의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-05-17	접수번호	20240081837
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감		
신 청 인 (회사명)		동국제약(주)		
제 품 명		유레스코정0.5/5밀리그램(두타스테리드,타다라필)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		두타스테리드([redacted]), 타다라필([redacted]) ※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(700.0밀리그램) 중 두타스테리드 0.5밀리그램, 타다라필 5.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-01-23		
	효능·효과	중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 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, 전보명 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 과장, 안미령 과장 (기시) 권혁진 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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

중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료

○ 용법·용량

성인 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(두타스테리드 0.5mg 및 타다라필 5mg)이며, 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있고, 매일 거의 같은 시간에 정제를 통째로 삼켜서 복용한다. <특수 집단> · 신기능 장애가 있는 남성에서의 사용 경증의 신장애가 있는 환자에서 용량조절을 필요로 하지 않는다. 심한 신장애 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. · 간 기능 장애가 있는 남성에서의 사용 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 확립되어 있지 않다. · 소아에서의 사용 18세 미만의 소아에게 사용해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 여성에게 노출 시 남자 태아에 미치는 위험성 두타스테리드는 피부를 통해서 흡수된다. 따라서 두타스테리드의 흡수 가능성과 남자 태아에게 미치는 태아 기형의 위험 가능성 때문에 임신했거나 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안 된다. 또, 여성은 이 약을 취급할 때마다 주의해야 하고 이 약과의 접촉을 피해야 한다. 만약 이 약과 접촉한 경우에는 접촉 부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다. 2) 소아 두타스테리드는 피부를 통해 흡수되므로, 소아는 이 약과의 접촉을 피해야 한다. 만약 이 약과 접촉한 경우에는 접촉 부위를 즉시 물과 비누로 세척해야 한다.

3) 이 약을 투여하고자 하는 경우, 양성 전립선 비대증에 대한 적절한 의료 평가와 함께 잠재적이고 근원적인 원인 측정 및 적절한 치료법을 확인하고 경고, 금기 및 신중투여항 등을 고려하여야 한다.
4) 성행위로 수반되는 심장에 대한 위험성이 있기 때문에, 타다라필로 치료를 시작하기 전에, 의사는 환자의 심혈관 상태를 고려하여야 한다. 성행위를 시작한 후 심혈관계 질환과 관련된 증상을 경험한 환자는 더 이상의 성행위를 삼가고, 이를 의사에게 알려야 한다.
5) 타다라필 계열의 약물에서 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속발기증(6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움(medical assistance)을 구하라고 환자에게 알려주어야 하며, 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경 조직의 손상 및 발기력의 영구상실을 초래할 수 있다.
6) 타다라필을 투여하기 전이나 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 NO 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드)를 복용하는 경우, 혈압강하 작용이 증강되어 과도하게 혈압이 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며, 이 약을 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 NO 공여제를 투여하지 않도록 주의시킨다.
7) 심근경색, 급성 심정지, 불안정한 협심증(unstable angina pectoris), 심실 부정맥(ventricular arrhythmia), 뇌졸중 및 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks), 흉통, 심계항진, 빈맥을 포함한 중대한 심혈관계 유해사례(cardiovascular events)가 타다라필의 임상연구 및/또는 시판 후 조사 중에 발생하였다. 또한 임상시험에서 고혈압과 저혈압(체위성 저혈압 포함)도 드물게 나타났다. 이러한 유해사례들이 나타난 환자들의 대부분은 이전부터 심혈관계 위험인자들(pre-existing cardiovascular risk factors)을 가지고 있었다. 그러나, 이러한 유해사례들이 심혈관계 위험인자들 또는 타다라필 또는 이러한 인자들의 조합 또는 다른 인자 등과 직접적인 연관이 있는지는 분명히 밝혀지지 않았다.
8) 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일(20mg의 단회 용량을 투여한 인체에서 관찰된 노출보다 최소한 3배를 넘는 노출[범위 3.7~18.6] 결과 초래) 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 일부 개에서 정자형성(spermatogenesis)의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행(regression)이 있었다.
타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 타다라필 10mg을 6개월간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월간 매일 복용한 남성들에서 3가지 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포 자극호르몬(follicle stimulating hormone)의 다른 척

도들의 변화는 관찰되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보. 1) 약리작용 항 참조).
9) 좌심실유출폐색(예 : 대동맥 협착증 및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있는 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 여성
2) 18세 미만의 소아
3) 타다라필, 두타스테리드(다른 5α-reductase 억제제를 포함한다) 및 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
4) 어떠한 형태의 유기 질산염(organic nitrate) 제제라도 정기적 및/또는 간헐적으로 복용하는 환자에게는 타다라필의 투여가 금기이다. 임상시험에서 타다라필(tadalafil)은 질산염(nitrate)의 저혈압 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 타다라필은 혈관확장 성질을 가지므로, 일시적으로 혈압을 약간 감소시키며 그 결과 질산염의 혈압저하 작용을 증가시킨다. 이것은 질소산화물(nitric oxide)/cGMP 경로에 대한 질산염과 타다라필의 복합 효과의 결과로 판단된다.
5) 타다라필은 성행위가 권장되지 않는 심장 질환(cardiac disease)이 있는 남성에게 사용해서는 안 된다. 의사는 이전부터 심혈관계 질환이 있는 환자에서 성 행위로 인한 잠재적인 심장 위험(cardiac risk)을 고려하여야 한다.
6) 심혈관계 질환이 있는 다음의 환자군은 임상시험에 포함되지 않았으므로 타다라필의 사용이 금기이다.
- 최근 90일 이내에 심근경색(myocardial infarction)이 있었던 환자
- 불안정한 협심증(unstable angina) 또는 성교(sexual intercourse) 중에 발생한 협심증(angina)이 있었던 환자
- 최근 6개월 동안 New York Heart Association Class 2 또는 그 이상의 심부전(heart failure)이 있었던 환자
- 조절되지 않는(uncontrolled) 부정맥(arrhythmias), 저혈압(〈90/50mmHg), 또는 조절되지 않는 고혈압(〉 170/100mmHg) 환자
- 최근 6개월 이내에 뇌졸중(stroke)이 있었던 환자
7) 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자는 임상시험에 포함되지 않았으므로 타다라필의 사용이 권장되지 않는다.
8) 타다라필과 다른 발기부전 치료 요법의 병용에 대한 안전성과 유효성이 연구되지 않았으므로 다른 발기부전 치료제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.
9) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자에게는 타다라필을 투여하면 안 된다.
10) 타다라필을 포함한 PDE5 저해제와 GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)

(예: 리오시구앗)를 병용투여하는 경우, GC 자극제(Guanylate Cyclase Stimulator)의 혈압강하효과를 증가시킬 수 있으므로, 두 약물의 병용투여는 금기이다.
11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 임신을 계획하고 있는 성인 남성(두타스테리드는 생식능에 영향을 줄 수 있으므로 의사의 판단하에 신중히 투여)
2) 요잔류량이 크거나 중증 요류 감소가 나타나는 환자
이러한 환자의 경우에는 5α-reductase 억제제 투여가 바람직하지 않을 수 있고 요폐를 주의깊게 모니터링해야 한다.
3) 간장애 환자
두타스테리드의 약동학에 간장애가 미치는 영향은 연구된 바 없다. 두타스테리드 는 광범위하게 대사되고 반감기가 약 3~5주이므로, 간기능에 이상이 있는 환자에게는 두타스테리드를 주의하여 투여해야 한다.
중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 타다라필의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 하며, 경증 내지 중등증의 간기능 장애 환자에서 타다라필의 용량은 10mg을 초과해서는 안 된다. 간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료가 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다.
4) 신장애 환자
증가된 타다라필 노출(AUC)과 제한적인 임상자료, 투석에 의한 클리어런스 능력 부족으로 타다라필 1일 1회 용법은 심한 신장애를 지닌 환자에게는 권장되지 않는다.
양성 전립선 비대증 환자에 한하여 중등도의 신기능 장애가 있는 환자에서 타다라필의 임상자료는 제한적이므로 신중하게 투여하여야 한다.
5) 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여
두타스테리드가 광범위하게 대사됨에도 불구하고 대사와 관련하여 약물상호작용에 관한 시험을 실시하지 않았으며 강력한 CYP3A4 억제제의 영향을 시험하지 않았다. 약물 상호작용의 가능성 때문에 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예. 리토나비르)를 만성적으로 투여하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
강력한 CYP3A4 저해제(ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, erythromycin)를 복용하는 환자에게 타다라필을 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)의 증가가 관찰되었으므로 주의하여야 한다. 타다라필과 강력한 CYP3A4 저해제를

병용투여할 경우에는 타다라필의 투여용량을 최고 10mg을 초과하지 않도록 하며, 이 약 투여 후 72시간 내에 재투여하여서는 안 된다.
6) 알파 차단제 및 항고혈압제를 투여받는 환자: 의사는 타다라필과 알파차단제 및 항고혈압 약물의 혈압강하 효과를 강화시킬 수 있는 가능성에 대해 환자와 논의해야 한다. PDE5 저해제가 알파차단제와 병용되는 경우 주의가 요구된다. 타다라필을 포함한 PDE5 저해제, 그리고 알파아드레날린성 차단제는 모두 혈압강하 효과가 있는 혈관 확장제이다. 혈관 확장제가 병용되는 경우, 혈압에 대한 상가 효과가 예상된다. 일부 환자에서, 이들 두 약물 계열의 병용은 혈압을 유의하게 강하시켜 증상성 저혈압(예를 들어, 기절)으로 이어질 수 있으므로 다음을 고려해야 한다.
- 양성 전립선 비대증 치료에 대하여 알파차단제와 타다라필의 병용투여에 관한 유효성은 적절히 연구되지 않았으며, 혈압강하를 유발하는 복합 사용의 잠재적 혈관확장 효과로 인해, 양성 전립선 비대증 치료에 있어 타다라필과 알파차단제의 병용은 권장되지 않는다.
- 양성 전립선 비대증에 대한 알파차단제 요법을 받는 환자는 양성 전립선 비대증 치료를 위하여 1일 1회 용법의 타다라필을 시작하기 전에 알파차단제 사용을 중단해야 한다.
7) 타다라필에 대해 비신경보전 근치전립선적출술(radical non-nerve-sparing prostatectomy)을 받은 환자에서 효과 여부는 알려지지 않았다.
8) 음경이 해부학적으로 기형인 환자(각형성(angulation), 해면 섬유증(cavernosal fibrosis) 또는 Peyronies disease) 또는 음경강직증의 소인이 될 조건을 가진 환자(겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia), 다발성골수종(multiple myeloma) 또는 백혈병)에게는 타다라필을 포함한 발기부전치료제를 신중히 투여하여야 한다.

