두를 포함하는 하부요로증상 (LUTS)을 일으키며, 진행성인 질환 속성은 AUR의 위험 및 수술 필요성의 증가
- : 전립선 기질평활근의 아드레날린성 긴장의 영향을 받는 동적 요소와, 전립선 조직의 비대로 유발되는 폐쇄에 부수하는 전립선요도의 압력 증가에서 기인하는 정적 요소로 구성
- 약물 치료 요법(회사 제출자료)
 - : 가이드라인에서 권장하는 약물치료법으로는 α -차단제와 5ARI가 있다. α -차단제는 BPH의 동적 요소를 표적으로 하고 5ARI는 정적 요소를 표적으로 하며, 단일요법 및 병용투여 요법이 BPH 치료에 대해 허가되었다. 또한, 제5형 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제도 최근에 BPH 치료에 대해 미국에서 허가되었다.
 - : α -차단제는 전립선 기질평활근과 방광목에서 α -아드레날린성 수용체를 억제함으로써 전립선 요도 주위의 수축을 이완하고 이는 LUTS의 개선으로 이어진다. 이들 약물은 보통 2주 이내의 신속한 작용 발현을 나타낸다 [Beduschi, 1998; Clifford, 2000].
 - : 5ARI 테스토스테론이 전립선 성장의 주요 안드로겐성 자극인자인 DHT로 전환되는 것을 억제한다. DHT 저하로 인해 전립선 용적 (PV)이 감소되면 증상 개선, 요류 개선, AUR 및 BPH 관련 수술과 같은 장기적 합병증의 위험 감소로 이어진다고 상정된다 [Kirby, 1994]. 두타스테리드는 5 α -환원효소 억제제 제1형 및 제2형 모두에 대한 강력하고 선택적인 억제제이며, 혈청 및 전립선 내 DHT를 2주 이내에 90% 이상 감소시키는 것으로 나타난 바 있다 [Rittmaster, 2008]. 그러나, 증상의 개선이 나타나기까지 6개월까지 걸리기도 한다.
 - : α -차단제는 BPH에서 신속한 증상 완화를 일으키나, 질환 진행을 멈추게 하거나 회복시킨다고는 나타난 바 없기 때문에 AUR 또는 BPH 관련 수술의 위험을 지연시키는 것뿐일 수도 있다. 그러나, 5ARI는 전립선의 크기를 감소시키고 이어서 BPH로 인한 합병증의 위험을 감소시킨다. 따라서, α -차단제와 두타스테리드 같은 ARI의 병용은 초기 발병과 장기적 임상 이익 모두를 제공하는 이론적 접근법이다. 병용요법은 단일요법 단독에 비해 LUTS의 증상을 더 많이 개선시키고 최대 요속 (Qmax)를 증가시키며 질환 진행을 더 잘 예방하는 것으로 나타났다. 그러나, 병용요법은 AE가 더 많다는 점과도 연관되어 있다. 현행 유럽비뇨기학회 (EAU) 지침에는 “권고사항: α -차단제와 5ARI와의 병용 치료는 중등증-중증인 LUTS가 있고 전립선이 확대되어 있으며 Qmax가 감소된 남성 (질환 진행을 일으킬 가능성이 있는 남성)에게 제공되어야 한다”고 명시되어 있다. 병용요법은 단기 요법 (<1년)으로는 권장되지 않는다.
 - : BPH 관리에 관한 현행 미국비뇨기학회 가이드라인 [AUA guidelines, 2010]에서는 α -차단제와 5ARI의 병용 (병용요법)이 용적 측정, 용적에 대한 대리자로서의 PSA 수치 및/또는 직장수지검사 (DRE) 상의 확대를 근거로 입증할 수 있는 전립선 확대와 연관된 LUTS 환자에게 적절하고 효과적인 치료법이라고 권장하고 있다. 병용이 가능한 5ARI와 α -차단제로는 두타스테리드/탐스로신 [AVODART (dutasteride) Product Information, 2014]과 피나스테리드/독사조신 (finasteride/doxazosin) [Proscar (finasteride) Prescribing Information, 2013]이 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 두타스테리드: 남성 성기능 장애

