

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-06-12	접수번호	20230106852
신청구분	자료제출의약품 (3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품)		
신청인 (회사명)	(주)씨티씨바이오		
제품명	원투정15/50밀리그램(클로미프라민염산염,실테나필시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1) 클로미프라민염산염(DMF등록번호 : ██████████) 2) 실테나필시트르산염(DMF등록번호 : ██████████, ██████████) ※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(416.0밀리그램) 중 클로미프라민염산염 15.0밀리그램 실테나필시트르산염 70.23밀리그램(실테나필(으)로서 50.00 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024-05-16	
	효능·효과	클로미프라민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 조루증의 치료	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	중앙항생약품과 침단의약품품질심사과 의약품안전평가과 제품화지원팀	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 백주현 연구관, 안미령 과장 (기시) 이나영 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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

클로미프라민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 조루증의 치료

○ 용법·용량

성인남성

성행위 약 2시간에서 4시간 전에 이 약 1정을 1회 투여한다. 최대 투여횟수는 24시간 이내에 1회를 초과하지 않는다.

조루증 치료를 위해 이 약을 처방한 의사는 최초 4주 또는 5회 투여 후 약의 위험성과 환자가 보고하는 유익성의 균형을 평가하여, 이 약의 투여를 지속하는 것이 적절한지를 결정하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약의 주성분인 클로미프라민은 기존에 항우울제로 사용되고 있다. 그러나, 이 약은 조루증 남성 환자 대상 의약품이며, 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이 약은 소아, 여성에서 사용되어서는 안 된다.

진단되지 않은 우울증을 제외하기 위하여 이 약의 투여 전에 우울증의 증상 및 징후가 평가되어야 한다. SSRI, SNRI를 포함한 항우울제와 이 약의 병용은 금기이다.

이 약의 투여를 위해 우울증 또는 불안 치료를 중단하는 것은 권장되지 않는다.

이 약은 정신질환에 사용되지 않으며, 우울증으로 인한 증상 악화를 배제할 수 없으므로, 정신분열증 등의 정신질환이 있거나 우울증이 공존하는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 기저 정신질환 또는 약물 치료의 결과로 증상 악화가 발생할 수 있기 때문이다. 그리고 환자에게 우울한 생각이나 느낌이 들면 즉시 의사에게 알리도록 권고해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 우울증상이 나타날 경우 이 약을 중단하여야 한다.

주요 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도

를 증가시킨다는 보고가 있다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다.

2) 이 약으로 치료시작 전이나 치료 중 및 치료 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제 (니트로글리세린, 아질산아민, 이소소르비드질산염) 를 복용하는 경우 혈압강화작용이 증강되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며 이 약 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의시킨다.

3) 실테나필의 국외 시판 후 이상반응 모니터링 결과 심혈관계 이상반응으로 인한 사망 등의 이상반응이 보고되었으므로 심혈관계 장애 유무를 충분히 확인하여야 한다.

4) 심혈관계 질환을 가진 환자들이 성행위를 할 경우 심장에 대한 위험의 가능성이 증가하므로 이 약은 심혈관계 상태를 고려하여 성행위가 권장되지 않는 환자에게는 사용하지 않도록 한다.

5) 이 약은 건강한 지원자에서 누운 자세 혈압의 일시적인 감소를 초래하는 전신 혈관확장의 특성 (평균 최대감소: 11.14/11.05 mmHg) 을 가진다. 이는 정상의 환자에서는 중요하지 않을 수 있지만 이 약을 투여하기 전에 의사·약사는 심혈관계 기저 질환을 가진 환자가 특히 성행위를 할 경우 이러한 혈관확장효과에 의해 이상반응을 보일 가능성을 세심히 고려하여야 한다.

6) 다음 환자에 대한 이 약의 유효성이나 안전성에 대하여 확립된 임상자료는 없다. 이 약을 투여시 주의해야 한다

- 지난 6개월 이내 생명을 위협하는 부정맥이 있었던 환자
- 심부전 환자 또는 불안정성 협심증을 유발하는 관상동맥질환자
- 저혈압환자 (90/50 미만) 또는 고혈압환자 (170/100 초과)
- 색소성 망막염환자

7) 실테나필의 시판 후 이상반응 모니터링 결과 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속 발기증 (6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움 및 진단을 받아야 한다. 지속발기증이 곧바로 치료되지 않으면 음경 조직손상 및 발기력의 영구 상실을 야기할 수 있다.

8) 좌심실유출폐색 (예: 대동맥 협착증 및 특발비후대동맥판 하부 협착증)이 있거나 혈압자동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 억제제를 포함한 혈관확장제의

작용에 민감할 수 있다.

9) 단백분해효소 억제제인 리토나비르의 병용은 실데나필의 혈중 농도를 약 11배 상승 시키므로 리토나비르를 복용하는 환자는 이 약의 투여를 피한다. 고농도의 실데나필에 노출된 환자로부터 얻은 자료는 한정되어 있다. 고농도의 실데나필에 노출된 경우 시각이상의 빈도가 좀 더 높게 나타났다. 고용량의 실데나필 (200 800 mg)에 노출된 건강한 지원자 중 일부에게서 혈압 감소, 실신, 지속발기가 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 뇌의 기질적 장애, 우울증, 불안장애, 자살경향성, 정신분열증, 조울증 등의 주요 정신과적 질환을 가진 환자 또는 병력이 있는 환자
- 3) 다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제를 복용 중인 환자 (다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제와 병용 투여한 연구가 없으므로 다른 조루증 치료제, 발기부전 치료제와 병용투여하지 말 것)
- 4) 삼환계 항우울약(디벤자제핀계열)에 교차과민증이 있는 환자
- 5) 이 약의 투여전후 14일 이내에 MAO저해제(모클로베미드와 같은 선택적, 가역적인 MAO-A저해제도 포함), 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 효현제(트립탄류)를 투여하고 있는 환자
- 6) 어떠한 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 이소소르비드질산염, 아질산아민, 니트로프루시드나트륨) 라도 정기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자
- 7) 최근 6개월 이내 생명을 위협하는 뇌경색, 뇌출혈, 뇌졸중 또는 심근경색이 있었던 환자
- 8) 심혈관계 질환 등을 포함하여 성생활이 권장되지 않는 환자: 불안정성 협심증 또는 중증 심부전과 같은 중증 심혈관 질환자
- 9) 저혈압(혈압 90/50 mmHg 미만)이나 기립성 반응의 기왕력이 있거나 의심되는 환자
- 10) 조절되지 않는 고혈압 환자(휴식시 수축기 혈압 170 mmHg 초과, 휴식시 이완기 혈압 100 mmHg 초과)
- 11) 중증 간부전 환자
- 12) 녹내장 환자(항콜린작용에 의해 증상이 악화될 수 있다.)
- 13) 색소성 망막염 환자(소수의 색소성 망막염 환자는 망막의 PDE의 유전적 질환을 가짐)
- 14) 이전의 PDE5 억제제 복용 여부와 관계없이, 비동맥전방허혈성시신경증 (Non arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 으로 인해 한쪽 눈의 시력이

손실된 환자

15) 여성, 19세 미만의 소아

16) 65세 이상의 고령자

17) 아미오다론염산염(경구제)을 투여중인 환자

18) 리오시구앗 등 guanylate cyclase 자극제 복용 환자 (잠재적으로 혈압강하와 같은 증상성 저혈압을 일으킬 수 있음)

19) 중증의 심부전(크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하)

20) CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 사퀴나비르)를 투여하는 환자

21) 리토나비르를 투여하는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 알파 아드레날린성 수용체 길항제를 투여 중인 전립선 비대증 환자

2) 순환기계 불안정 환자(혈압이 저하될 수 있으므로 투여전에 반드시 혈압을 확인한다.)

3) 심혈관장애, 특히 심혈관부전, 부정맥 환자(발작성 빈맥, 자극전도장애 등)(심기능 및 EEG를 계속 모니터링한다.)

4) 심부전, 심근경색, 협심증 등의 심질환 환자(순환기계에 영향을 미칠 수 있다.)

5) 수년간 성교를 하지 않은 심혈관계 질환 환자, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 그들의 심혈관계 상태에 대해 신중하게 평가되어야 한다.