4. 이상반응
1) 두타스테리드/타다라필 복합제
다음의 이상반응이 무작위 배정된 양성 전립선 비대증 환자를 대상으로 수행한 이중맹검, 이중위약 3군(시험군, 두타스테리드 투여 대조군, 타다라필 투여 대조군) 병행 임상시험에서 관찰되었다.
약물과의 인과관계에 상관없이 발현된 이상반응 중 흔하게(1% 이상) 관찰된 이상반응을 기관계에 따라 분류하여 제시하였다[표 1].
임상시험 도중 가장 흔하게 발현되는 이상반응은 COVID-19, 두통, 소화불량 증상 순이었다.

[표 1] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	이 약 (N=219)	두타스테리드0.5mg (N=219)	타다라필5mg (N=219)

		(N=217)	
기관계 및 이상반응	N(%)	N(%)	N(%)
감염 및 기생충 감염			
COVID-19	12(5.48)	5(2.30)	7(3.20)
각종 신경계 장애			
두통	8(3.65)	3(1.38)	6(2.74)
어지러움	4(1.83)	3(1.38)	2(0.91)
근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	4(1.83)	1(0.46)	2(0.91)
관절통	3(1.37)	2(0.92)	0
각종 위장관 장애			
소화 불량	5(2.28)	0	5(2.28)
각종 심장 장애			
두근거림	2(0.91)	1(0.46)	4(1.83)
대사 및 영양 장애			
고지혈증	4(1.83)	1(0.46)	1(0.46)
피부 및 피하 조직 장애			
소양증	0	1(0.46)	3(1.37)

이 약에서 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 별로 분류하면 다음과 같다.

- 감염 및 기생충 감염: 간 농양, 급성 부비동염, 기관지염, 농가진, 대상 포진, 무좀, 비인두염, 인후두염, 치주염
- 각종 신경계 장애: 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증, 감각 저하, 다발 신경증, 신경근 병증, 얼굴 마비, 지각 이상
- 근골격 및 결합 조직 장애: 등허리 통증, 경부 통증, 골관절염, 근육 쇠약, 관절 병증, 발바닥 근막염, 사지 통증, 척추 내 추간판 장애
- 각종 위장관 장애: 위 식도 역류 질환, 결장염, 서혜부 탈장, 과민성 장 증후군, 복부 팽창, 상복부 통증, 연하 곤란, 오심, 위염, 장 게실
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 발성 장애, 코 막힘, 호흡 곤란
- 각종 혈관 장애: 정맥류 정맥, 고혈압, 홍조, 열감 홍조
- 각종 눈 장애: 백내장, 눈 건조, 당뇨성 망막 병증, 망막 결정체, 별 모양 유리체증, 수정체후낭 혼탁, 안검염
- 대사 및 영양 장애: 통풍
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 흉부 불편감, 사망, 흉통
- 피부 및 피하 조직 장애: 두드러기, 발진, 탈모
- 신장 및 요로 장애: 방광 종괴, 절박 요실금, 절박뇨
- 생식계 및 유방 장애: 남성의 여성형 유방, 유방 종괴, 유방 통증, 전립선 낭종
- 임상 검사: 헤모글로빈 감소, 혈액 중성 지방 증가
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함): 재발성 간암, 비부비동 유

두종, 결장 직장 선종
- 간담도 장애: 담낭염, 간염, 간 지방증, 담낭 장애
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 인공 삽입물 주위 골절, 눈 타박상, 연골 손상
- 귀 및 미로 장애: 귀 통증
- 각종 정신 장애: 우울증, 제I형 양극성 장애, 혼합형 불안 및 우울 장애
- 외과적 및 내과적 시술: 백내장 수술

2) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다. 추가적인 이상반응 정보는 두타스테리드 및 타다라필 단일제 허가사항을 참조한다.

○ 두타스테리드
1) 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 일반적으로 두타스테리드 투여군과 위약 투여군 모두에서 투여하는 동안에 회복되었다. 두 투여군에서 시험약을 중단하게 한 가장 빈번한 이상반응은 생식기계와 관련 있었다.
2) 임상시험에서 나타난 이상반응
양성전립선 비대증 임상시험에서 두타스테리드 단독 투여시 나타난 이상반응
세 건의 위약대조 3상 임상시험에서 4,300명 이상의 양성전립선 비대증 남성 피험자를 위약 또는 두타스테리드 0.5mg을 투여하도록 임의배정하였다. 2,167명에게 이 약을 투여하였는데 이중 1,772명이 1년간, 1,510명이 2년간 이 약을 투여하였다. 피험자의 연령은 47~94세(평균 66세)였고, 백인이 90%를 넘었다. 2년에 걸친 투약 기간 동안, 376명(각 시험군의 9%)이 이상반응으로 인하여 시험에서 탈락하였는데, 대부분이 생식기계와 관련 있었다. 시험약에서 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 이상반응들(1%이상의 빈도로 발생한 이상반응들)이 3개의 3상 위약대조 임상시험에서 두타스테리드 투여시에 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. 이

에 대한 두타스테리드의 역할은 알려지지 않았다.
† 유방 압통과 유방 비대 포함
2년 동안의 공개연장시험에서 이상반응 프로파일의 변화는 없었다.

3) 장기 투여
① 생식기계 및 유방 장애: 두타스테리드에 대한 3건의 주요 위약 대조 양성 전립선 비대증 임상시험에서, 각각 4년의 기간 동안, 투여 기간의 증가에 따른 약물 관련 성기능 이상반응(발기부전, 성욕감소, 사정장애) 또는 유방 장애의 발생 증가에 대한 증거는 없었다. 이들 3건의 임상시험 중에서, 두타스테리드 투여군에서 1건, 위약 투여군에서 1건의 유방암이 발생하였다. 4년간의 CombAT 임상시험 및 4년간의 REDUCE 임상시험에서는 어느 군에서도 유방암이 보고되지 않았다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 유방 신생물 발생 간의 관계는 현재까지 알려지지 않았다.
② 고등급 전립선암: REDUCE 임상시험은 혈청 PSA 수치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL 이면서 이전 6개월 이내에 전립선 생체조직검사에서 음성이었던 50~75세의 남성 8,231명이 등록된 무작위 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 피험자들은 무작위배정으로 위약(N=4,126) 또는 두타스테리드 0.5mg(N=4,105)을 1일 1회 최대 4년간 투여받았다. 평균 연령은 63세였고, 91%가 코카시안이었다. 피험자들은 프로토콜에 명시된 대로 치료 2년째 및 4년째에 예정된 전립선 생체조직검사를 받거나, 임상의의 판단에 따라 예정되지 않은 시점에서 원인 규명을 위한 생체조직검사를 받았다. 위약을 투여 받은 남성(0.5%)에 비해 두타스테리드를 투여 받은 남성(1.0%)에서 Gleason 등급 8-10의 전립선암 발생빈도가 더 높았다. 다른 5α-reductase 억제제(피나스테리드 5mg, 프로스카)에 대한 7년간의 위약 대조 임상시험에서, Gleason 등급 8-10 의 전립선암에 대하여 유사한 결과가 관찰되었다 (피나스테리드 1.8% vs. 위약 1.1%). 두타스테리드를 투여 받은 전립선암 환자에서 임상적 유익성은 입증되지 않았다.
4) 시판 후 자료
이상반응은 기관 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 때때로(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥ 1/10,000~<1/1000), 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
5) 국내 시판 후 조사
① 국내에서 재심사를 위하여 6년(2004.04.23~2010.04.22) 동안 양성 전립선 비대증 환자 3,870명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과
- 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.8%(146명/3,870명, 198건)로 보고되었다. 이 중 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.4%(131명/3,870명, 171건)로 발기부전 1.9%(72명/3,870명, 75건), 성욕감소 1.3%(49명/3,870명, 49건), 사정장애 0.8%(29명/3,870명, 29건), 소화불량 0.1%(5명/3,870명, 5건), 여성형 유방 0.1%(5명/3,870명, 5건), 불면증 0.1%(2명/3,870명, 2건), 복통, 설사, 명치불편, 알레르기, 열, 비충혈 각 0.03%(1명/3,870명, 1건)이 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.1%(5명/3,870명, 5건)로 혈전성뇌졸중, 폐암, 폐색전증, 폐렴, 설사가 보고되었다.
예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(20명/3,870명, 28건)로 구강건조증 3건, 변비, 복통, 불면증, 설사 각 2건, 경련, 구안면이상운동, 구토, 대장용종, 명치불편, 무력증, 비충혈, 심부정맥혈전증, 열, 오한, 위식도 역류, 치질, 통증, 폐렴, 폐색전증, 폐암, 혈전성뇌졸중 각 1건이 보고되었으며 이 중 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.16%(6명/3,870명, 7건)로 불면증 2건, 비충혈, 복통, 설사, 명치불편, 열 각 1건이 보고되었다.
2년 이상 두타스테리드를 투약한 장기사용자 76명을 대상으로 하위그룹분석을 실시한 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(6명/76명, 10건)로 보고되었다. 이 중 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.3%(4명/76명, 5건)로 성욕감소 2건, 발기부전, 소화불량, 사정장애 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 폐렴 각 1건이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 폐색전증, 구안면이상운동, 구강건조증, 폐렴 각 1건이 보고되었다.
② 두타스테리드에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 피부와 부속기관 장애: 여드름, 피부건성
- 시각장애: 시각이상
- 간 및 담도계 질환: 지방간
- 대사 및 영양 질환: 갈증

- 비뇨기계 질환: 소변이상, 혈뇨
- 생식기능 장애(남성): 정액이상
- 신생물: 위암종

○ 타다라필에서 수집된 정보

1) 임상 시험 경험

양성 전립선 비대증과 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자에 대한 1일 1회 용법

12주 기간의, 3건의 위약-대조 제 3상 임상시험(이 중 2건은 양성전립선 비대증 환자, 나머지 1건은 양성전립선비대증 및 발기부전을 동반한 환자)에서, 타다라필을 투여받은 환자의 평균 연령은 63세 (44-93세)였고 이상반응으로 인한 중단율은 3.6%인 반면, 위약 투여 환자에서는 1.6%였다. 적어도 타다라필을 투여받은 2명의 환자에 의해 보고된 치료중단을 유발한 이상반응으로는 두통, 상복부 통증, 근육통이다. 다음의 이상반응이 보고되었다(표2 참고).