- 탐스로신염산염: 기립성 저혈압(어지러움, 두통), 역행성 사정

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

※ 신청업체의 요청에 의한 비공개

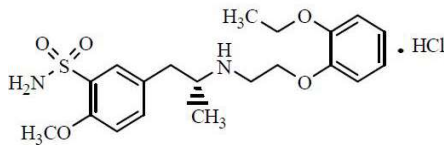
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

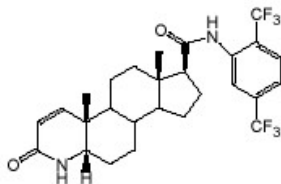
1) 탐스로신염산염

- 명칭 : 탐스로신염산염
- 일반명 : R(-)-5-[2-[[2-(o-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxy benzene sulfonamide, monohydrochloride
- 분자식 : $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$ (444.97 g/mol)
- 구조식



2) 두타스테리드

- 명칭 : 두타스테리드
- 일반명 : (5 α , 17 β)-N-[2,5-bis (trifluoro methyl)phenyl]-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide
- 분자식 : $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$ (528.53 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 탐스로신염산염 (별규)

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (<input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 중금속	■ 기타 (광학이성질체)		

건조감량/강열감량/수분 강열잔분/회분/산불용성회분
 특수시험 기타시험 (입자분포도시험) 정량법 표준품/시약·시액
 *시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

2) 두타스테리드 (별규)

성상 확인시험 시성치 (pH 비선광도 굴절률 용점 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

제제시험
 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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병, PP캡	기준에 적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병, PP캡	기준에 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 - 기밀용기, 25℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절한지 검토하고, 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 자료가 충분한 지를 기재한다.
- 실제 수행한 장기보존시험 기간(24개월) 이내로 사용기간 신청은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 해당 없음(미국, 유럽 허가)

5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 해당 없음(미국, 유럽 허가)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당 임상시험자료들이 EU 허가 신청 당시(Reference country : 독일) 제출했던 자료임을 확인한 공증서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 5건 제출
 - 1상 4건(약물상호작용 1건, 단일제 병용과 복합제 간의 생물학적 동등성 평가 1건)
 - 3상 1건(치료적 확증, 단일제 대비 병용요법의 안전성 및 유효성 평가)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ARI 40005 (CombAT) 시험임

6.3. 생물약제학시험

단계	시험번호	디자인	시험대상자	투여용량	투여기간	평가항목
1상	ARIA 1011	공개, 교차투여 단일기관	건강한 성인 남성 48명	56일 3기 교차투여*	반복	-약동학(PK) 상호작용 및 약력학적(DHT 변화량) 상호작용 여부
		1기) 탐스로신 0.4mg 또는 테라조신 10mg을 14일 간 (D1~D14) 단독 투여 후 7일 휴약 2기) D22에 두타스테리드 40mg (Loading dose) 단회 투여 후 (D22) 20일간 (D23~42) 0.5mg 투여 3기) 14일 (D43~56) 두타스테리드 0.5mg과 탐스로신 0.4mg 또는 테라조신 10mg 병용				
시험결과	-두타스테리드 0.5 mg은 α-차단제 (탐스로신염산염 0.4 mg이나 10 mg로 조정된 테라조신)의 정상상태 약동학에 대해 효과를 미치지 않았음 -두타스테리드 단독요법에서는 한 가지 α-차단제와 병용한 경우와 비교했을 때 유사한 DHT 억제가 관찰되었음					

-탐스로신 또는 테라조신은 두타스테리드와 병용했을 때 우수한 내약성을 나타내었고, 이상반응 대부분은 α-차단제 투여 시 흔하게 관찰되는 것이었음 (예: 두통, 어지러움, 오심, 저혈압, 비충혈) -모든 이상반응은 중등도 면에서 경증-중등증이었음