심혈관계 위험 인자를 가지고 있는 환자에 있어서 성행위가 잠재적으로 심장에 대한 위험을 줄 수 있다. 성행위를 시작할 때 이와 관련된 증상(예, 협심증, 어지럼, 구역)을 경험한 적이 있는 환자는 더 이상의 행위를 삼가고 그 증상에 대해 의사·약사와 상의하여야 한다.

6) 갑상선기능항진증 또는 갑상선제제를 투여중인 환자(심독성이 일어날 수 있다.)

7) 부신수질종양(크롬친화성세포종, 신경아세포종) 환자(고혈압위기를 유발할 수 있다.)

8) 안내압항진 환자(이 약은 항콜린작용이 있다.)

9) 배뇨곤란 또는 그 병력이 있는 환자(항콜린작용에 의해 증상이 악화될 수 있다.)

10) 중증의 간·신장애 환자(대사배설장애에 의해 이상반응이 나타나기 쉬우며 간질환 환자는 정기적으로 간효소치검사를 실시한다.)

- 11) 전기경련요법을 받는 환자
- 12) 만성 변비 환자(특히 고령자, 거동이 불편한 환자에서 마비성 장폐색을 유발할 수 있다.)
- 13) 간질 등의 경련성 질환 또는 그 병력이 있는 환자(경련을 일으킬 수 있다.)
- 14) 이 약과 병용투여시 신중히 투여해야 하는 약물을 복용하는 경우 [6. 상호작용항 참조]
- 15) 지속발기증의 소인을 가질 수 있는 상태의 환자 (겸상적혈구증, 다발성 골수증, 백혈병)
- 16) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자 (니트로프루시드나트륨의 혈소판 응집억제 작용을 증강시키는 것으로 보인다. 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.)
- 17) 카르페리티드를 투여중인 환자
- 18) 당뇨병성 망막증 환자 (이 약의 당뇨병성 망막증 환자에 대한 안전성이 연구되지 않았으므로 유익성 유해성 평가를 신중하게 실시한 후 투여해야 한다.)
- 19) 다발성 전신 위축증 (특발성 기립저혈압 상태 (Shy Drager syndrome) 등) 이 있는 환자 (이 약의 혈관확장 작용은 환자의 기저 질환에 의해 야기된 저혈압 상태를 악화시킬 수 있다.

4. 이상반응

○ 이 약의 이상반응

다음의 이상반응이 조루증을 대상으로 이 약을 8주 투여한 2상 및 12주 투여한 3상 임상 시험 결과 관찰되었다. 투여된 의약품과의 인과관계에 상관없이 발현된 이상반응 중 흔하게 (1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관계에 따라 분류하여 제시하였다[표 1]. 임상시험 도중 가장 흔하게 발현되는 이상 반응은 두통, 구역, 홍조, 어지러움, 두근거림 증상이었다.

[표 1] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	클로미프라민 15mg (N=377)	실테나필 50mg (N=266)	이 약 (N=373)
기관계 및 이상반응	N(%)	N(%)	N(%)
신경계			
두통	10(2.7)	14(5.3)	36(9.7)
어지러움	13(3.5)	9(3.4)	14(3.8)
졸음	6(1.6)	2(0.8)	4(1.1)
작열감	1(0.3)	4(1.5)	1(0.3)

소화기계			
구역	29(7.7)	9(3.4)	31(8.3)
소화불량	10(2.7)	3(1.1)	5(1.3)
설사	2(0.5)	1(0.4)	4(1.1)
혈관 장애			
홍조	6(1.6)	11(4.1)	28(7.5)
안면홍조	2(0.5)	3(1.1)	6(1.6)
심혈관계			
두근거림	6(1.6)	7(2.6)	12(3.2)
전신계			
열감	1(0.3)	4(1.5)	2(0.5)
호흡기계			
코 막힘	0	3(1.1)	5(1.3)
눈 장애			
안 충혈	0	5(1.8)	1(0.3)
실험실적 검사			
AST 상승	0	1(0.4)	4(1.1)

그 밖에 1% 이하로 보고된 이상반응을 기관계 별로 분류하면 다음과 같다.

-신경계: 긴장성두통, 무기력, 기억장애, 작열감, 혼미, 떨림

-소화기계: 복통, 위장장애, 입안건조, 구토, 복부 불편감, 치통

-전신계: 무력증, 다한증, 흉통, 열감, 흉부 불편감, 안면 통증, 비정상적 느낌

-호흡기계: 기침, 폐종괴, 비충혈, 호흡곤란, 하품, 콧물

-눈 장애: 눈꺼풀 기능장애, 각막염, 시야 밝음

-감염: 비인두염, 후두염, 치주염, 편도선염, 농양 연조직, 장결핵, 상기도감염

-생식계: 전립선 비대증, 발기 증가

-근골격계: 관절강직, 사지불편, 족저근막염, 회전근개증후군, 관절통, 근육통, 요통, 윤행막낭, 입벌림장애

-실험실적 검사: 안압상승, 혈압상승, ALT 상승

-정신계: 불면증, 혼돈상태

-대사 및 영양: 고지혈 증, 다음증, 당뇨병

-신장 및 비뇨기계: 결석, 야뇨증

-피부 및 부속기계: 과다각화증, 가려움

-귀: 어지러움, 이명

○ 클로미프라민 단일제의 이상반응

다음의 이상반응이 조루증을 대상으로 클로미프라민 단일제를 4주 이상 투여한 2상 및 3상 임상 시험 결과 관찰되었다. 투여된 의약품과의 인과관계에 상관없이 발현된 이상반응 중 흔하게 (1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관계에 따라 분류하여 제시하였다[표 2]. 임상시험 도중 가장 흔하게 발현되는 이상 반응은 구역, 어지러움증, 두통, 졸림 증상이었다.

[표 2] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	클로미프라민 15mg N=136명	위약 N=84명
기관계 및 이상반응	N(%)	N(%)
신경계		
어지러움	6(4.4)	1(1.2)
두통	6(4.4)	1(1.2)
졸음	6(4.4)	0
소화기계		
구역	19(14.0)	2(2.4)
구갈증	4(2.9)	0
설사	2(1.5)	0
변비	0	1(1.2)
소화불량	2(1.5)	0
전신계		
무력증	3(2.2)	0
화끈감	1(0.7)	1(1.2)
가슴통증	0	1(1.2)
피로	2(1.5)	0
피부 및 부속기계		
홍조증	1(0.7)	1(1.2)
감염		
헤르페스감염증	0	1(1.2)
비뇨생식기계		
발기부전	2(1.5)	3(3.6)
심혈관계		
두근거림	2(1.5)	0
종양		
지방종	0	1(1.2)
실험실적 검사		
ALT 상승	1(0.7)	1(1.2)
AST 상승	1(0.7)	1(1.2)

추가로 다음과 같은 이상반응이 클로미프라민 단일제 투여군에서 각 1명(0.7%)에서 보고되었다.

- 신경계 : 불면증, 귀울림, 주의력결핍/과잉행동
- 소화기계 : 구토, 복통, 항문소양증, 위궤양

- 근골격계 : 근골격강직증, 근골격약화
- 전신계 : 냉각증, 땀과다증
- 피부 및 부속기계 : 피부화끈감, 자상
- 감염 : 인플루엔자
- 호흡기계 : 만성부비동염, 후두염, 역류성인두염
- 눈 : 전방흐림
- 비뇨생식기계 : 단백뇨, 혈뇨
- 외과 및 내과적 처치 : 대장용종절제술
- 실험실적 검사 : Nitrate 양성소변

5. 일반적 주의

1) 이 약은 오직 조루증이 있는 남성만 사용하여야 한다. 임상시험에서는 발기부전을 동반하지 않은 조루증 환자만이 임상시험에 참여하였으므로, 발기부전 남성 또는 조루증이 없는 남성에 대한 효과 및 안전성 데이터는 확립되지 않았다.

2) 이 약의 조루증 치료 임상시험 기간은 총 12주로, 필요시 성행위 2~4시간 전에 1일 1회 투여하였다. 12주 동안의 이 약의 평균 복용횟수는 16.71(표준편차 7.03)회였다. 4주간의 평균복용횟수는 5.57회이며, 최대 복용횟수는 10회를 초과하지 않았다.