표2: 양성 전립선 비대증에서 1일 1회 용법의 타다라필의 12주 치료 기간의, 3건의 위약-대조 임상 시험에서 1일 1회 용법의 5 mg 치료 환자의 ≥1%에서 보고되고 위약 보다 높은 빈도로 나타난 약물치료 관련 이상반응 (2개의 양성 전립선 비대증 임상과 1개의 양성 전립선 비대증 및 발기부전에 대한 임상 포함)

이상반응	위약 (N=576)	타다라필 5mg (N=581)
두통	2.3%	4.1%
소화불량	0.2%	2.4%
요통	1.4%	2.4%
비인두염	1.6%	2.1%
설사	1.0%	1.4%
팔다리 통증	0.0%	1.4%
근육통	0.3%	1.2%
어지러움	0.5%	1.0%

추가적으로, 양성 전립선 비대증과 발기부전 및 양성 전립선 비대증 대조 임상시험에서 덜 빈번한 이상반응(<1%)으로는 위식도 역류, 상복부 통증, 오심, 구토, 관절통, 근육연축(muscle spasm)이 있다.

요통 또는 근육통은 타다라필 단일제의 허가사항에 기재된 빈도로 보고되었다. 타다라필의 임상 약리 시험에서, 요통 또는 근육통은 일반적으로 투여 후 12-24시간 후에 발생하였고, 일반적으로 48시간 이내에 소실되었다. 타다라필 투여와 관련된 요통/근육통은 확산 양측 하부 허리, 둔부, 대퇴 또는 등허리 근육 불편의 특징을 나타내며, 횡와위(옆으로 누움)에 의해 악화되었다. 일반적으로, 통증은 경증 또는 중등증으로 보고되었고, 의학적 치료 없이 소실되었으나, 중증의 요통은 낮은 빈도로 보고되었다(모든 보고의 <5%). 의학적 치료가 필요할 때, 아세트아미노펜 또는 비스테로이드성 소염제가 일반적으로 효과적이지만, 치료를 요하는 피험자의 일부에서,

경도의 마약성(예. 코데인) 진통제가 사용되었다. 전반적으로, 필요 시 용법으로 타다라필을 투여한 모든 피험자의 약 0.5%가 요통/근육통의 결과로 투여를 중단하였다. 1년간 공개 연장 시험에서, 요통과 근육통은 환자의 각각 5.5%와 1.3%에서 보고되었다. 염증, 근육 손상 또는 신손상에 대한 평가를 포함한 진단적 검사 결과, 의학적으로 유의한 기존 병인의 증거는 없었다. 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증/발기부전에 대한 이 약의 1일 1회 용법에서 발생률은 표 2에 서술하였다. 타다라필 1일 1회 사용에 대한 시험에서, 요통과 근육통의 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증 이었고, 모든 적응증에서 중단율은 <1%였다.
타다라필을 투여한 모든 시험들에서 색각 변화의 빈도는 드물었다(환자의 <0.1%).
발기부전에 필요 시 복용요법에 대한 위약-대조 임상시험들에서, 이 약을 투여 받은 65세 이상의 환자들에게서 설사가 더욱 빈번하게 보고되었다. (2.5%)
다음은 1일 1회 용법 또는 필요 시 용법으로 복용한 타다라필의 대조 임상 시험에서 보고된 추가적인, 덜 빈번한 이상반응(<2%)을 나타낸 것이다. 이러한 이상반응들과 타다라필과의 인과적 관련성은 확실하지 않다. 이 목록에서 제외된 것은 경미하고, 약물 사용과 관련 가능성이 없으며 정확하지 않아서 의미가 없는 사례들이다.
- 전신 : 근무력, 안면부종, 피로, 통증, 말초부종
- 심혈관계 : 협심증, 흉통, 저혈압, 심근경색, 기립성 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 간기능 검사 수치 비정상, 구내건조, 연하곤란, 식도염, 위염, GGTP 증가, 묽은 변, 오심, 상복부 통증, 구토, 위식도 역류, 치질성 출혈, 직장출혈
- 근골격계 : 관절통, 목 통증
- 신경계 : 어지러움, 감각저하, 불면증, 이상감각, 졸음, 현기증
- 신장 및 비뇨기계 : 신장애
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 인두염
- 피부 : 가려움, 발진, 발한
- 안과 : 시야 흐림, 색각이상, 결막염(결막 충혈 포함), 눈 통증, 눈물 분비 증가, 눈꺼풀 부종
- 청각 : 갑작스러운 청력 감소 또는 상실, 이명
- 비뇨생식기계 : 발기 증가, 자발적 음경 발기

2) 해외 시판 후 사용 경험
다음 이상반응은 타다라필의 승인 후 사용 기간 중 확인되었다. 이러한 반응들은 불특정 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 항상 약물 노출과의 인과적 관련성을 확립하거나, 이들의 빈도를 신뢰적으로 평가할 수 있는 것은 아니다. 이러한 이상반응들은 중대성, 보고 빈도, 명백한 다른 원인이 없음 또는 이들 인자들의 복합적 요소로 인해 포함되었다.
심혈관계 및 뇌혈관계- 타다라필의 사용과 일시적으로 관련이 있는 것으로는 심근경색, 심장 돌연사, 뇌졸중, 흉통, 심계항진, 심실 부정맥 및 빈맥을 포함한 중대한 심

혈관계 이상반응이 시판 후 보고되었다. 이들 환자들은 모두는 아니지만 대부분 기존에 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이러한 이상반응 중 대부분은 성행위 중 또는 직후에 발생한 것으로 보고되었고, 일부는 성행위 없이, 타다라필 사용 직후에 발생한 것으로 보고되었다. 다른 이상반응들은 타다라필 사용 및 성행위 후 수시간 내지 수일 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이러한 이상반응들이 타다라필, 성행위, 환자의 기존 심혈관계 질환과 직접적으로 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소들과 관련이 있는지 또는 다른 인자들과 관련이 있는지 여부는 확인할 수 없다 (1. 경고 항 참조)

전신- 두드러기, 스티븐-존슨 증후군, 표피 박리성 피부염을 포함한 과민 반응

신경계- 편두통, 발작 및 발작의 재발, 일과성전체기억상실증

안과- 시야 결손, 망막 정맥 폐쇄, 망막 동맥 폐쇄, 영구적 시력 상실을 포함한 시력 감소의 원인이 되는 비동맥전방허혈성시신경증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION])이 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 관련하여 시판 후 드물게 보고되었다. 이러한 환자들은 모두는 아니지만 대부분이 기존에 다음을 포함한(반드시 이에 한정되지는 않음) NAION의 발현에 대한 해부학적 위험인자 또는 혈관 위험 인자를 가지고 있었다: 낮은 유두함몰 비율(low cup/ disc ratio, crowded disc), 50세 이상, 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 고지혈증, 흡연. (5. 일반적 주의 항 참조)

청각－ 시판 후 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용과 시기적으로 연관성이 있는 것으로 갑작스러운 청각 상실 또는 감소의 증례가 보고되었다. 일부 증례에서, 청각 이상반응에 중요한 역할을 할 수 있는 의학적 상태 및 기타 인자들이 보고되었다. 많은 증례에서, 의학적 추적관찰 정보는 제한적이었다. 이렇게 보고된 이상반응이 타다라필의 사용과 직접적으로 관련이 있는지, 환자의 청각 상실에 대한 기존 위험 인자와 관련이 있는지, 이러한 인자들의 복합적 요소에 의한 것인지, 다른 인자에 의한 것인지 여부는 확인할 수 없다 (5. 일반적 주의 항 참조)

비뇨생식기계－ 지속발기증(1. 경고 항 참조)

면역계 - 혈관부종

3) 타다라필 1일 1회 투여시 심전도 이상과 일차성 동서맥(Primarily sinus bradycardia)이 위약군보다 약간 높게 발현되었다. 대부분의 심전도 이상은 이상반응과 무관하였다.

4) 타다라필 5mg 단일제의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 637명의 전립선비대증 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례 발현율은 약과의 인과관계에 상관없이 2.04%(13명/637명, 15건)로 나타났으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.26%(8명/637명, 8건) 이었다.

- 약물이상반응은 두통, 안면홍조 각 0.31%(2명/637명)[2건], 홍조, 사지불편, 안면부

종, 정액감소, 각 0.16%(1명/637명)[1건]으로 조사되었다.
- 중대한 약물이상반응은 없었다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 사지불편, 정액감소 각 0.16%(1명/637명)[1건]으로 보고되었다.
5) 국내 자발적 부작용 보고 결과, 부작용이 보고된 다른 의약품에서 발생한 부작용과 비교하여 통계적으로 유의하게 발생한 이상사례 중 예상하지 못한 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 약물과의 인과관계는 확인되지 않았다.
- 효과없음 (medicine ineffective)
- 전신 : 오한
- 근골격계 : 골격통증

5. 일반적 주의
1) 이 약은 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료 목적으로만 사용하여야 한다. 발기부전에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.
○ 두타스테리드
1) 양성 전립선 비대증의 하부 요관 증상이 전립선 암을 포함한 다른 비뇨기계 질환의 지표가 될 수 있다. 두타스테리드 투여 전에 다른 비뇨기계 질환이 있는지 환자를 평가해야 한다.
2) 헌혈
수혈시에 임신부에게 두타스테리드가 투여되는 것을 방지하기 위하여, 두타스테리드를 복용하는 환자는 마지막으로 이 약을 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안 된다.
3) 전립선 특이 항원(PSA)
① 양성 전립선 비대증환자에게 두타스테리드 투여를 시작하기 전, 그리고 투여 후에 정기적으로 전립선 암에 대한 다른 평가뿐만 아니라 직장 수지 검사를 실시하여야 한다.
② PSA 혈청 농도는 전립선 암 진단을 위한 스크리닝 단계에서 중요한 요소이다.
③ 두타스테리드는 총 혈청 PSA 농도를 투여 3개월 후에는 약 40%까지, 투여 6개월 후에는 약 50%까지 감소시킨다.
따라서 두타스테리드를 복용하고 있는 남성에서 혈청 PSA값을 해석하기 위해서는 PSA 농도의 초기값을 투여 3~6개월 후에 다시 설정해야 하고, 새로운 이 초기값을 암과 관련한 PSA값의 잠재적인 변화를 평가하기 위해 이용하여야 한다.
④ 두타스테리드 복용 중인 환자 중 전립선암 스크리닝이 필요한 환자는 두타스테리드 투여 6개월 후에 새로운 PSA 기저치가 확립되어야 한다. 이후 정기적으로 PSA값을 모니터링하는 것이 권장된다. 두타스테리드를 투여하는 동안 PSA가 최저치로부터 증가한 것이 확인된 경우 전립선암의 존재 또는 두타스테리드로의 치료에