단계	시험번호	디자인	시험대상자	투여용량	투여기간	평가항목
1상	ARIA 109882	다기관, 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차투여	건강한 성인 남성 101명	탐스로신염산염 0.4mg, 두타스테리드 0.5mg을 4가지(A, B, C, D) 투여 방법에 따라 복용*	단회	-약동학 파라미터 비교
*12 sequences(ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA, ABD, ADB, BAD, BDA, DAB or DBA) A. Flomax 0.4mg, Avodart 0.5mg 식후 복용 B. 복합제(두타스테리드 0.5mg/탐스로신염산염 0.4mg) 식후 복용 C. Flomax 0.4mg, Avodart 0.5mg 공복 복용 D. 복합제(두타스테리드 0.5mg/탐스로신염산염 0.4mg) 공복 복용						
시험결과	-복합제와 단일제 병용 간의 생물학적 동등성은 두타스테리드 및 탐스로신에 대해 모두 확인되었음 -복합제에 대한 식이영향은 두타스테리드에서 없는 것으로 확인되었음 -탐스로신의 경우 AUC는 식이 영향이 없었으나, Cmax에서 약 30% 감소하는 것으로 관찰되었음					

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 치료적 확증, 단일제 대비 병용요법의 안전성 및 유효성 평가로서 ARI 40005 (CombAT) 시험 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험번호	디자인	시험대상자	투여용량	투여기간	평가항목
3상	ARI 40005 (CombAT)	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계	50세 이상, 국제 전립선 증상 점수(IPSS) 12점 이상의 중등증~중증 증후성 양성 전립선 비대증(BPH) 환자 (총 4,844명)	<대조군> ·Avodart 0.5mg (두타스테리드 0.5mg) ·Flomax 0.4mg (탐스로신염산염 0.4mg) <시험군> ·Avodart 0.5mg 및 Flomax 0.4mg 병용	4년	<1차 유효성 평가변수> 1) 2년에서 베이스라인 대비 IPSS의 변화 2) 4년에서 급성 요저류(AUR) 또는 BPH 관련 최초 수술까지의 발생 시간(Kaplan-mieir) * 대조군 대비 우월성
시험결과	<주요 선정기준> 1) 50세 이상의 남성 2) 직장 수치 검사 등 신체검사를 통해 임상적으로 진단된 양성 전립선 비대증 환자					

- 3) 국제 전립선 증상 점수 (IPSS) 12점 이상
- 4) 직장 초음파 검사 결과 전립선 용적 30cc 이상
- 5) 총 혈청 전립선 특이항원 (PSA) 1.5 ng/mL 이상
- 6) 최대 요속 (Qmax) 5 mL/sec 초과, 15 mL/sec 이하이며 최소 배뇨량 125 mL 이상

<주요 제외기준>

- 1) 총 혈청 전립선 특이항원 (PSA) 10 ng/mL 초과
- 2) 전립선 암 병력이 있는 환자
- 3) 이전에 전립선 수술 이력 또는 기타 침습적인 양성 전립선 비대증 치료 경험이 있는 환자
- 4) 3개월 이내에 급성 요 저류 (AUR) 이력이 있는 경우
- 5) 전립선 초음파 검사 결과 배뇨 후 잔뇨량 250 mL 이상

<1차 유효성 평가 결과>

- 1) 2년에서 베이스라인 대비 IPSS의 변화 (ITT 모집단)
 - 베이스라인 IPSS 점수는 치료군 간에 유사하였음 (병용 16.6, 두타스테리드 16.4, 탐스로신 16.4)
 - LOCF 분석을 사용했을 때 ITT 모집단에서 병용요법군과 두 단일요법군 간 IPSS 평균 차이는 제24개월에서 두타스테리드에 대해 -1.3 단위, 탐스로신에 대해 -1.8이었고, 제48개월에는 -0.96 및 -2.5였음
 - 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선은 병용요법 대 두타스테리드에 대해서는 제3개월에, 병용요법 대 탐스로신에 대해서는 제9개월에 시작되었고 이러한 차이는 제48개월까지 유지되는 경향이 관찰됨
- 2) 4년에서 AUR 또는 BPH 관련 최초 수술까지의 발생 시간(ITT 모집단)
 - 4년에 걸친 탐스로신과의 비교에서 병용요법은 AUR 위험성과 BPH 관련 수술을 유의적으로 감소시키는 경향이 관찰되었으나 ($p < 0.001$), 두타스테리드와의 비교에서는 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않음 ($p = 0.18$)