3) 기립성 저혈압

치료를 시작하기 전에 기립성 시험을 시행하여야 한다. 기립성 반응의 기왕력이 있거나 의심되는 환자의 경우 이 약의 투여를 피해야 한다.

의사는 환자에게 만약 기립 직후 어질어질함 등의 전구 증상을 경험하게 되면 증상이 소실될 때까지 즉시 머리가 다른 신체부위보다 낮게 있도록 누워있거나 양 무릎 사이에 머리를 대고 앉아 있어야 함을 이 약을 처방하기 전에 알려 주어야 한다. 또한 의사는 오랫동안 누워있거나 앉아 있다가 빠르게 일어서지 않도록 알려 주어야 한다. 또한, 이 약은 혈관확장성 약물(예: 알파 아드레날린 수용체 길항제 등)을 복용하고 있는 환자에 처방할 경우 체위변화에 따른 조절능력을 감소시킬 가능성이 있으므로 주의하여야 한다. 또한 이 약과 알파 아드레날린 수용체 길항제를 병용하는 경우에는 이 약을 알파차단제 투여 후 4시간 이내에 투여해서는 안된다. [6. 상호작용 항 참조]

4) 이 약을 투여받는 환자에서 어지러움, 졸음, 시각장애, 기타 중추신경계 증상이 나타날 수 있으므로 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 알코올이나 벤조디아제핀과 같은 다른 약물에 의해 이러한 효과가 증강

될 수 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 알코올 섭취나 벤조디아제핀계 약물과의 병용투여는 피하도록 주의를 주어야 한다.

5) 삼환계 항우울약은 경련역치를 낮추는 것으로 알려져 있으므로 뇌전증 환자에게 투여할 때에나 다양한 병인에 의한 뇌손상, 항정신병약 병용, 알코올이나 항경련성 약물의 투여중지 등 특정 유발요인이 있는 환자에게 투여할 경우에는 특히 주의한다. 뇌전증 발현은 용량의존성이 있으므로 이 약의 1일 추천용량을 초과하지 않는다.

6) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

7) 주요 우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아를 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중양값: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 [표 3]에 나타내었다.

[표 3]

연령대	치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약 간의 차이 항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18~24	5예 많음
25~64	1예 적음
≥65	6예 적음

8) 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조

증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 이러한 증상이 나타나면 투약 중단을 고려하고, 즉시 의사에게 알려야 한다.

9) 삼환계 항우울약을 장기투여하는 환자에서 충치가 증가되었다는 보고가 있으므로 장기투여중에는 정기적으로 치과검진을 받는다.

10) 삼환계 항우울약의 항콜린작용에 의한 눈물분비감소 및 유점소(mucoïd)분비의 축적으로 인해 콘택트렌즈를 착용하는 환자의 각막상피가 손상될 수 있다.

11) 우울증 등 정신과적 질환에서 갑작스러운 투여중단으로 어지러움, 수면장애, 불안 등과 같은 금단증상을 경험할 위험이 있다. 조루증 치료에서 환자가 과거에 약물 남용의 경험이 있는지를 확인하고 약물의 남용 및 오용의 징후(내성발현, 용량증가, 약물추구행동)가 있는지를 세심하게 관찰, 추적하는 것이 권장된다.

12) 수술시 마취의사에게 이 약의 투여 사실을 알린다.

13) 이 약의 투여 대상환자는 기저질환을 진단하기 위해 병력을 조사하고 검사를 행하여 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.

14) 성행위는 심장의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 심혈관계 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 갖고 있기 때문에 질산염 또는 NO 공여제의 혈압강하작용을 증강시킬 수 있다.

15) 최근 6개월 이내에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색을 경험한 환자는 투여하지 말아야 하며 그 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계 질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다.

16) 실데나필이 멜라닌이 풍부한 망막에 대해 높은 친화도를 보이는 것이 동물실험에서 보고되었기 때문에, 이 약물을 장기간 투여하는 동안 안과적 검사를 수행하는 등 주의를 기울여야 한다.

17) 실데나필의 약물 상호작용 연구에서, 암로디핀 5 mg, 10 mg과 실데나필 100 mg을 고혈압 환자에게 병용 투여한 경우 이완기 혈압과 수축기 혈압이 각각 평균 7 mmHg, 8 mmHg씩 감소한 것이 관찰되었다. 실데나필과 다른 고혈압 치료제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.

18) 실데나필을 단독으로 혹은 아스피린과 함께 복용한 경우 출혈시간에 아무 영향을 미치지 않았다. 사람 혈소판을 이용한 시험관내 연구는 실데나필이 니트로프루시드나트륨의 항응집 효과를 증강시킴을 보여 준다. 실데나필과 헤파린의 병용이 마취된 토끼에서 출혈시간에 대해 상가적인 영향을 미치나, 이러한 상호작용은 사람에서는 연구되지 않았다.

19) 환자의 눈 (한쪽 또는 양쪽 눈) 에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 비동맥전방허혈성시신경증 (Non arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION, 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 됨)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고, 이 약을 포함한 모든 PDE5 억제제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 갑작스런 시력 상실이 나타나는 경우, 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 알려야 한다.

비동맥전방허혈성시신경증을 이미 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방허혈성시신경증에 대한 재발의 위험이 더 높다. 따라서 의사는 이러한 위험성과 PDE5 억제제의 사용에 의해 이상반응 발생에 영향을 받을 수 있음을 이들 환자에게 알려야 한다. 이런 환자들에서 이 약을 포함한 PDE5 억제제를 사용할 때에는 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

20) 갑작스런 청력감퇴 또는 난청 (이명과 어지럼이 동반될 수 있음) 이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 억제제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다.

21) 이 약의 사용은 성관계로 전염되는 질환을 예방할 수 없다.

22) 이 약과 다른 PDE5저해제, 실데나필을 함유한 폐동맥고혈압(PAH) 치료제와 병용투여시의 안전성 및 유효성에 대한 시험은 수행되지 않았으며, 이런 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

클로미프라민과 실데나필 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

클로미프라민 및 실데나필 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
<클로미프라민>

1) MAO저해제 : MAO저해제 투여를 중지하기 최소한 2주 전에는 클로미프라민을 투여하지 않는다.(고혈압위기, 이상고열증, 근간대경련, 격월성 발작, 정신착란, 혼수 등의 심한 증상이 일어날 수 있다.) 이러한 사항은 클로미프라민 투여후 MAO저해제를 투여하는 환자에도 적용되며 클로미프라민 또는 MAO저해제를 소량씩 투여하기 시작하여 점차적으로 증량하고, 그 효과를 모니터 한다. 클로미프라민을 모클로베미트와 같은 가역성 MAO-A저해제를 투여한지 24시간후에 투여할 수 있다는 증

거가 있으나 클로미프라민을 사용한 후 MAO-A저해제를 투여할 때에는 2주간의 휴약기간 동안 관찰한 후 투여하여야 한다.

2) 아드레날린성 신경차단제 : 클로미프라민은 구아네티딘, 베타니딘, 레세르핀, 클로니딘, α -메칠도파 등의 항고혈압 효과를 저하 또는 상쇄시킬 수 있다. 혈압강하제의 병용투여가 필요한 환자는 다른 계열의 약물(이노제, 혈관확장제, β -차단제 등)을 투여한다.

3) 교감신경흥분약 : 클로미프라민은 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 에페드린, 페닐레프린(국소마취제 등) 등의 심혈관 효과를 증강시킬 수 있다.

4) 중추신경흥분약 : 삼환계 항우울약은 알코올이나 다른 중추신경억제제(바르비탈계 약물, 벤조디아제핀계 약물, 전신마취제 등)의 효과를 증강시킬 수 있다.

5) 항콜린약 : 삼환계 항우울약은 항콜린성 약물(페노치아진계 약물, 항과킨슨제, 항히스타민제, 아트로핀, 비페리딘 등)의 눈, 중추신경계, 위장관, 방광에 대한 효과를 증강시킬 수 있다.

6) 퀴니딘 : 삼환계 항우울약은 퀴니딘계열의 부정맥용제와 병용투여하지 않는다.