대한 불응성의 신호일 수 있으며 그러한 값들이 5α-reductase 억제제를 복용하지 않은 남성에서의 정상 범위 내에 있는 경우라 하더라도 주의 깊게 평가되어야 한다. 두타스테리드를 복용하는 환자에 대한 PSA값의 해석에 있어서, 비교를 위해 이전 PSA 값이 참고되어야 한다. 두타스테리드의 투여는 새로운 PSA 기저치가 확립된 후에 전립선암 진단을 위한 보조 수단으로서의 PSA의 사용을 방해하지 않는다.
⑤ 두타스테리드 투여 중단 후 6개월 내에 PSA의 총 혈청 농도는 초기값으로 회복된다.
⑥ 총 PSA값에 대한 유리 PSA값의 비율은 두타스테리드를 복용하는 중에도 일정하게 유지된다. 만약 두타스테리드를 복용 중인 남성 환자에서 전립선 암을 진단하기 위해 의사가 유리 PSA의 백분율을 선택하는 경우에는 이 수치에 대한 보정은 필요하지 않다.
4) 전립선암
PSA 기저치가 2.5ng/mL~10.0ng/mL이면서 이전에 전립선암에 대한 생체조직검사에서 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 두타스테리드 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. 두타스테리드와 고등급 전립선암과의 인과관계는 입증되지 않았고 수치적 불균형에 대한 임상적 의의는 알려지지 않았다. 그러나 두타스테리드는 고등급 전립선암 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 두타스테리드를 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.
5) 임상시험과 시판 후 조사 기간 동안 두타스테리드를 투여받은 남성에서 유방암이 보고되었다. 역학조사에서 5α-reductase 억제제 투여에 따른 남성 유방암 발생 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 의사는 환자에게 멍울 또는 유두분비물과 같은 유방조직의 모든 변화를 신속히 보고하도록 안내해야 한다. 두타스테리드의 장기 투여와 남성 유방암 발생 간의 인과 관계는 분명하지 않다.
6) 생식능력에 미치는 영향
18~52세의 건강한 피험자(두타스테리드n=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 위약투여군에서의 평균감소율에 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.

7) 환자를 위한 정보

① 두타스테리드의 흡수 가능성과 흡수에 따른 남자 태아 발달에 미치는 잠재적 위험성 때문에 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성이 이 약을 취급해서는 안된다.

② 두타스테리드를 복용하는 동안 일부 환자에서 사정량이 줄어들 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 사정량 감소가 정상적인 성기능을 방해하는 것으로 보이지 않는다. 임상시험에서 발기부전과 성욕 감소가 두타스테리드 또는 위약을 투여한 피험자 중 소수에서 나타났으며, 연구자는 시험약과 관련 있는 것으로 판단하였다.

③ 수혈시에 임신부에게 두타스테리드가 투여되는 것을 방지하기 위하여, 두타스테리드를 복용하는 환자는 마지막으로 두타스테리드를 복용한 후 최소 6개월이 경과할 때까지 헌혈해서는 안된다.

8) 심부전

두 개의 4년간의 임상시험에서 두타스테리드와 α-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(≤1%) 두 시험에서 다르게 나타났다. 심혈관계 이상반응의 전체적인 빈도에서의 불균형은 두 시험 모두에서 관찰되지 않았다. 두타스테리드(단독 또는 α-차단제와 병용투여시)와 심부전의 인과관계는 확립되지 않았다.

○ 타다라필

1) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스러운 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 phosphodiesterase type 5(PDE5) 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는, 드물게 나타나는 질병인 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 발표된 문헌에 따르면, 비동맥전방허혈성시신경증의 연간 발생률은 50세 이상의 남성에서 100,000명당 2.5-11.8건이다.

한 증례-교차 관찰 연구에서 NAION 발현 직전에 (5 반감기 이내) PDE5 저해제 계열을 사용한 경우의 NAION 위험이 그보다 앞선 기간에 PDE5 저해제를 사용한 경우와 비교하여 평가되었다. 연구 결과 NAION 위험이 약 2배 증가하는 것으로 제시

되었으며, 위험 추정치는 2.15 (95% CI 1.06, 4.34)였다. 유사한 시험에서도 일관된 결과가 보고되었으며, 위험 추정치가 2.27 (95% CI 0.99, 5.20)이었다. 이들 시험에서는 "밀집된" 시신경 유두의 존재와 같은 NAION의 기타 위험 요인이 NAION 발생에 기여했을 수 있다. 시판 후의 드문 보고 또는 관찰 연구에서 PDE5 저해제 사용과 NAION의 관련성이 PDE5 저해제 사용과 NAION 사이의 인과관계를 뒷받침하지는 않는다.

의사는 기존의 비동맥전방허혈성시신경증 위험 인자가 있는 환자들이 PDE5 저해제 투여에 의해 유해한 영향을 받을 수 있는지 여부를 고려해야 한다. 이미 비동맥전방허혈성시신경증을 경험한 적이 있는 사람의 경우, 비동맥전방허혈성시신경증 재발의 위험이 더 높다. 따라서, 이런 환자들에서 타다라필을 포함한 PDE5 저해제를 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며, 기대되는 유익성이 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 한다(4. 이상반응 항 참조).

2) 타다라필은 출혈 이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게 투여한 경험이 없다. 비록 타다라필이 건강한 지원자에게서는 출혈시간을 연장시키지 않는 것으로 나타났지만, 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자에게는 유익성/위험성을 평가한 후 신중히 투여한다.

3) 타다라필과 알코올은 모두 경미한 혈관확장 작용이 있으므로 병용투여시 혈압강하 작용이 증강될 수 있다. 의사는 많은 양의 알코올과 타다라필의 병용투여시 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

4) 갑작스러운 청력 감퇴 또는 난청(이명과 현기증이 동반될 수 있음)이 발생하는 경우, 의사는 타다라필을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 즉시 의학적인 주의를 기울여야 한다(4. 이상반응 참조).

5) 타다라필 5mg 1일 1회 용법은 2년 6개월 이상의 임상사용 경험은 없다.

6) 양성 전립선 비대증 치료를 시작하기 전 고려해야 할 다른 비뇨기과적 상태: 양성 전립선 비대증에 대해 타다라필로 치료를 시작하기 전, 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 비뇨기과적 상태에 대해 고려해야 한다. 추가적으로 전립선암과 양성 전립선 비대증이 함께 동반될 수 있다.

7) 운전 및 기계 사용능에 대한 영향

타다라필이 운전 및/또는 기계 사용능에 미치는 영향은 전혀 없거나 무시해도 좋을 것으로 예상된다. 이러한 잠재적인 영향을 평가하기 위한 특이적인 연구는 수행되지 않았다. 임상시험 결과 위약과 타다라필 시험군에서 어지럼증(dizziness)의 발현 빈도가 유사하지만, 환자는 운전이나 기계 조작 전에 본인이 타다라필에 어떻게 반응하는지 인식하고 있어야 한다.

6. 상호작용

○ 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 두타스테리드를 투여할 때는 주의해야 한다.

2) 두타스테리드는 사람의 항정상태 혈청 농도보다 25배 더 높은 1000ng/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 딜티아젬(-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 딜티아젬)와 병용투여시에 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 차단제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 교차시험에서 두타스테리드를 탐스로신 또는 테라조신과 2주 동안 병용투여했을 때 이들 α-아드레날린 차단제의 항정상태 약동학 또는 약력학에 영향을 주지 않았다. 병용투여시의 5α-디하이드로테스토스테론(DHT) 농도의 변화율은 두타스테리드 단독투여시와 비슷하였다.

임상시험에서 두타스테리드와 탐스로신을 24주간 병용투여한 후, 12주간 두타스테리드와 탐스로신을 병용투여하거나 두타스테리드를 단독투여하였다. 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 병용투여했을 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 정상 지원자에게 두타스테리드 5mg 단회투여 한 시간 후

에 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, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs), phosphodiesterase Type V 억제제 및 퀴놀론계 항생제와 병용투여했을 때 두타스테리드와의 병용투여에 기인한 임상적으로 유의성 있는 부정적인 상호작용은 없었다.
○ 타다라필
1) 타다라필에 대한 다른 약물들의 작용
① 타다라필은 주로 CYP3A4에 의하여 대사된다. CYP3A4의 선택적인 저해제인 케토코나졸(1일 200mg)은 타다라필 단독투여시의 AUC, Cmax 값에 비해, 타다라필(10mg)의 AUC를 2배, Cmax를 15% 증가시켰고, 케토코나졸(1일 400mg)은 타다라필(20mg)의 AUC를 4배, Cmax를 22% 증가시켰다.
② CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6을 저해하는 protease inhibitor인 ritonavir(1일 2회 200mg 투여)는 Cmax의 변화 없이 타다라필(20mg)의 AUC를 2배 증가시켰다.
③ 특이적인 상호작용이 연구되지는 않았지만, saquinavir 등의 다른 protease inhibitors, 그리고 erythromycin, clarithromycin, itraconazole 및 grapefruit juice와 같은 다른 CYP3A4 inhibitors는 타다라필의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 주의하여 병용투여 되어야 한다. 그 결과로서 4항에 열거한 이상반응의 발생빈도가 증가될 수 있다.
④ CYP3A4 유도물질인 리팜피신(rifampicin)은, 타다라필 단독투여시(10mg 용량)의 AUC 값에 비해, 타다라필의 AUC를 88% 감소시켰다. 이는 타다라필의 효능을 감소시킬 수 있지만, 그 감소 정도는 알려지지 않았다. 페노바르비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 및 카르바마제핀(carbamazepine)과 같이 다른 CYP3A4 유도물질과의 병용투여 역시 타다라필의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음을 예상할 수 있다.
⑤ 타다라필의 분포(disposition)에서 수송자(transporters)의 역할(예를 들면 p-glycoprotein)은 알려지지 않았다. 따라서, 수송자(transporters)의 저해에 의한 약물상호 작용 가능성도 있다.
⑥ 타다라필과 제산제 (수산화마그네슘/수산화알루미늄)의 병용투여시 타다라필의 노출(AUC)에는 변화 없이 흡수율이 명백히 감소되었다.
2) 다른 약물들에 대한 타다라필의 작용
① 임상시험에서, 타다라필(5mg, 10mg과 20mg)은 질산염(nitrates)의 혈압저하 작용을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 어떠한 형태의 유기 질산염(organic

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

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

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

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

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

⑥ 다른 임상약리 시험에서 타다라필 20mg을 항고혈압 치료제 4종류까지와 함께 병용투여하여 연구하였다. 여러 항고혈압 치료제를 투여한 환자에서 ambulatory blood pressure의 변화는 혈압조절 정도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련하여, 혈압조절이 잘되지 않는 환자에서는 그 감소가 더 컸다(비록 이러한 혈압감소가 대부분의 환자에서 저혈압 증상과 관련 있지는 않았다). 혈압조절이 잘되고 있는 환자에서는 혈압감소가 적었고 건강한 사람에서 나타나는 것과 비슷하였다.