<2차 유효성 평가 결과>

- 1) 4년에서 BPH의 임상적 진행 (증상의 악화, AUR, 요실금, 요로감염, 신부전 등)
 - 4년의 시험기간 동안 한 가지 이상의 임상적 진행 요소를 나타낸 시험대상자의 수는 병용요법군에서 두타스테리드 단일요법군 및 탐스로신 단일요법군에 비해 적게 관찰됨
- 2) 최대 요속(Qmax)의 변화
 - ITT 모집단에서 제48개월 Qmax에서의 베이스라인 대비 보정 평균 변화는 병용요법군에서 2.4 mL/sec, 두타스테리드군에서 2.0 mL/sec, 탐스로신군에서 0.7 mL/sec이었음
 - 병용요법 대 탐스로신의 비교에서는 통계적으로 유의한 개선 (베이스라인 대비 변화)는 최초의 Qmax 시점 평가 (제6개월)에 시작되어 제48개월까지 지속되는 것으로 관찰됨
 - 병용요법 대 두타스테리드의 비교에서는 Qmax에서의 베이스라인 대비 보정 평균 변화는 제42개월까지 유의하게 달랐으나 ($p \leq 0.006$), 제48개월에는 유의하지는 않았음 ($p = 0.050$)
- 3) 전립선 용적의 변화
 - 베이스라인 대비 보정 평균 백분율 변화는 병용요법군과 탐스로신 단일요법군의 비교에서 제12, 24, 36, 48개월에 통계적으로 유의하였으나, 병용요법군과 두타스테리드 단일요법군의 비교에서는 어느 시점에서도 전립선 용적에서의 베이스라인 대비 백분율 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음

4) 전립선 이행대 용적의 변화

- 이행대 용적에서의 보정 평균 백분율 변화는 제12, 24, 36, 48개월에 증가가 관찰된 탐스로신 단일요법군에 비해 병용요법군에서 통계적으로 유의하게 증가함
- 어느 시점에서든 병용요법군과 두타스테리드 단일요법군 간에는 이행대 용적에서의 보정 평균 백분율 감소에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않음

<안전성 평가 결과>

1) 흔한 이상반응 ($\geq 3\%$)을 나타낸 시험대상자의 수 (%) (ITT)

- 시험대상자의 총 백분율은 3개 치료군에 걸쳐 유사하였음 (72-73%)

2) 흔하게 보고된 약물-관련 이상반응 ($\geq 1\%$)을 나타낸 시험대상자의 수 (%) (ITT)

- 약물-관련 이상반응을 나타낸 시험대상자의 총 발생률은 병용요법군 (28%)에서 두타스테리드 단일요법군 (21%) 및 탐스로신 단일요법군 (19%)에 비해 유의하게 높았으며 ($p < 0.001$), 이는 주로 생식기계 장애를 나타낸 시험대상자의 비율이 높았기 때문임
- 가장 흔하게 나타난 약물-관련 이상반응은 성 기능에 영향을 미치는 것 (즉, 발기기능장애, 역행성 사정, 사정기능 상실, 성욕 감소, 정액 용량 감소)이었으며, 발기기능장애가 가장 흔하게 보고된 약물 관련 사례였음 (병용요법군 9%, 두타스테리드 단일요법군 7%, 탐스로신 단일요법군 5%)

3) 시험 중도 탈락을 초래한 흔한 이상반응 ($\geq 5\%$)을 나타낸 시험대상자의 수 (%) (ITT)

- 전반적으로 이상반응으로 인해 시험에서 중도 탈락한 시험대상자의 비율은 3개의 치료군에서 유사한 경향이 관찰됨

4) 시험 중도 탈락을 초래한 흔한 약물-관련 이상반응 ($\geq 5\%$)을 나타낸 시험대상자의 수 (%) (ITT)