7) 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 효현제 : 클로미프라민을 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 선택적인 세로토닌 효현제(트립탄류)와 병용투여시 세로토닌계에 상가작용을 일으켜 생명을 위협하는 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있다. 플루옥세틴, 플루복사민은 클로미프라민의 혈장농도를 상승시켜 이상반응을 유발할 수 있다.

8) 간효소유도제 : 간의 약물대사효소를 활성화시키는 약물은 클로미프라민의 대사를 촉진시킴으로써 혈장농도를 저하시켜 효과를 감소시킬 수 있다. 또한 페니토인과 카르바마제핀이 혈장농도를 증가시켜 이에 따른 이상반응을 유발할 수 있으므로 이들 약물의 용량을 조절한다.

9) 항정신병약 : 항정신병약과 병용하면 삼환계 항우울약의 혈장농도를 증가키서 경련역치를 낮추고 간질을 유발할 수 있다. 치오리다진과 병용투여시 심한 심부정맥을 유발할 수 있다.

10) 항응고제 : 삼환계 항우울약은 간대사를 억제하여 쿠마린의 항응고효과를 증강시킬 수 있으므로 클로미프라민 투여 중에는 혈장 프로트롬빈시간을 주의깊게 관찰한다.

11) 시메티딘, 메칠페니데이트, 에스트로겐 등은 삼환계 항우울약의 혈장농도를 상승시키므로 클로미프라민의 용량을 감소시켜서 투여한다.

12) 알파 아드레날린성 수용체 길항제 : 클로미프라민과 알파 아드레날린성 수용체 길항제 (예 : 탐스로신, 독사조신, 테라조신 등)의 상호작용은 연구된 바 없다. 클로미프라민의 병용 투여 시 알파 아드레날린성 혈관 이완성 혈압강하 작용이 증가하여 체위변화에 따른 조절능력을 감소시킬 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.

13) PDE5 억제제 : 클로미프라민과 PDE5(phosphodiesterase-5) 억제제(예 : 염산바테나필수화물 등)의 상호작용은 연구된 바 없다. 클로미프라민과 병용 투여 시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강하 작용이 증가하여 체위변화에 따른 조절능력을 감소시킬 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.

14) 클로미프라민은 CYP2D6의 저해제로 알려져 있으므로, 탐스로신과 같이 동일 경로로 대사되는 의약품과 병용 투여 시 동일 경로 대사 의약품의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 주의하여야 한다.

<실데나필>

1) 실데나필의 혈중농도를 증가시키는 약물

(1) 시험관내 연구에서 실데나필의 대사는 주로 CYP3A4 (주경로) 및 2C9 (부경로)에 의해 매개된다. 그러므로 이러한 CYP 450 억제제는 실데나필의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

(2) 체내연구에서 비특이적 CYP 450 억제제인 시메티딘(800 mg)은 건강한 자원자에게 실데나필 (50 mg)과 병용투여할 경우 실데나필의 혈장농도를 56% 증가시켰다.

(3) 실데나필 100 mg 단회용량을 중등도 CYP3A4억제제인 에리트로마이신 (500 mg, 1일 2회, 5일)의 항정상태에서 투여한 경우 실데나필의 전신노출(AUC치)을 182% 증가 시켰다. 이외에도, 건강한 남성 지원자를 대상으로 이루어진 연구에서 CYP3A4 억제제인 HIV protease 억제제 사퀴나비르를 투여 후 항정상태에서 (1,200 mg, 1일 3회) 실데나필 (100 mg, 단회 투여)을 병용할 때 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 140%, 210% 증가하였으며, 케토코나졸, 이트라코나졸과 같은 더 강력한 CYP3A4 억제제는 더 큰 영향을 미칠 수 있다.

(4) 임상연구에서 환자별 모집단 자료는 케토코나졸, 에리트로마이신 또는 시메티딘 등과 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 실데나필 청소율의 감소를 보였다.

(5) 실데나필에 대한 전신 노출도는 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 증가하므로, 내약성에 따라 실데나필의 투여용량을 감량하여야 할 수도 있다.

(6) HIV protease 억제제인 리토나비르는 매우 강력한 CYP 450 억제제로서 건강한 남성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태일 때(500 mg, 1일 2회) 실데나필

(100 mg, 단회 투여)을 병용할 경우 실데나필의 Cmax와 AUC가 각각 300 % (4배), 1000 % (11배) 증가하였다. 실데나필의 단독투여 시 혈장농도가 약 5 ng/mL인 것과 비교하여 24시간 후에도 혈장농도는 약 200 ng/mL를 유지하였다. 이것은 리토나비르가 광범위한 종류의 CYP 450 기질에 대해 뚜렷한 영향을 미치는 사실과 일치하는 것이다.

(7) 다른 protease 억제제와 실데나필 사이의 상호작용은 연구된 바 없지만 병용투여 시 실데나필의 혈중농도 증가가 예상된다.

(8) 강력한 CYP3A4 억제제를 복용 중인 환자에게 권장 용량의 실데나필을 투여한 경우, 어떤 환자에서도 실데나필의 최고 유리 혈장 농도가 200 nM을 넘지 않았으며 항상 내약성이 양호하였다.

(9) 건강한 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서, 엔도텔린 길항제인 보센탄(CYP3A4 [중등도], CYP2C9 유도제이며 및 아마도 CYP2C19 유도제)의 항정상태(125 mg 1일 2회 투여)에서 항정상태의 실데나필 (80 mg 1일 3회 투여)을 병용 시, 실데나필의 AUC 및 Cmax는 각각 62.6% 및 55.4% 감소되었다. 실데나필은 보센탄의 AUC 및 Cmax를 각각 49.8% 및 42%까지 증가시켰다.

(10) 리팜핀과 같은 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 할 경우 실데나필 혈장농도의 현저한 감소가 예상된다.

(11) 제산제(수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 단회 용법은 실데나필의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.

(12) 집단 약력학 자료 분석결과, 톨부타마이드, 와르파린과 같은 CYP2C9 억제제 및 SSRI 제제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 삼환계 항우울제와 같은 CYP2D6 억제제, 티아지드 및 이 계열의 이뇨제, ACE 억제제 및 칼슘 통로 차단제들은 실데나필의 약물동력학에 아무런 영향을 미치지 않았다. 활성대사물인 N-데스메틸 실데나필의 AUC는 loop 이뇨제 및 칼륨저류 이뇨제에 의해 62 % 증가되었고 비특이적 베타차단제에 의해 102 % 증가하였다. 대사산물에 대한 이러한 영향은 임상적 유의성이 있는 것으로 보이지 않는다.

(13) 건강한 남성 지원자에서, 아지트로마이신(1일 500 mg을 3일동안 투여)이 실데나필 또는 실데나필의 주요 순환대사체의 AUC, Cmax, Tmax, 소실속도 상수 (elimination rate constant) 및 반감기에 영향을 미친다는 증거는 없다.

(14) 실데나필과 시클로스포린간 상호작용에 대한 정보는 없다.

2) 다른 약물에 대한 실데나필의 영향

(1) 시험관내 연구에서 실데나필은 CYP 450 isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4(IC50: > 150 μ M)를 약간 저해하는 억제제이다. 권장용량 투여 후 실데나필의 최고 혈장 농도가 약 1 μ M임을 감안하면 실데나필은 이러한 동종효소 기질의 청소율을 변화시킬 가능성은 없다.

(2) 체내연구에서, 고혈압 환자에게 실데나필 100 mg을 암로디핀 5 mg, 10 mg과 병용투여할 경우 누운 자세 혈압에 대해 수축기와 이완기 각각 평균 8 mmHg, 7 mmHg 감소하였다.

(3) 실데나필과 테오필린 또는 디피리다몰과 같은 비특이적 PDE 억제제와의 상호작용에 대한 정보는 없다.

(4) 체내연구에서, CYP2C9에 의해 대사되는 톨부타마이드(250 mg)나 와르파린(40 mg)과 유의할 만한 약물상호작용을 보이지 않았다.

(5) 실데나필(50 mg)은 아스피린(150 mg)에 의해 유발된 출혈시간의 지연을 증가시키지 않았다.

(6) 실데나필은 혈중 알코올 수준이 80 mg/dL인 건강한 피험자에서 누운 자세 및 기울인 자세의 이완기 혈압을 약간 감소시킨다 (각각 3.5 및 6.1 mmHg).