⑦ 항고혈압 약제(antihypertensive medications)를 병용하는 환자들에서, 타다라필 20mg이 혈압 감소를 일으킬 수 있으며, 이것은(알파차단제는 제외, 아래 참조) 일반

적으로 중요치 않으며 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단된다. 제 3상 임상시험 자료의 분석 결과, 항고혈압 약제를 타다라필과 병용한 환자군과 항고혈압 약제 없이 타다라필을 복용한 환자군 간에 이상반응에는 차이가 없었다. 그러나, 항고혈압 약제를 병용하는 경우 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고(appropriate clinical advice)를 하여야 한다.

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

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

⑩ 알코올 농도(평균 최대 혈중 농도 0.08%)가 타다라필(10mg 또는 20mg)의 병용투여에 의해 영향받지 않았다. 또한, 알코올을 병용 투여한 후 3시간째에 타다라필 농도의 변화가 나타나지 않았다.

알코올은 그 흡수 효과를 최대화하기 위한 방법(하룻밤동안 단식하고 알코올 투여 후 2시간까지 음식을 주지 않음)으로 투여되었다. 타다라필(20mg)과 알코올을 함께 투여하는 경우 타다라필은 고용량의 알코올(0.7g/kg 또는 80kg 남성에서 40% 알코올[보드카] 약 180ml)에 의하여 유도되는 평균 혈압감소를 증가시키지 않았지만, 일부 환자에서는 체위성 현기증과 기립성 저혈압이 관찰되었다. 타다라필을 저용량의 알코올(0.6g/kg)과 투여하였을 때, 저혈압은 관찰되지 않았고 현기증은 알코올 단독으로 투여하였을 때와 유사한 빈도로 나타났다. 인식기능에 대한 알코올의 작용은 타다라필(10mg)에 의하여 증가되지 않았다.

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

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

⑬ 항당뇨병 약제들과의 특이적인 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

7. 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.
타다라필 1,000mg/kg/일까지 투여한 랫드나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증거가 없었다.
2) 이 약은 수유부에게 금기이다.
두타스테리드가 사람의 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 랫드를 대상으로 한 동물실험에서 타다라필 및/또는 그 대사체는 태반을 통과하였고 혈중 검출농도에 비해 약 2.4 배 높은 농도로 유즙으로 분비되었다. 임신 여성에서 타다라필 사용에 대하여 연구된 바는 없다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 18세 미만의 소아에게 사용할 수 없다. 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여
○ 두타스테리드
양성 전립선 비대증에 대한 세 가지 임상시험에서 두타스테리드를 투여한 2,167명의 피험자 중에서 60%가 65세 이상이었고 15%가 75세 이상이었다. 이들 피험자와 더 젊은 피험자 사이에서 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았다. 기타 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 간에 반응 상 차이가 보고되지 않았다.

10. 임상검사치에의 영향
○ 두타스테리드
1) PSA에 미치는 영향: 두타스테리드를 투여한 환자에서 전립선 부피가 감소하므로 PSA값도 일반적으로 감소한다. 피험자의 약 1/2에서 투여 1개월 이내에 PSA값이 20% 감소하였다. 투여 6개월 후에는 PSA값이 투여 전 수치의 약 50% 정도인 새로운 초기값으로 안정화되었다. 두타스테리드를 최대 2년 동안 투여한 피험자에서의 결과를 통해서 PSA값의 50%까지 감소가 지속되었다. 따라서 두타스테리드 투여 후 3~6개월에는 PSA 초기값을 다시 설정해야 한다.
2) 호르몬 수치: 건강한 지원자에서, 위약(n = 23)을 투여했을 때와 비교하여 두타스테리드 0.5mg/day(n = 26)을 52주간 투여했을 때 globulin 결합 성호르몬, estradiol, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, thyroxine(free T4), dehydroepiandrosterone의

수치가 임상적으로 유의성 있게 변하지 않았다. 8주째 총 testosterone(97.1ng/dL, $p<0.003$)과 52주째 갑상선 자극 호르몬(TSH) (0.4mcIU/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. 검사 시마다 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.

11. 과량투여시의 처치

○ 두타스테리드

지원자 시험에서, 두타스테리드를 최대 40mg/day(상용량의 80배)까지 안전성에 대한 특별한 염려 없이 7일간 1일 1회 투여하였다. 임상시험에서는 피험자 60명에게 두타스테리드를 1일 5mg씩(치료용량의 10배) 6개월간 투여하였으며, 0.5mg을 투여했을 때와 비교하여 추가적으로 나타난 이상반응은 없었다. 두타스테리드에 대한 특별한 해독제는 없으므로, 과량투여에 의한 증상이 의심될 때에는 두타스테리드의 반감기가 긴 것을 고려하여 적절한 보조요법을 실시하여야 한다.

○ 타다라필

1) 건강한 피험자들에게 최고 500mg까지의 용량을 1회 투여한 적이 있고, 환자들에게 최고 100mg까지의 1일 투여량을 여러 번 투여한 적이 있다. 이상반응은 저용량에서 발견된 것과 유사하였다.

2) 과량투여의 경우에는 필요시 표준 보조요법(standard supportive measures)을 실시한다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 이중 5α-환원효소 억제제(5-ARI)인 두타스테리드와 PDE5 저해제인 타다라필 두 가지 약물의 복합제로, 양성 전립선 비대증(BPH) 환자의 증상을 개선시키는 상보적 작용기전을 가진다.

두타스테리드는 테스토스테론이 5α-디하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환되는 것

을 담당하는 제1형 및 제2형의 5α-환원효소 동종효소를 둘 다 억제한다. DHT는 전립선 조직 비대의 주요 원인이 되는 안드로겐이다.
타다라필은 cGMP-특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE5)에 대하여 선택적, 가역적 억제제이다.

(2) 약력학적 정보
① 두타스테리드
두타스테리드는 DHT 수치를 낮추고, 전립선 부피를 감소시키며, 하부요로 증상과 요류를 개선하며, AUR 및 BPH 관련 수술의 위험성을 감소시킨다.
② 타다라필
타다라필은 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)-특이적인 PDE5에 대하여 선택적, 가역적 저해제이다. 성적 자극(sexual stimulation)이 국소적으로 질소산화물(nitric oxide)의 방출을 일으킬 때, 타다라필에 의한 PDE5의 억제가 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시킨다. 이것은 평활근 이완(smooth muscle relaxation)과 음경 조직으로의 혈액 유입을 가져옴으로써 발기(erection)를 일으킨다. 타다라필은 성적 자극이 없는 경우에는 효력이 없다.
음경 해면체와 폐동맥에서의 cGMP농도에 대한 PDE5 저해효과가 전립선, 방광 및 이들에게 공급되는 혈관의 평활근에서도 관찰되었다. 양성 전립선 비대증의 증상을 완화하는 작용기전은 밝혀지지 않았다.
In vitro 시험 결과, 타다라필은 PDE5의 선택적인 저해제이다. PDE5는 해면체 평활근, 전립선 및 방광 및 맥관 및 내장 평활근(vascular and visceral smooth muscle), 골격근, 혈소판, 신장, 폐 및 소뇌(cerebellum) 에서 발견되는 효소이다. 타다라필의 효과는 다른 phosphodiesterases보다 PDE5에 대하여 더 큰 효능이 있다. 타다라필은 심장, 뇌, 혈관, 간과 다른 기관에서 발견되는 효소인 PDE1, PDE2, PDE4 보다는 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다. PDE3가 심 수축성(cardiac contractility)에 관여하는 효소이므로, PDE3보다 PDE5에 대한 이러한 선택성은 중요하다. 또한 타다라필은, 망막(retina)에서 발견되는 효소이자 phototransduction을 담당하는 PDE6보다 PDE5에 대하여 약 700배 더 효능이 있다. 타다라필은 또한 PDE7~PDE10보다 PDE5에 대하여 10,000배를 초과하는 더 큰 효능이 있다.
건강한 피험자들에게 이 약을 투여했을 때, 앙와위(supine) 심장수축기(systolic) 및 이완기(diastolic) 혈압(각각 1.6/0.8 mmHg의 평균 최대 감소), 서있을 때 심장수축기 및 이완기혈압(각각 0.2/4.6 mmHg의 평균 최대 감소)의 측면에서 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 심박수에 있어서도 유의한 차이가 없었다.
시각에 대한 타다라필의 작용을 평가하기 위한 연구에서, Farnsworth-Munsell 100-hue test을 사용했을 때, 색 식별(청색/녹색)의 장애가 검출되지 않았다. 이러한 결과는 PDE5와 비교할 때 PDE6에 대한 타다라필의 낮은 친화력과 일치한다. 모든

임상 시험에 걸쳐, color vision의 변화에 대한 보고는 드물었다(〈0.1 %).
타다라필의 정자형성(spermatogenesis)에 대한 잠재적인 영향을 평가하기 위해, 본 약물 10mg을 6개월 간 매일 복용하거나, 20mg을 각각 6개월 또는 9개월 간 매일 복용한 남성들에서 3 가지 임상연구들이 실시되었다. 이 중 2 개의 연구에서 타다라필의 치료와 관련하여 임상적 타당성은 없어 보이는 정자 숫자와 농도의 감소가 관찰되었다. 정자 운동성, 형태, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone) 의 다른 척도들의 변화는 관찰되지 않았다[1.경고 항 참조].