- 전반적으로 약물-관련 이상반응으로 인해 시험에서 중도 탈락한 시험대상자의 비율은 3개의 치료군에서 유사한 경향이 관찰됨
- 가장 흔하게 중도 탈락을 초래한 약물-관련 이상반응은 성 기능에 영향을 미치는 것 (즉, 발기기능장애, 성욕 감소, 역행성 사정, 사정기능 상실, 성욕 감소, 정액 용량 감소)이었으며, 발기기능장애가 가장 흔하게 보고된 약물 관련 사례였음 (병용요법군 1%, 두타스테리드 단일요법군 $< 1\%$, 탐스로신 단일요법군 $< 1\%$)

5) 특별 관심대상 이상반응

① 성 기능 장애

- 사정 장애, 발기부전, 성욕 감소의 복합용어를 나타낸 시험대상자의 백분율은 병용요법군에서 두타스테리드 및 탐스로신 단일요법 치료군에 비해 높았음. 병용요법은 사정장애 위험성이 어느 한 가지 단일요법에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것과 연관이 있었고 ($p < 0.001$), 성욕 변화 (감소) ($p < 0.001$)와 발기부전 ($p < 0.001$) 위험성이 탐스로신 단일요법에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것과도 연관이 있을 것으로 판단됨

② 유방질환

- 병용요법군과 두타스테리드 단일요법군에서 (각 군에서 4%) 탐스로신 단일요법군 (2%)에 비해 높았음. 병용요법은 유방질환 ($p < 0.001$)과 유방압통 ($p < 0.001$) 위험성이 탐스로신 단일요법에 비해 유의하게 높은 것과도 연관이 있을 것으로 판단됨

③ 고등급의 전립선암

- 동 시험에서는 시험계획서에 따라 전립선 생검이 요구되지 않음. 그러나 국소적으로 전립선 생검을 수행한 결과 전립선 암이 검출된 경우에는 이상반응으로 기록하였으며, 또는 양성 전립선 비대증 수술의 절차 등에서

<p>전립선암 진단을 받았을 경우 해당 내용을 기록함. 모든 군에서 PSA 증가가 가장 흔한 생검 이유였음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 두타스테리드 단일요법군과 병용요법군에서 탐스로신 단일요법군에 비해 Gleason 점수 8-10인 암이 전체적으로나 제3-4년 동안 증가되었다는 증거는 관찰되지 않음 <p>④ 심혈관 사고</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심혈관 사고의 총 발생률은 치료군에 걸쳐 유사하였음
--

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

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

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 유효성 결과를 전반적으로 요약할 때,
 - 2년째의 증상의 개선 (IPSS 측면에서 병용요법 군은 두타스테리드 단일군 대비 3개월째부터, 탐스로신 단일군 대비 9개월째부터 통계적으로 우월성을 입증하였으며 ($p < 0.001$) 이와 같은 결과는 4년 동안 지속되었음
 - 4년째의 AUR 위험성 또는 BPH 관련 수술의 발생 측면에서 병용요법 군은 탐스로신 단일군 대비 통계적인 우월성을 입증하였으나 (65.8% 감소, $p < 0.001$), 두타스테리드 단일군 대비 차이에서는 통계적 우월성이 관찰되지 않음 (19.6% 감소, $p = 0.18$)
 - 2차 유효성 평가변수에서 최대 요소, 전립선 용적 측면에서 병용요법 군은 탐스로신 단일군 대비 통계적 우월성을 입증하였으나 ($p < 0.001$), 두타스테리드 단일군 대비 비교에서는 통계적 우월성이 관찰되지 않음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 안전성 결과를 전반적으로 요약할 때,
 - 전반적으로 이상반응의 발생률은 각 치료군에 걸쳐 유사하였으나, 약물-관련 이상반응에서는 병용요법군 (28%)이 각각의 단일군 (두타스테리드 21%, 탐스로신 19%) 대비 유의하게 높았음 ($p < 0.001$)
 - 가장 흔하게 보고된 약물-관련 이상반응은 성 기능과 관련된 것이었으며, 발기기능장애가 가장 흔하게 보고된 약물 관련 사례였음 (병용요법군 9%, 두타스테리드 7%, 탐스로신 5%) (가능한 한 가지 기전은 (5ARI 작용을 통한) DHT 억제로 초래된 정액 용량 감소와 더불어 정관에서의 α -수용체 차단에 의한 추진/무사정증)
 - 임상 실험실검사 결과에서는 유해한 경향이 나타나지 않아, 두타스테리드나 탐스로신이 혈청화학, 혈액학, 간 기능 파라미터에 유의한 임상적 효과를 나타내지 않음
 - 병용요법에서 관찰된 안전성 및 내약성 프로파일은 심부전 사례에서 불균형이 있었던 점을 제외하고는 두타스테리드 및 탐스로신에 대한 현행 표시기재 내용과 일치하였음. 시판 후 데이터베이스에서 보고된 AE는 두타스테리드 및 탐스로신에 알려져 있는 안전성 프로파일과 대체로 일치하였고 기저 BPH 질환과도 연관됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 두타스테리드는 단일요법 또는 탐스로신과 병용요법으로 사용 시 전립선의 크기를 줄이고 증상을 완화하며, 요류를 개선하였음. 장기 시험에서 병용요법의 유효성이 치료 첫 2년간 각각의 단일 치료를 상회함
- 아울러 4년 동안의 관찰기간 동안 복합제 투여 군에서 단일제군 대비 급성 배뇨 장애 및 BPH 관련 수술 발생 위험성을 감소시켰으며, 탐스로신 군과 복합제 군간 비교 시 통계적으로 유의하였고($p < 0.001$), 두타스테리드 대비 통계적 우월성을 만족시키지 못했음. 신청 효능효과 중 “중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상이 있는 환자에서 급성 요저류 (AUR; Acute Urinary Retention) 및 수술의 위험성 감소”는 개별 단일제 대비 우월성이 입증되지 않은 바, 해당 적응증은 인정하기 어려움