(7) 실데나필(100 mg)은 건강한 남성지원자에 대한 연구에서 CYP3A4에 대한 기질인 HIV protease 억제제 사퀴나비르와 리토나비르의 항정상태에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.

(8) 실데나필은 항정상태에서(80 mg 1일 3회 투여) 보센탄(125 mg, 1일 2회 투여)의 AUC 및 Cmax를 49.8%, 42%증가시켰다 (1) 실데나필의 혈중농도를 증가시키는 약물 참조).

3) 독사조신을 투여받고 있는 양성 전립샘비대증 환자를 대상으로 알파차단제인 독사조신 (4 mg 및 8 mg) 과 실데나필 (25 mg, 50 mg 또는 100 mg) 을 동시에 투여한 경우, 누운 자세에서의 혈압이 각각 평균 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, 8/4 mmHg 씩 더 감소되었고 서 있는 자세에서의 혈압이 각각 평균 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, 4/5 mmHg씩 더 감소된 것이 관찰되었다. 독사조신을 투여받고 있는 환자에게 25 mg보다 더 고용량의 실데나필을 동시에 투여한 경우, 약물투여 후 1시간 내지 4시간 이내에 졸음, 어지럼을 포함한 증후성 체위성 저혈압을 경험한 환자들이 드물게 보고되었으며 실신은 보고되지 않았다.

4) 카르페리티드와의 병용에 의해 혈압강하작용이 증강될 수 있다.

5) 아미오다론염산염에 의한 QTc연장 작용이 증강될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 여성에게 사용할 수 없다. [1. 경고항 참조]

2) 클로미프라민은 드물게 삼환계 항우울약이 태아에 영향(발육이상 등)을 주었다는 보고가 있고 또한 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. 클로미프라민의 활성성분은 모유로 분비된다.

3) 실데나필은 임부 및 수유부에 대해 투여한 경험은 없다.

실데나필은 기관형성기간 중 200 mg/kg/day을 임신 랫드에 투여시에는 착상률과 수컷태자의 체중이 감소하였으며, 이 용량은 실데나필 100 mg을 남성에게 투여하였을 때 관찰된 노출량의 60배 이상에 해당하는 비결합 실데나필 및 그 주요 대사체에 대한 총 전신 약물 노출량을 나타내었다.

실데나필은 랫드를 이용한 주산수유기 시험에서 60 mg/kg 투여시 한배새끼수가 감소하였으며, 랫드에 대한 주산기 및 수유기 발달 시험에서 이상반응이 관찰되지 않는 최대 용량은 30 mg/kg/day로 36일간 투여한 것이었다. 임신하지 않은 랫드에서, 이 용량에서의 AUC는 사람에서 관찰된 AUC의 약 20배였다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 신생아, 19세 미만의 소아에게 투여해서는 안 된다. [1. 경고항 참조]

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서의 조루증 치료를 위한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 클로미프라민의 과량투여시의 증상·증후는 다른 삼환계 항우울약에서 보고된 것과 유사하다. 심장이상과 신경학적 장애가 주된 복합증상이며 소량이라도 소아가 우발적으로 복용한 경우 심각하며 치명적인 것으로 간주한다. 클로미프라민은 다른 항불안약에 비해 과량투여에 의한 사망예가 적은 것으로 보고되어 있다.

① 증상 : 클로미프라민의 과량투여에 의한 증상은 4시간 이내에 나타나며 24시간 후에 가장 심각한 상태에 이른다. 약물의 흡수지연(항콜린효과), 긴 반감기, 장간순환으로 인하여 환자는 4-6일정도 위험할 수 있습니다.

- 중추신경계 : 졸음, 지각탈실, 혼수, 운동실조, 들떠 있는 상태, 격월, 반사항진, 근육강직, 무도병, 아테토제형 운동, 경련

- 심혈관계 : 저혈압, 빈맥, 부정맥, 전도장애, 속, 심부전, 매우 드물게 심정지

- 기타 : 호흡억제, 청색증, 구토, 발열, 산동, 발한, 빈뇨, 무뇨증

② 처치 : 특별한 해독제는 없으며, 치료는 대증적, 보조적으로 실시한다. 클로미프라민의 과량투여가 추정되는 환자는 누구든지(특히 소아의 경우) 입원시키고 최소한 72시간동안 세밀한 검진이 필요하다. 환자가 의식이 없으면 위 세척 전에 기관내에 관을 삽입하여 기도를 보호하고, 구토는 유도하지 않도록 한다. 이러한 처치는 클로미프라민의 항콜린효과가 위배출을 지연시킬 수 있으므로 과량투여 후 12시간 그 이상까지도 권장된다. 약용탄을 투여하면 약물흡수를 감소시키는 데 도움이 될 수 있다. 증상에 대한 치료는 집중치료의 현대적 방법에 근거하여 심기능, 혈액내 가스, 전해질을 계속 확인하고, 필요하면 항경련요법, 인공호흡, 인공소색술 등의 응급처치를 실시한다. 피소스티그민은 심한 빈맥, 부전수축, 간질을 일으킬 수 있다고 보고되어 있으므로 클로미프라민의 과량투여시에는 추천되지 않는다. 클로미프라민은 혈장 농도가 낮기 때문에 혈액투석이나 복막투석은 효과가 없다.

2) 실데나필의 건강한 지원자에 대한 연구에서 최고 800 mg까지 단회 투여한 경우 이상반응은 저용량 투여시의 이상반응과 비슷하였으나 이상반응 발생률 및 중증도는 증가되었다. 200 mg을 투여했을 때 효과는 증가하지 않았으나 이상반응 (두통, 홍조, 어지럼, 소화불량, 코막힘, 시각이상) 발생빈도 및 증상의 정도는 증가하였다. 100 mg을 투여했을 때 이상반응의 빈도는 25 50 mg 범위에서 보고된 것보다 높았다. 과량투여시 통상 대증요법을 시행하여야 한다. 실데나필은 혈장 단백결합율이 높고 요로 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소치를 증가시키지 못한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 클로미프라민 : 작용기전으로 사정반사(Ejaculation reflex)를 포함하는 자율신경 반응의 저해 등이 제안되고 있다. 교감신경계에서의 작용뿐 아니라, 주요하게는 세로토닌 차단효과가 함께 작용하여 발생하는 것으로 추정된다.

(2) 실데나필 : PDE-5 억제제(A phosphodiesterase type 5 inhibitor)로, 직접 정로에 작용하여 사정을 조절하는 것으로 추정된다. 정관(Vas deferens), 정낭(Seminal

vesicle), 전립선, 요도의 수축을 저해하며, 말초성 감각 둔화(Analgesia) 유발, 발기 기간의 증대, 중추성 교감신경성 자율신경 반응의 저해 작용 등을 한다.

2) 약동학적 정보

클로미프라민과 실데나필의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교 약동학 시험을 1건 수행하였다. 총 26명의 건강한 남성이 참여하였으며, 클로미프라민 15mg, 실데나필 100mg 각각을 단독 또는 병용하여 6-순서, 3-기, 3-투여군 교차 시험을 실시하였다. 약동학 평가 결과, 클로미프라민과 실데나필의 단회 단독 투여와 병용 투여의 AUC₀₋₇₂, AUC_{inf}, C_{max} 및 T_{1/2} 등 약동학적 파라미터를 평가하였으며, 병용 투여로 인하여 타 약물 혈중 농도의 유의한 증가나 감소는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

남성 조루 환자 795명을 대상으로 시험군인 이 약과 대조군인 클로미프라민 15mg, 실데나필 50mg을 12주간 필요 시 요법에 따라 경구 투여 후 유효성 및 안전성을 비교 평가하였다. 동 임상시험은 발기부전을 동반하지 않은 조루증 환자만이 참여하였다.

본 임상시험에서 사전에 설정된 일차 유효성 평가기준은 기저치 대비 방문 5 (12주) IELT(질 내 삽입 후 사정까지의 시간)의 절대값 변화량이다. 기저치 대비 각 투여 후 방문 기준 군내 변화량뿐만 아니라, 치료군 차이도 통계적으로 유의하였다.