2) 약동학적 정보
(1) 두타스테리드/타다라필 복합제
이 약과 각각의 단일제의 병용투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가하기 위해 건강한 남성을 대상으로 무작위 배정, 공개, 단회, 2치료, 2순서군, 2기, 교차시험으로 수행하였다. 약동학 평가 대상자는 40명으로 두타스테리드(Dutasteride) 및 타다라필(Tadalafil)의 AUClast, Cmax모두 기하 평균비의 90% 신뢰구간이 의약품 동등성 평가 기준인 80.00~125.00%에 포함되어 이 약과 대조약 두타스테리드 0.5mg과 타다라필 5mg의 병용투여가 생물학적으로 동등한 것으로 확인되었다.
(2) 타다라필
① 흡수
타다라필은 경구투여 후 신속히 흡수되며 관찰된 평균 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 중간값으로 2시간에 도달하였다. 경구투여 후 타다라필의 절대 생체이용률은 결정되지 않았다.
타다라필의 흡수율과 흡수 정도는 식사에 의해 영향받지 않으므로 타다라필은 식사와 함께 또는 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 복용 시간(아침 대 저녁)은 흡수율과 흡수정도에 대하여 임상적으로 연관성 있는 작용이 없었다.
② 분포
평균 분포용적이 약 63 L이며, 이는 타다라필이 조직에 분포됨을 나타낸다. 치료 농도에서 혈장에 있는 타다라필의 94%가 단백질에 결합한다. 단백질 결합은 신기능 장애에 의하여 영향 받지 않는다.
투여 용량의 0.0005% 미만이 건강한 피험자의 정액(semen)에서 발견되었다.
③ 생체전환(Biotransformation)
타다라필은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 isoform에 의하여 주로 대사된다. 주요 순환 대사산물은 메틸카테콜 글루쿠로나이드(methylcatechol glucuronide)이다. 이 대사산물은 PDE5에 대하여 타다라필보다 최소 13,000배 더 적은 효능이 있다. 따라서, 관찰한 대사산물 농도에서 임상적으로 활성이 있다고 예상되지 않는다.
④ 배설
건강한 피험자들에서 타다라필의 평균 경구 청소율(clearance)은 2.5L/시간이고 평균

반감기는 17.5 시간이다. 타다라필은 불활성화 대사산물로 유력하게 배설되며, 주로 대변(투여량의 약 61 %)과 뇨에서는 더 소량(투여량의 약 36%)이 배설된다.
⑤ 선형성/비-선형성(linearity/non-linearity)
건강한 피험자들에서 타다라필의 약동학은 시간과 투여량에 대하여 선형적(linear)이다. 2.5-20mg의 투여량 범위에서, 노출(exposure ; AUC)이 투여량과 비례하여 증가한다. 1일 1회 투여한 경우 5일 이내에 steady-state plasma concentrations에 도달한다.

<특수 집단>
① 고령자
건강한 고령 피험자들(65세 이상)은 19세~45세의 건강한 피험자에 비하여, 타다라필의 경구 청소율이 더 낮았으며 이는 25% 더 높은 노출(exposure ; AUC)을 가져왔다. 이러한 연령의 효과는 임상적으로 유의하지 않으며 용량 조절(dose adjustment)을 정당화하지 않는다.
② 신기능 부전증
경증(크레아티닌 청소율 51-80mL/분) 또는 중등도(크레아티닌 청소율 31-50mL/분)의 신장애를 가진 피험자 및 투석을 하는 말기 신부전 피험자들에게 타다라필 1회 용량(5-20mg)을 사용한 임상약리 연구에서 타다라필의 노출(AUC)은 약 두 배였다. 혈액투석 환자들에서, Cmax는 건강한 피험자들보다 41% 높게 관찰되었다. 혈액투석은 타다라필 배설에 거의 영향을 미치지 않는다.
③ 간기능 부전증
10mg 복용량이 투여 되었을 때 경증 또는 중등도의 간 장애(Child-Pugh Class A 및 B)가 있는 피험자들에서 타다라필의 노출(exposure ; AUC)이 건강한 피험자들에서의 노출(exposure)과 필적하였다. 중증 간기능부전 환자(Child-Pugh Class C)에서 타다라필의 안전성에 대한 임상자료는 제한적이므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다.
간 장애가 있는 환자들에서 타다라필 10mg보다 더 고용량의 투여에 대하여 이용 가능한 자료가 없다.
간 장애가 있는 환자들에게 타다라필 1일 1회 투여 용량에 대한 이용 가능한 자료가 없으므로 처방하는 경우, 의사는 신중하게 개개의 유익성/위험성(benefit/risk) 을 평가하여야 한다.
④ 당뇨병 환자
당뇨병 환자들에서의 타다라필의 노출(exposure ; AUC)이 건강한 피험자들에서의 AUC 값 보다 약 19% 낮았다. 노출(exposure)에서의 이러한 차이는 용량 조절을 정당화하지 않는다.

3) 임상시험 정보

○ 두타스테리드/타다라필 복합제

본 임상시험에서는 양성 전립선 비대증 환자를 대상으로 이 약(두타스테리드와 타다라필 복합제)을 48주간 투여 시 Total IPSS 감소 효과가 각 성분의 단일제에 비해 우월함을 입증하고 안전성을 확인하고자 하였다. 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험으로 설계되었다.

본 임상시험의 일차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 48주 시점 Total IPSS 변화량의 LS mean(±SE)은 시험군(두타스테리드와 타다라필 복합제)이 -9.49(±0.37)점, 대조군 1(두타스테리드)이 -4.40(±0.37)점이었으며, LS Mean Difference[95% CI]는 -5.09[-6.13, -4.05]점으로 군간 차이가 통계적으로 유의하여(p-value<0.0001) 대조군 1(두타스테리드) 대비 시험군의 우월성을 입증하였다. 베이스라인 대비 48주 시점 Total IPSS 변화량의 LS mean(±SE)은 시험군이 -9.53(±0.36)점, 대조군 2(타다라필)가 -4.24(±0.37)점이었으며, LS Mean Difference[95% CI]는 -5.29[-6.30, -4.27]점으로 군간 차이가 통계적으로 유의하여(p-value<0.0001) 대조군 2(타다라필) 대비 시험군의 우월성을 입증하였다. 결론적으로 베이스라인 대비 48주 시점 Total IPSS 변화량에 대한 각 대조군 대비 시험군의 우월성을 모두 입증하였다.

4) 독성시험 정보

(1) 두타스테리드

① 유전독성

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

② 발암성

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 용량을, 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 5α-환원효소 투여로 증명되었고 이것은 5α-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.

③ 생식발생독성

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. 5α-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. 두타스테리드는 수컷 랫드에서 수태능의 가역적 감소를 유발하였으며 이는 부속 생식기관에 대한 5α-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 출생 전후 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 정액낭 무게가 감소하였다. 12.5mg/kg/day 이상의 용량에서 신생자 자극반응에 대한 효과가 나타났다. 30mg/kg/day 용량에서는 사산자가 증가하였다.

수컷 태자의 여성화는 5α-환원효소 억제제 투여로 testosterone이 DHT로 전환되는 것이 억제된 것에 따른 예측된 생리학적 결과이다. 이러한 결과는 유전적으로 5α-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 두 번째 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 발생 기간 동안 두타스테리드를 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 두타스테리드가 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.

④ 중추신경계 독성

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

(2) 타다라필

안전성 약리학, 유전독성, 발암 가능성, 및 생식독성에 대한 고식적인 연구들을 기초로 한 전임상 자료는 인체에 특별한 위험을 나타내지 않았다.
1,000mg/kg/일까지 투여한 랫드나 마우스에서 최기형성(teratogenicity), 배자독성(embryotoxicity) 또는 태아독성(fetotoxicity)의 증거가 없었다. 랫드의 산전 및 생후 발육 연구(pre- and postnatal developmental study)에서, no observed effect dose가 30mg/kg/일이었다. 임신 랫드에서 이 용량에서의 calculated free drug에 대한 AUC가 20mg 용량에서 인체 AUC의 약 18배였다.
암수 랫드에서 수정능력(fertility)의 장애가 없었다. 타다라필을 6~12개월간 매일 25mg/kg/일 및 그 이상의 용량으로 개에 투여했을 때, 몇몇 개에서 정자형성의 감소를 가져오는 정세관상피(seminiferous tubular epithelium)의 퇴행이 있었다(1. 경고 및 13.(2) 약력학적 정보 항 참조)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1 ~ 30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조 동국제약(주) 대한민국 제조원 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 33-19

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 주성분명 : 두타스테리드

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

② 주성분명 : 타다라필

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 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)

○ 기준 및 시험방법 타당성(첨단의약품품질심사과-3278, 2021.02.04.)

○ 기준 및 시험방법 타당성(첨단의약품품질심사과-2834, 2023.12.13.)

○ 안전성·유효성에 관한 자료 타당성(종양항생약품과-230, 2024.02.22.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024-05-17	2024-05-17	2024-05-17	2024-05-17	-
1차보완 요청일자	2024-08-08	2024-07-26	2024-08-05	2024-08-07	-
1차보완 접수일자	2024-11-29	2024-12-02	2024-11-29	2024-11-29	-

2차보완 요청일자	2024-12-31	2024-12-24	2024-12-24	-	-
2차보완 접수일자	2025-01-10	2025-01-10	2025-01-10	-	-
최종처리 일자	2025-01-23	2025-01-14	2025-01-20	2024-12-30	-

[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・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																		비고
	1	2															3				4						5				6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	X	X	X	△	○	※	※	○	○	○	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	○	X	X	○	X	
면제사유	2. 가, 3. 가 : DMF 자료로 갈음 5. 가. : 단일제 효능효과 범위 내 개발된 품목으로 면제 가능																																		

○ 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) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 국내 기허가된 두타스테리드 및 타다라필 단일제를 근거로 개발하고자 하는 새로운 조성의 복합제로 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료목적으로 개발하고자 함. 품목허가를 뒷받침하기 위하여 13주 반복투여 독성시험자료, 약동학적 상호작용시험, 복합제의 생체이용률에 관한 시험 및 제3상 임상시험자료 등을 제출하였음
- 독성에 관한 자료 :
  - 신청품목은 이미 허가된 의약품의 주성분으로 구성된 복합제로 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음.
  - 독성에 관한 자료로 복합제 단회투여 독성시험, 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였음. 복합제 13주 반복투여 독성시험 결과를 개개 주성분 단독투여군 및 각 성분별 알려진 독성프로파일과 비교할 때 새로운 독성은 나타나지 않았음.
- 임상시험성적에 관한 자료 :
  - 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 두타스테리드 및 타다라필 단독 또는 병용 투여시 타다라필 약동학 평가항목(Cmax, AUCt)은 두타스테리드 병용투여에 의해 영향을 받지 않았음. 두타스테리드의 약동학 평가항목(Cmax, AUCt)은 타다라필 병용투여 시 각각 ■%, ■% 증가하였으나, 임상적으로 유의한 상호작용으로 간주되지 않음