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : Jalyn 2011.06.09. (GSK)
- 영국 : Combodart 2010.12.22. (GSK UK) 등 유럽

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	'21.5.18
제품명	듀오다트캡슐	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	이 약 1 캡슐 중, 두타스테리드 0.5밀리그램, 탐스로신염산염 0.4밀리그램		
효능·효과	중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 성적 이상사례 - 약물 투여 중지 후에도 지속되기도 하는 성욕변화 [감소], 발기부전, 사정장애 • 유방장애 (비대 및 압통) • 심부전 • 우울감 • 탐스로신과 연관된 것 - SJS, 박리성 피부염, 다형홍반, 지속발기증 	1) 일반적 의약품 감시: 2) 추가적 의약품 감시: - 능동적 계획으로 시판 후 조사 계획 실시(6년) - 재심사 기간 동안 허가일로부터 2년간은 6개월마다 그 이후는 1년간 정기보고서를 제출하고 6년차 보고서는 재심사 보고서로 같음함	일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 탐스로신과 연관된 심방세동, 빈맥, 부정맥을 포함한 (심부전 이외의) 심혈관사고 • 남성 유방암 • 고등급 전립선암 	1) 일반적 의약품 감시: 2) 추가적 의약품 감시: - 능동적 계획으로 시판 후 조사 계획 실시(6년) - 재심사 기간 동안 허가일로부터 2년간은	일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영

<ul style="list-style-type: none"> 태아에서의 남성 외부생식기 형성 방해 	<p>6개월마다 그 이후는 1년간 정기보고서를 제출하고 6년차 보고서는 재심사 보고서로 같음함</p>	
<p>3. 중요한 부족정보</p>		
<ul style="list-style-type: none"> 남성에서의 중증 간장애 최근의 심근경색, 관상동맥우회로수술, 불안정협심증, 심장부정맥, 임상적으로 명백한 울혈성심부전, 또는 뇌혈관사고와 같은 남성에서의 불안정한 의학적 상태; 암; 또는 조절되지 않은 당뇨병이나 소화성 궤양 	<p>1) 일반적 의약품 감시: 2) 추가적 의약품 감시: - 능동적 계획으로 시판 후 조사 계획 실시(6년) - 재심사 기간 동안 허가일로부터 2년간은 6개월마다 그 이후는 1년간 정기보고서를 제출하고 6년차 보고서는 재심사 보고서로 같음함</p>	<p>일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서 반영</p>

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