[표 4] 기저치 대비 방문 5 (투여 후 8~12주 사이)에 측정된 IELT의 평균 절대값 변화량에 대한 군간 차이 검정 (FAS 평가군)

		클로미프라민15mg (N=259)	실데나필 50mg (N=255)	클로미프라민 15mg/ 실데나필50mg(N=251)
IELT 변화량(기저치 대비 방문 5)(초)	평균±표준편차	191.61±12.71	162.47±12.11	272.61±19.24
대조군 vs 시험군	평균±표준편차 (95% 신뢰구간 ^a)	81.00±22.98 (35.97, 126.04)	110.14±22.51 (66.02, 154.25)	
p-value ^b		0.0007	< 0.0001	

a: 각 대조군과 시험군 차이에 대한 단측 97.5% CI 하한이 0보다 크면 우월성 입증

b: 투여군간 비교를 위해 One-way ANOVA 또는 Kruskal Wallis test 수행

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

암수 랫드를 이용하여 4주 및 13주 클로미프라민과 실데나필을 반복 병용 경구 투여한 결과, 암수 모든 시험물질 투여군에서 독성학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

(2) 변이원성 및 발암성

<실데나필>

- ① 실데나필은 변이원성을 검증하기 위한 시험관내 세균시험 및 중국산 햄스터의 난소 세포 분석시험 및 염색체이상 유발성을 검증하기 위한 시험관내 사람 림프구 시험 및 체내 마우스 소핵 실험에서 음성이었다.
- ② 실데나필 및 주 대사산물에 대한 총 전신약물노출 (AUCs) 에 있어 실데나필은 최고 권장량인 100 mg 투여 시 관찰된 노출보다 각각 29배 및 42배에 해당하는 용량으로 랫드의 수컷 및 암컷에게 24개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았다.
- ③ 실데나필은 체표면적(mg/m²) 기준 인체 최고 권장용량의 약 0.6배에 해당하는 1 일 kg 당 10 mg의 최고내약용량(MTD)까지 마우스에게 18 21개월 동안 투여했을 때 발암성을 보이지 않았으나, 실데나필 및 주대사산물의 총 전신노출량은 사람에서 관찰된 노출량보다 적게 나타났다.
- ④ 랫드를 대상으로 한 1개월간의 경구 독성 시험에서, 45 mg/kg과 200 mg/kg 용량에서 창자 간막 동맥염 (mesenteric arteritis) 이 보고되었다. 그러나, 랫드를 대상으로 한 6개월 간 독성시험과 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다. 비글견을 대상으로 한 6개월과 12개월의 장기 경구 독성 시험에서 최고 용량인 50 mg/kg을 투여했을 때 수컷에서 특발성 유약 다발성동맥염 (idiopathic juvenile polyarteritis) 이 보고되었다. 이러한 변화가 사람에게도 적용될 가능성은 낮은 것으로 생각된다.

(3) 생식발생독성

<실데나필>

- ① 사람 AUC의 25배 이상의 AUC치에 해당하는 용량인 1일 kg당 60 mg까지의 용량을 암컷에게 36일, 수컷에게 102일 투여한 경우 생식능의 저하를 보이지 않았다.
- ② 건강한 남성 지원자에게 100 mg 단회 용량 경구투여 후 정자의 운동성 또는 형태에 아무런 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조 (주)씨티씨바이오 대한민국 경기도 안산시 단원구 강촌로 228-16

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분 : 클로미프라민염산염

○ 제조원 : [REDACTED]

○ 소재지 : [REDACTED]

○ DMF 등록번호 : [REDACTED]

○ 주성분 : 실데나필시트르산염

① 제조원 : [REDACTED]

○ 소재지 : [REDACTED]

○ DMF 등록번호 : [REDACTED]

② 제조원 : [REDACTED]

○ 소재지 : [REDACTED]

○ DMF 등록번호 : [REDACTED]

※ 민원인의 요청에 따라 비공개되었습니다.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목

○ (위해성 관리계획) <붙임 2 참조>

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처 고시) 제7조의2제1항제5호가목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식약처 고시) 제2조제9호가목

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023-06-12	2023-06-13	2023-06-12	2023-06-12
보완요청일자	2023-08-28	2023-08-24	2023-08-25	2023-06-15
보완접수일자	2024-03-22	2024-03-22	2024-03-22	2024-03-22
최종처리일자	2024-05-16	2024-04-24	2024-05-14	2024-05-14

[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												
	1	2								3				4				5				6		7	8								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			가	나						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나	7	8		
II. 자료제출의약품																																	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량의 증감	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	×	×	○	×	*	×	×	×	×	△	○	*	*	○	×	○	○	주3,4
5. 새로운 용법 용량의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제 여부	면제여부 : 2. 가, 3. 가 : DMF자료로 같음																																

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 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]

- 신청품목은 조루증 치료제로 허가된 클로미프라민 성분에 실데나필 성분을 추가한 복합제로 13주 반복투여독성 시험자료, 임상시험성적에 관한 자료(1상 1건, 2상 1건, 3상 1건)를 제출함
- 2상 임상시험을 통해 용량 설정의 타당성을 입증하였으며, 3상 임상시험을 통해 각 단일제 대비 복합제에서 개선된 효과를 입증하였으며, 단일제 대비 복합제에서 다소 높은 이상사례가 관찰되었으나 대부분 경증이었으며 회복된 점을 고려할 때, 복합제의 안전성 프로파일은 양호한 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

ADME	Absorption Distribution Metabolism Elimination
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
ATP	Adenosine Triphosphate
AUC	Area under concentration-time curve
BMI	Body Mass Index
DCIT	Drug Coitus Interval Time
EFS	Electrical-field stimulation
EOS	End of Study
EOT	End of Treatment
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IELT	Intravaginal Ejaculatory Latency Time
IIEF	International Index of Erectile Function
IIEF-EF	International Index of Erectile Function - Erectile Fuction domain
ISSM	International Society for Sexual Medicine
PDE	Phosphodiesterase
PEDT	Premature Ejaculation Diagnostic Too
PEP	Premature Ejaculation Profile
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PLT	Platelet
PRO	Patient Reported Outcome
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
ULN	Upper Limit of Normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 비노생식기관 및 항문용약(분류번호:259)
- 약리작용 기전
 - 클로미프라민: 작용기전으로 사정반사(Ejaculation reflex)를 포함하는 자율신경반응의 저해
 - 실테나필: PDE-5 억제제(A phosphodiesterase type 5 inhibitor)

1.2. 기원 및 개발경위

- 클로미프라민은 조루 치료제로 허가된 성분이며, 실테나필이 조루증 치료에 사용될 수 있는 가능성이 있는 성분으로 정관 (Vas deferens), 정낭 (Seminal vesicle), 전립선, 요도의 수축을 저해하며, 말초성 감각 둔화 (Analgesia) 유발, 발기 기간의 증대, 중추성 교감신경성 자율신경 반응의 저해 작용 등을 나타낸다는 점이 거론되고 있다.
- 신청사는 유효성 개선 복합제 개발을 목적으로 조루(Premature Ejaculation)의 적응증 치료제로서 클로미프라민 염산염과 실테나필시트르산염의 복합제를 개발하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조루는 남성 인구의 약 20 ~ 30%에 영향을 미치는 남성의 성기능장애이지만 자신이 조루라고 보고한 남성 중 1 ~ 12%만이 치료를 받고 있어 치료율은 높지 않다. 조루(premature ejaculation, PE)의 빈도는 또 다른 흔한 남성 성기능 장애인 발기부전과는 달리 나이의 증감유무에 상관없이 비교적 일정한 비율을 유지하는 것으로 알려져 있으며, Laumann 등의 연구에서도 20대 남성과 50대 남성 모두에서 약 30 %정도로 조루증의 발생 비율이 유지되는 것으로 보고되고 있다.
- 조루증의 약물 치료 요법은 다음과 같음

1. 국소 도포치료제

국소 도포제로는 리도케인-프릴로케인 혼합물질을 성기에 바르는 겔, 스프레이, 크림형의 제제가 사용되고 있음. 이들 제제의 작용 기전은 음경의 피부에 도포한 후 일정한 시간이 지나면 국소 마취 효과가 나타나 음경의 감각 저하를 유도하여 사정 자극 역치를 높여 사정이 지연됨.

2. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)

중추신경계의 신경전달 물질인 세로토닌의 감소가 조루증을 일으키는 신경생리학적 원인으로 알려져 있음. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 중추신경계에서 세로토닌의 감소를 억제해 조루 증상을 치료하는 약물로 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(그밖의의약품등의품목허가신고등에필요한자료, 제품화지원팀-687(2023.06.19.))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

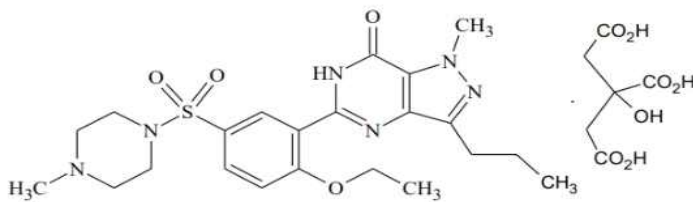
○ 클로미프라민염산염

- 명칭: Clomipramine Hydrochloride
- 화학명: 5H-Dibenz[b,f] azepine-5-propanamine,3-chloro-10,11-dihydro-N,N-dimethyl-,monohydrochloride
- 분자식: $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$
- 구조식:



○ 실дена필시트르산염

- 명칭: Sildenafil Citrate
- 화학명: 1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine citrate
- 분자식: $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 클로미프라민염산염

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

- 실테나필시트르산염

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PE/PVC/PVDC film, AL foil)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	랫드	경구	1일 1회(4주)	대조군(0), 병용투여군(실테나필시트르산염/클로미프라민염산염) 6/10, 12/25, 60/50 실테나필 단독군(60/0), 클로미프라민염산염(0/50)	○	무독성량(NOEL) 60/50mg/kg/day
	랫드	경구	1일 1회(13주)	대조군(0), 병용투여군(실테나필시트르산염/클로미프라민염산염) 6/10, 12/25, 60/50 실테나필 단독군(60/0), 클로미프라민염산염(0/50)	○	무독성량(NOEL) 수컷; 6/10mg/kg/day, 암컷; 12/25mg/kg/day

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- Sildenafil citrate와 Clomipramine hydrochloride를 암수 랫드에 13주간 반복 병행경구 투여 한 결과, 수컷 12+25 및/또는 60+50 (Sildenafil citrate+Clomipramine hydrochloride) mg/kg/day 투여군, 암컷 60+50 (Sildenafil citrate+Clomipramine hydrochloride) mg/kg/day 투여군 및 암수 Clomipramine hydrochloride 50 mg/kg/day 투여군에서 체중증가억제 및 사료섭취량의 감소가 관찰되었기에 무독성량 (NOEL)은 수컷은 6+10 (Sildenafil citrate+Clomipramine hydrochloride) mg/kg/day, 암컷은 12+25 (Sildenafil citrate+Clomipramine hydrochloride) mg/kg/day로 판단됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 암수 랫드를 이용하여 4주 및 13주 클로미프라민과 실테나필을 반복 병행 경구 투여한 결과, 암수 모든 시험 물질 투여군에서 독성학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 문헌 3건 제출

- 1) Abdel-Hamid I, El Naggat E, El Gilany A., Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. International J. Impot. Res. 2001;41-45.
- 2) Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ., Can sildenafil treat primary premature ejaculation?. A prospective clinical study. International J. Urol 2007;331-335.
- 3) Bilge S, Kesim Y, Kurt M, Aksoz E, Celik S., Possible role of sildenafil in inhibiting rat vas deferens contractions by influencing the purinergic system. International J Urology 2005;829-834.

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 클로미프라민은 조루 치료제로 허가된 성분이며, 실데나필은 조루에서의 효과를 기대할 수 있는 임상문헌을 제출함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 품목허가 임상시험 실태조사 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건(1상 1건, 2상 1건, 3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	디자인	투여용량 및 일정	평가항목	결과
[CTC-PED-DDI-1] 건강한 남성 자원자를 대상으로 클로미프라민염산염 15mg(컨텐시아정® 15mg)과 구연산실데나필 100mg(비아그라정® 100mg) 단회 경구 투여와 병용 투여의 안전성, 약동학 및 약력학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 6-순서, 3-기, 3-투여군 교차 설계 임상시험				

단계	디자인	투여용량 및 일정	평가항목	결과
1상	무작위배정, 공개, 6-순서, 3-기, 3-투여군, 교차, 단일기관	컨텐시아정 15 mg, 비아그라정 100 mg, 단회투여	<약동학> - AUC0-72, Cmax 등 <안전성> - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도, 흉부방사선 검사, 신체검사	병용 투여로 인하여 타 약물 혈중 농도의 유의한 증가나 감소는 관찰되지 않음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
[CTC-PED-CDFR0812_P2] 남성 조루 환자를 대상으로 클로미프라민염산염 15mg 대비 CDFR0812-15/25mg과 CDFR0812-15/50mg 필요시 요법의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 이중눈가림, 실약 대조, 3개 투여군, 병행, 다기관 2상 임상시험					
2상	무작위배정, 이중눈가림, 실약 대조, 3-투여군, 병행, 다기관	남성 조루 환자	컨텐시아정 15 mg, CDFR0812-15/25mg, CDFR0812-15/50mg 8주 기간 중 on-demand	<유효성> · IELT의 fold change, 평균 변화량. % 변화량 등 · PEP 등 <안전성> - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도, 신체검사 등	<유효성> - 기저치 IELT의 불균형으로 인해 fold change는 구간 차이가 관찰되지 않았으나, IELT의 절대값 변화량과 PEP 결과에서 두 군 모두 개선된 결과 관찰됨 <안전성> - 이상반응 발생률, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사 등 종합적으로 검토하였을 때, 대조군(컨텐시아정 투여군) 및 시험군(15/25mg, 15/50mg)에

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
					서 유의한 차이가 관찰되지 않음
[CTC-PED-CDFR0812_P3] 남성 조루 환자를 대상으로 클로미프라민염산염 15mg 대비 CDFR0812-15/50mg 필요 시 요법의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 이중눈가림, 실약 대조, 3개 투여군, 평행, 다기관 3상 임상시험					
3상	무작위배정, 이중눈가림, 실약 대조, 평행 투여, 다회 투여, 다기관	남성 조루 환자	CDFR0812-15/50mg, Clomipramine HCl 15mg, Sildenafil citrate 50mg, 12주 기간 중 on-demand	<유효성> · IELT의 fold change, 평균 변화량, % 변화량 등 · PEP 등 <안전성> - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도, 신체검사 등	<유효성> - 1차 및 대부분의 2차 유효성 평가변수에서 CDFR0812-15/50mg은 대조군(컨텐시아정, 비아그라정) 대비 통계적 유의성이 관찰됨 <안전성> - 이상반응 발생률, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도 검사 등 종합적으로 검토하였을 때, 대조군(컨텐시아정, 비아그라정) 및 시험군(15/50mg)에서 유의한 차이가 관찰되지 않음

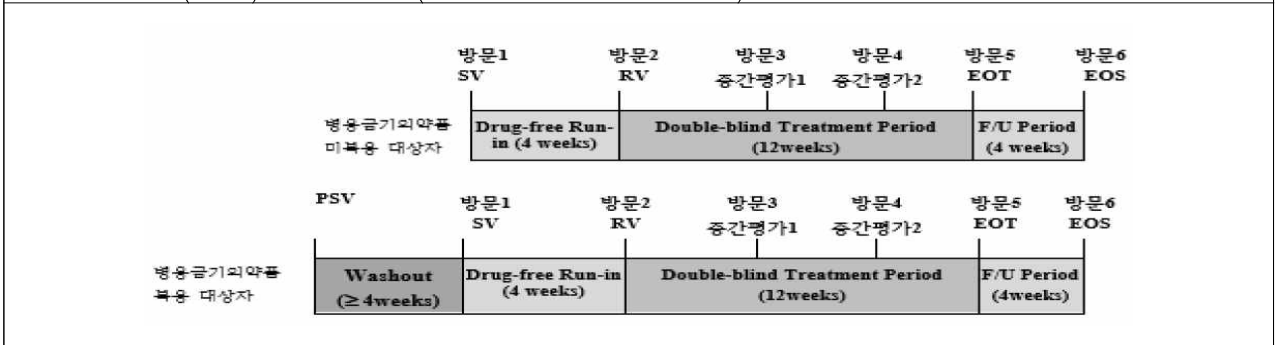
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 임상시험 디자인