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

  - 건강한 성인 남성 자원자 40명을 대상으로 시험약(두타스테리드/타다라필 0.5/5mg) 또는 각 단일제(두타스테리드 5mg 또는 타다라필 5mg) 병용투여 시 두타스테리드 및 타다라필의 AUClast, Cmax 기하 평균비의 90% 신뢰구간이 의약품 동등성 평가 기준인 0.8-1.25에 포함되어 복합제와 단일제 병용투여 간 생물학적 동등성이 확보되었음
  - 양성 전립선 비대증 환자 655명을 대상으로 시험군(두타스테리드/타다라필 복합제)을 또는 각 단일제 48주 투여 시 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험을 수행하였음. 주분석군인 FAS에서 시험군 및 두타스테리드 단독투여군의 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.49±0.37점, -4.40±0.37점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.09[95%CI -6.13, -4.05], p-value<0.0001). 또한 시험군 및 타다라필 단독투여군의 Total IPSS 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.53(±0.36)점, -4.24(±0.37)점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.29[95%CI -6.30, -4.27], p-value<0.0001). 보조분석군인 PPS군에서도 시험군은 Total IPSS 변화량에 대해 각 단일제 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p-value<0.0001).
- 신청 효능효과 : 양성 전립성 비대증 환자에서 하부요로증상의 지표인 Total IPSS에 대해 두타스테리드/타다라필 복합제가 각 단일제 대비 개선을 보였고, 안전성 프로파일도 각 단일제에서 알려진 프로파일과 유사한 경향을 보였으며 새롭게 확인된 안전성 우려사항은 없었음. 이에, 양성 전립성 비대증 환자에서 증상 치료목적으로 두타스테리드/타다라필 복합제 투여시 임상적 유익성이 있을 것으로 기대됨. 다만, 용법용량 및 사용상의 주의사항은 각 단일제의 허가사항 등을 근거로 일부 시정함

[약어 및 정의]

· 5-ARIs	5-alpha-reductase inhibitors
· AST	Aspartate Aminotransferase
· ATP	Adenosine Triphosphate
· AUC	Area under concentration-time curve
· BII	BPH impact index
· BPH	Benign prostatic hyperplasia
· DHT	Dihydrotestosterone
· ECG	Electrocardiogram
· eCRF	Electronic case report form
· HbA1c	Hemoglobin A1c
· HDL	High density lipoprotein
· IIEF	The international index of erectile function
· IPSS	International prostate symptom score
· LDL	Low density lipoprotein
· LUTS	Lower urinary tract symptom
· NAION	Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy
· PSA	Prostate specific antigen
· PV	Prostate volume
· PVP	Photoselective vaporization of prostate
· PVR	Postvoid Residual volume
· Qmax	Maximum flow rate
· QoL	Quality of life
· TPV	Total prostate volume
· TRUS	Transrectal ultrasonography
· TURP	Transurethral resection of prostate
· TUIP	Transurethral incision of prostate
· TZV	Transition zone volume

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 유레스코정(두타스테리드/타다라필)
- 약리작용에 따른 분류 : 기타의 비뇨생식기관 및 항문용약(분류번호 259)
  - 두타스테리드: 5-알파환원효소 억제제는 1형 또는 2형의 5-알파환원효소를 억제하여 테스토스테론(testosterone)이 DHT로 변환되는 것을 화학적으로 줄임으로써 전립선 용적 감소
  - 타다라필 : PDE-5 저해제로서 혈관확장물질인 NO가 cGMP의 합성을 도와 평활근을 이완, 양성전립선비대증과 관련된 하부요로증상을 개선
- 신청 효능효과 : 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료

- 신청 용법용량(요약) : 성인: 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(두타스테리드 0.5mg 및 타다라필 5mg)이며, 경구 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있고, 매일 거의 같은 시간에 정제를 통째로 삼켜서 복용한다. (이하 생략)

1.2. 기원 및 개발경위

- 양성 전립선 비대증(Benign Prostatic Hyperplasia: BPH)은 남성에서 하부요로증상을 일으키는 대표적인 질환으로 알려져 있으며, 전립선 비대증으로 인해 중등도 이상의 증상을 보이는 경우 약물치료가 일차적으로 권장됨
- 신청품목은 국내 기허가된 두타스테리드 및 타다라필로 구성된 새로운 조성의 복합제이며, 중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상 치료목적으로 1일 1회 1정 식사와 관계없이 복용하도록 개발되었음. 동 복합제 개발을 통해 전립선 비대증 환자들의 복용 편의성을 증대시켜 복약순응도 개선이 기대됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전립선비대증 치료요법 : 알파차단제, 5α환원효소억제제, 항콜린제(과민성 방광에서 주로 처방되는 약으로 전립선 비대증에서는 자극증상을 호소할 때 고려해 볼 수 있음) 또는 병용요법 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 두타스테리드, 타다라필 단일제 허가사항 참조

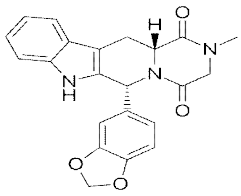
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

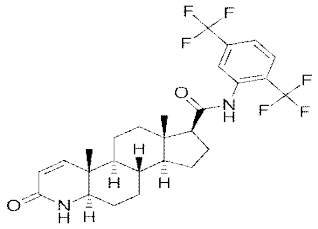
- 기준 및 시험방법 타당성(첨단의약품품질심사과-3278, 2021.02.04.)
- 기준 및 시험방법 타당성(첨단의약품품질심사과-2834, 2023.12.13.)
- 안전성·유효성에 관한 자료 타당성(종양항생약품과-230, 2024.02.22.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
타다라필 (Tadalafil)	(2R,8R)-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-methyl-3,6,17-triazatetracyclo[8.7.0.03,8.011,16]heptadeca-1(10),11,13,15-tetraene-4,7-dione	$C_{22}H_{19}N_3O_4$ (MW 389.4)	

두타스테리드 (Dutasteride)	N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide	$C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$ (MW 528.5)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 타다라필 (EP)
- 두타스테리드

■ 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*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

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 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/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. 원료의약품의 안정성

- DMF 자료로 갈음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 포장(알루미늄-알루미늄)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여 기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP</th><th>study #</th><th>주요 결과</th></tr>
<tr><td>단회투여 독성시험</td><td>랫드 (SD) ([redacted] /sex /군)</td><td>PO</td><td>단회</td><td><table><tr><th></th><th>D</th><th>T</th><th>Total</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G3</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G4</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>*Dutasterid(D):Tadalafil(T) 1:10</td><td>X</td><td>13-RA-107 ((주) 켐온)</td><td>• 개략의 치사량 > [redacted]/[redacted] mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">반복투여 독성시험</td><td>랫드 (SD) ([redacted] /sex /군)</td><td>PO</td><td>4주 반복</td><td><table><tr><th></th><th>D</th><th>T</th><th>Total</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G3</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G4</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G5</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G6</td><td>[redacted]</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G7</td><td>-</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>*Dutasterid(D):Tadalafil(T) 1:10</td><td>O</td><td>13-RR-108 ((주) 켐온)</td><td>• NOAEL [redacted]</td></tr>
<tr><td>랫드 (SD) ([redacted] /sex /군)</td><td>PO</td><td>13주 (4주 회복)</td><td><table><tr><th></th><th>D</th><th>T</th><th>Total</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G3</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G4</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G5</td><td>[redacted]</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>*Dutasterid(D):Tadalafil(T) 1:10</td><td>O</td><td>13-RR-483 ((주) 켐온)</td><td>• NOAEL : [redacted] mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="8">* 부형제 : [redacted]</td></tr>
</table>

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1. [13-RA-107] Dutasteride 및 Tadalafil (1:10) 복합제의 Sprague-Dawley랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

시험물질 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구투여 하였을 때 나타나는 개략적인 독성을 알아보기 위하여, Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 [redacted], [redacted] 및 [redacted] mg/kg으로 투여하는 시험물질 투여군과 [redacted] 만을 투여하는 부형제대조군을 설정하였고, 군당 [redacted]마리(암수 각 [redacted]마리)에 단회 경구투여 후 2주간의 일반증상 관찰, 체중변화 및 육안적 부검소견 관찰을 실시하여 부형제대조군과 비교하였다.
시험물질 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구투여 하였을 때, 본 시험조건 하에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 따라서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose, ALD)은 암수 모두 [redacted] mg/kg을 상회하는 것으로 판단하였다.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2. [13-RR-108] Dutasteride 및 Tadalafil (1:10) 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4 주간 반복 경구투여 DRF 독성시험

시험물질 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 Sprague-Dawley 랫드에 4주간 반복 경구투여 하였을 때 나타나는 독성을 검사하여, 추후 실시할 반복 경구투여 독성시험에서의 투여량을 설정하기 위하여 수행하였다. Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 [redacted], [redacted], [redacted] 및 [redacted] mg/kg/day로 투여하는 시험물질 복합제 투여군, Dutasteride([redacted] mg/kg/day) 및 Tadalafil([redacted] mg/kg/day)만 투여하는 단일물질 투여군 및 [redacted].만을 투여하는 부형제대조군을 설정하여 군당 [redacted]마리(암수 각 [redacted]마리)에 4주간 반복 경구투여하였다.
[redacted], [redacted], [redacted] 및 [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 및 [redacted], [redacted], [redacted] 관찰을 실시하였고, 시험물질 복합제 투여군의 결과를 부형제대조군 및 단일물질 투여군과 비교하였다.
본 시험조건 하에서 사망동물은 관찰되지 않았으며, 입모, 야윔, 자발운동감소, 보행이상 증상이 관찰되었고, 체중증가억제가 관찰되었다. 혈액생화학 검사에서의 변화 및 간장의 상대 중량 증가와 부고환, 전립샘, 난소, 자궁 등 생식기의 절대 및 상대 중량 감소로 보아, 대부분의 변화는 Dutasteride에 의한 변화로 판단하며, 수컷보다 암컷에 영향이 큰 것으로 판단한다.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2.3. [13-RR-483] Dutasteride 및Tadalafil(1:10) 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주간 반복 경구투여독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