- 남성 조루 환자를 대상으로 단일제(컨텐시아정, 비아그라정) 대비 복합제 CDFR0812-15/50mg의 12주간 필요 시 요법에 따라 경구 투여 후 유효성 및 안전성을 비교 평가

<주요 선정기준>

- 평균 4회 중 3회 이상, 즉 75%이상의 성행위에서
 - ① 평생 지속된 (Lifelong) 조루는 IELT가 1분 이하
 - ② 후천적 (Acquired) 조루는 IELT가 3분 이하
- 조루 진단표 (PEDT)상 11 점 이상('조루'로 진단된 환자로 실시)



- 환자분포

- 인구통계학적 정보 : 시험대상자의 평균 연령은 44.14±9.40세, 평균 체중 77.03±10.57kg이었고, 평균 키는 173.45±5.81cm이었다.
- 베이스라인 질병 특성 : 월 평균 성교 시도 횟수는 4.58±2.90회로 보고되었고, 평균 조루증 유병 기간은 9.52±8.95년이었다. 조루증 유형이 평생 지속형이 18.48%, 후천적인 것이 81.36%이었다.

② 유효성

- 일차 평가변수
- 일차 유효성 평가기준은 기저치 대비 방문 5 (12주) IELT(절 내 삽입 후 사정까지의 시간)의 절대값 변화량이다.

기저치 대비 각 투여 후 방문 기준 군내 변화량뿐만 아니라, 치료군 차이도 통계적으로 유의하였다.

		클로미프라민 15mg (N=259)	실테나필 50mg (N=255)	클로미프라민 15mg/실테나필 50mg(N=251)
IELT 변화량(기저치 대비 방문 5)(초)	평균±표준편차	191.61±12.71	162.47±12.11	272.61±19.24
대조군 vs 시험군	평균±표준편차 (95% 신뢰구간a)	81.00±22.98 (35.97, 126.04)	110.14±22.51 (66.02, 154.25)	
p-valueb		0.0007	< 0.0001	

a: 각 대조군과 시험군 차이에 대한 단측 97.5% CI 하한이 0보다 크면 우월성 입증

b: 투여기간 비교를 위해 One-way ANOVA 또는 Kruskal Wallis test 수행

- 이차 유효성 평가변수인 IELT의 평균 fold change, 백분율(%) 변화량, 평균 절대값 변화량이 1분 이상 향상된 시험대상자의 분율, IELT 중앙값(Median)의 변화량(절대값 및 백분율)도 일관되게 CDFR0812-15/50mg은 대조군(컨텐시아정, 비아그라정) 대비 통계적 유의성이 관찰됨

- 환자 평가항목인 PEP(조루 프로파일 설문지), PGIC(전반적 조루 개선 만족도 설문), PEDT(조루진단표)에서도 CDFR0812-15/50mg은 대조군(컨텐시아정, 비아그라정) 대비 개선된 결과가 관찰됨

③ 안전성

- 노출양상

: 이 약의 조루증 치료 임상시험 기간은 총 12주로, 필요시 성행위 2~4시간 전에 1일 1회 투여하였다. 12주 동안의 이 약의 평균 복용횟수는 16.71(표준편차 7.03)회였으며, 최대 복용횟수는 30회를 초과하지 않았다.

- 이상반응

: 이상반응의 개요

· CDFR0812-15/50mg 투여군 (32.20%)에서 AE의 전체 발생률은 컨텐시아정 투여군(24.62%)과 비아그라정 투여군 (24.06%) 대비 높은 보고율이 관찰되었으나, 중대한 이상사례, 중도탈락을 초래한 이상사례에서 유사한 비율로 관찰되었으며, 대부분 경증이었으며 회복됨

: 흔한 이상반응

· 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역, 두통, 홍조, 어지러움, 두근거림이었다. 이상반응은 대부분 경증에서 중등 증에 해당하였고, 시험약과 관련된 중대한 이상사례는 발생하지 않았다.

	클로미프라민 15mg (N=265)	실테나필 50mg (N=266)	클로미프라민 15mg/실테나필 50mg(N=264)
기관계 및 이상반응	N(%)	N(%)	N(%)
신경계			
두통	6(2.26)	14(5.26)	28(10.61)
어지러움	8(3.02)	9(3.38)	9(3.41)
소화기계			
구역	21(7.92)	9(3.38)	23(8.71)
혈관 장애			
홍조	5(1.89)	11(4.14)	21(7.95)
안면홍조	2(0.75)	3(1.13)	6(2.27)
심혈관계			
두근거림	3(1.13)	7(2.63)	11(4.17)

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1상 임상시험에서 약물상호작용이 크지 않음을 확인하였고, 2상 임상시험에서 클로미프라민 단일제 대비 CDFR0812-15/25mg와 CDFR0812-15/50mg의 안전성 유효성을 비교한 결과, CDFR0812-15/50mg로 용량 설정 하였으며, 3상 임상시험에서 각 단일제(클로미프라민, 실테나필) 대비 CDFR0812-15/50mg은 1차 및 대부분의 2차 유효성 평가변수에서 통계적 유의성이 관찰됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 각 단일제 대비 복합제에서 다소 높은 이상사례가 관찰되었으나 대부분 경증이었으며 회복된 점을 고려할 때, 복합제의 안전성 프로파일은 양호한 것으로 사료됨

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상결과를 근거로 신청사항을 아래와 같이 시정함

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	클로미프라민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 조루증의 치료	-	-
용법용량	<p>성인남성</p> <p>성행위 약 2시간에서 4시간 전에 이 약 1정을 1회 투여한다. 최대 투여횟수는 24시간 이내에 1회를 초과하지 않는다.</p> <p>조루증 치료를 위해 이 약을 처방한 의사는 최초 4주 또는 6회 투여 후 약의 위험성과 환자가 보고하는 유익성의 균형을 평가하여, 이 약의 투여를 지속하는 것이 적절한지를 결정하여야 한다.</p> <p>다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25 mg으로 조절 하여야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 65세 이상(AUC 40 % 증가) - 간부전(간경화 : 80 %) - 중증의 신부전(크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하 : 100 %) - CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신(182 %) 등, 사퀴나비르(210 %))와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있다. - 리토나비르를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 한다. 	<p>성인남성</p> <p>성행위 약 2시간에서 4시간 전에 이 약 1정을 1회 투여한다. 최대 투여횟수는 24시간 이내에 1회를 초과하지 않는다.</p> <p>조루증 치료를 위해 이 약을 처방한 의사는 최초 4주 또는 5회 투여 후 약의 위험성과 환자가 보고하는 유익성의 균형을 평가하여, 이 약의 투여를 지속하는 것이 적절한지를 결정하여야 한다.</p>	<p>1) 클로미프라민 단일제 용법을 근거로 신청하였으나, 해당 임상을 근거로 시정</p> <p>2) 실테나필 단일제 용법을 근거로 신청하였으나, 실테나필 25mg을 함유한 복합제는 신청되지 않았으므로, 신청품목에서 실테나필의 초회용량을 25mg으로 조절할 수 없으므로 삭제</p>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 컨텐시아정(클로미프라민염산염), 비아그라정(실테나필시르트산염)과 허가사항 중 효능·효과, 용법·용량 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)씨티씨바이오	허가일	2024.05.14.
제품명	원투정15/50밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.3(2024.05.08.)
주성분 및 함량	1정(416.0mg) 중 클로미프라민염산염 15mg, 실데나필시트르산염 70.23mg		
효능·효과	클로미프라민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 조루증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 약물 상호 작용 (질산염 제제 상호 작용) - 기립성 저혈압	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 자살 경향 및 관련 정신 증상 (Suicidal tendency and related psychiatric symptoms) - 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 (Nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy) - 돌발성 난청 (Sudden hearing loss) - 눈 출혈 (Eye haemorrhage) - 중대한 심혈관계 장애(Serious cardiovascular disorders)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
3. 부족정보		
- 중증 신장장애 (Severe renal impairment) - 중증 간장장애 (Severe hepatic impairment) - 65세 이상의 고령자 (Elderly patients (≥ 65 years old))	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서

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