시험물질 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 Sprague-Dawley 랫드에 13주간 반복 경구투여하였을 때 시험물질의 전신노출에 의한 독성 및 독성동태학적인 거동을 조사하고, 4주간의 회복기간을 두어 회복성을 알아보기 위하여 수행하였다.
시험물질인 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 [redacted], [redacted], [redacted] mg/kg/day로 투여하는 복합제 투여군과 Dutasteride를 [redacted] mg/kg/day, Tadalafil을 [redacted] mg/kg/day로 투여하는 단일물질 투여군, 부형제인 [redacted].을 투여하는 부형제대조군을 설정하여 군당 [redacted]마리 (암수 각 [redacted]마리)에 13주간 반복 경구투여하였고, 회복군은 투여 종료 후 4주간의 회복기간을 두었다. 독성시험군은 군당 암수 각 [redacted]마리, 독성동태 시험군은 군당 암수 각 [redacted]마리(부형제대조군 암수 각 [redacted]마리)로 구성하였고, 독성시험군의 부형제대조군 및 단일물질 투여군, [redacted] mg/kg/day 복합제 투여군에 암수 각 [redacted]마리씩 회복군을

배정하였다.
시험 기간 중에 [redacted], [redacted], [redacted] 및 [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 및 , [redacted], [redacted]을 실시하였고, 실험결과를 부형제대조군과 비교하였다.
시험물질 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제를 Sprague-Dawley 랫드에 13주간 반복 경구투여하였을 때, 시험물질 투여에 의한 독성변화는 관찰되지 않았고, 부고환, 전립샘, 난소, 자궁 등 생식기의 절대 및 상대 중량 감소와 부검소견 및 조직병리학적 소견에서 생식장기 관련 변화는 Dutasteride의 약리작용에 의한 변화로 판단한다. 또한, 독성동태에서 시험물질의 충분한 전신노출이 확인 되었으나, 비선형동태의 양상으로 관찰되었다. 따라서, 본 시험조건에서 병리학적 검사 결과 시험물질인 Dutasteride 및 Tadalafil(1:10) 복합제의 무독성량(NOAEL, No Observed Adverse Effects Level)은 암수 모두 [redacted] mg/kg/day로 판단하고, 독성학적으로 해로운 변화가 관찰된 표적장기는 관찰되지 않았다

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

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

- 신청품목은 국내 기허가된 두타스테리드 및 타다라필로 구성된 복합제로, 「의약품등의 독성시험기준」(식품

의약품안전처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 제2항에 따라 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음

의약품등의 독성시험기준
제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) ① 복합제 또는 그 복합제의 유효성분에 대하여 아래 각 호에 따라 제제별 독성시험을 실시하여야 하며, 그 시험방법은 [별표 12]에 따른다.
1. 경구투여제, 주사제 및 수액제의 경우, 단회투여독성시험, 1개월 반복투여독성시험, 3개월이상 반복투여독성시험 등을 실시하여야 한다.

<생략>
② 제1항에도 불구하고 이미 허가되었거나 신고되어 있는 의약품의 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있으며, 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 이를 자료를 면제할 수 있다. <생략>

- 독성에 관한 자료로 복합제 단회, 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였음. 13주 반복투여 독성시험 결과, NOAEL은 고용량군인 [redacted]/[redacted] mg/kg/day였음. 복합제 투여시 단독투여 및 각 성분별 독성파일과 비교할 때 새로운 독성은 나타나지 않았음

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 미제출

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

- 신청품목은 국내 기허가된 두타스테리드 및 타다라필 단일제의 효능효과 범위내로 개발되는 품목으로, 추가적인 효력시험자료는 요구되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2024.05.28. 품목허가 관련 임상시험 결과보고서 실태조사 의뢰 : 종양항생약품과-1424호
- 2024.06.04. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 대상여부 검토결과 알림 : 임상정책과-2381

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 5건(제1상 4건, 제3상 1건)

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
[DK-DT-001] 건강한 남성자원자에게 Tadalafil 5 mg 과 Dutasteride 0.5 mg 을 병용투여 후, 안전성과 약동학 상호작용을 평가하기 위한 공개, 2 중재군, 단일순서, 교차 임상시험					
1상	무작위배정, 공개, 2중재군, 단일순서 단일기관	건강한 남성 시험대상자	시험약1 시알리스정 5mg (Tadalafil, 한국릴리(유)), 시험약2 아보다트연질캡슐 0.5mg(Dutasteride, (주)글락소스미스클라인), 반복투여	A중재군 ([redacted]명) Day[redacted] [redacted]mg [redacted] Day[redacted]병용투여 B중재군 ([redacted]명) Day[redacted] [redacted]mg Day[redacted] [redacted]mg [redacted]일 [redacted] Day[redacted] 병용투여	**<약동학>** ① A중재군: - 1 차 변수: Tadalafil 의 AUCtau,ss, Cmax,ss - 2 차 변수: Tadalafil 의 Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F ② B중재군: - 1 차 변수: Dutasteride 의 AUCt, Cmax - 2 차 변수: Dutasteride 의 Tmax, CL/F **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도, 흉부방사선 검사, 신체검사
[DK-DT-002] 건강한 남성 자원자에서 DKF-313 의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2 치료, 2 순서군, 2 기, 교차 임상시험					
1상	무작위배정, 공개, 2군, 2기 교차	건강한 남성 시험대상자	시험약 DKF-313 (Tadalafil 5 mg / Dutasteride 0.5 mg) 1정 대조약	시험약 또는 대조약 단회투여, [redacted]일 휴약 후 교차 단회투여	**<약동학>** Tadalafil 및 Dutasteride 의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F **<안전성>** · 안전성 평가

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
			시알리스정 5mg 1정 아보다트연질캡슐 0.5mg 1캡슐 경구투여		· 이상반응 평가 · 신체검사 · 활력징후 · 검사실검사 · 심전도
[DK-DT-003] 건강한 남성 자원자에서 DKF-313 의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2 치료, 2 순서군, 2 기, 교차 임상시험					
1상	무작위배정, 공개, 2군, 2기 교차	건강한 남성 시험대상자	시험약 DKF-313 (Tadalafil 5 mg / Dutasteride 0.5 mg) 1정 대조약 시알리스정 5mg 1정 아보다트연질캡슐 0.5mg 1캡슐 경구투여	시험약 또는 대조약 단회투여, [redacted]일 휴약 후 교차 단회투여	**<약동학>** Tadalafil 및 Dutasteride 의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F **<안전성>** · 안전성 평가 · 이상반응 평가 · 신체검사 · 활력징후 · 검사실검사 · 심전도
[DK-DT-004] 건강한 남성 자원자에서 DKF-313 의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2 치료, 2 순서군, 2 기, 교차 임상시험					
1상	무작위배정, 공개, 2군, 2기 교차	건강한 남성 시험대상자	시험약 DKF-313 (Tadalafil 5 mg / Dutasteride 0.5 mg) 1정 대조약 시알리스정 5mg 1정 아보다트연질캡슐 0.5mg 1캡슐 경구투여	시험약 또는 대조약 단회투여, 28일 휴약 후 교차 단회투여	**<약동학>** Tadalafil 및 Dutasteride 의 AUClast, Cmax, AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F **<안전성>** · 안전성 평가 · 이상반응 평가 · 신체검사 · 활력징후 · 검사실검사 · 심전도
[DKF-313-P3] 양성전립선비대증 환자를 대상으로 DKF-313의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군 병행, 48주, 제3상 임상시험					
3상	무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군 병행	양성전립선 비대증 환자	시험약 DKF-313 (Tadalafil 5 mg / Dutasteride 0.5 mg) 1정 대조약1 시알리스정 5mg 1정 대조약2 아보다트연질캡슐	48주 반복투여	**<1차 유효성>** · 베이스라인 대비 48주 후 Total IPSS 변화량 **<2차 유효성>** · 베이스라인 대비 4, 12, 24, 36주 후 Total IPSS 변화량 · 베이스라인 대비 4, 12, 24, 36, 48주 후 IPSS 배출증상 영역* 변화량 * IPSS 배출증상(obstructive) 영역: IPSS 설문지에서 1, 3, 5, 6번 문항의 합산점 · 베이스라인 대비 4, 12, 24, 36, 48주 후

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
			0.5mg 1캡슐 경구투여		IPSS 저장증상 영역* 변화량 * IPSS 저장증상(irritative) 영역: IPSS 설문지에서 2, 4, 7번 문항의 합산점 **<안전성>** - 이상반응, 실험실적 검사, 활력지수, 심전도, 신체검사 등

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. [DK-DT-004] 건강한 남성 자원자에서 DKF-313 의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2 치료, 2 순서군, 2 기, 교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 남성 자원자에서 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(Dutasteride 0.5 mg)과 시알리스정5밀리그램(Tadalafil 5 mg)을 단회 병용투여한 군과 DKF-313(Dutasteride 0.5mg / Tadalafil 5 mg)을 단회 단독투여한 군 간의 약동학적 특성을 비교 평가하고자 함
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 단회, 2치료, 2순서군, 2기 교차시험

순서군	시험대상자 수	1기	2기
1군	■	대조군	시험군
2군	■	시험군	대조군

대조군 : 두타스테리드 0.5mg+타다라필 5mg, 시험군 : DKF-313(두타스테리드/타다라필 0.5/5mg)

휴약기간 : ■일

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 대상환자군 : 만 19세 이상 30세 미만의 건강한 남성
- 임상시험용의약품 :

- 투여방법 : 공복상태에서 시험약 단독 또는 대조약 병용으로 물 150mL와 함께 경구투여

	시험약(DKF-313)	**대조약1**	**대조약2**
	DKF-313	**아보다트연질캡슐0.5mg (두타스테리드)**	**시알리스정5mg (타다라필)**
제조사	동국제약(주)	㈜글락소스미스클라인	한국릴리(유)
주성분	두타스테리드 0.5mg 타다라필 5mg	두타스테리드 0.5mg	타다라필 5mg

- 분석대상 : 혈장 중 미변화체인 Dutasteride 및 Tadalafil의 농도
- 약동학 채혈시점 :

- 일차 평가변수 : 두타스테리드 및 타다라필의 AUClast, Cmax
- 이차 평가변수 : 두타스테리드 및 타다라필의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F

- 채혈시각 : 투약 전(0 h) 및 투약 후 [redacted] h (각 기별 ■ 회, 총 ■ 회)

[Dutasteride] 투약 전(0 h), 투약 후 [redacted] h

[Tadalafil] 투약 전(0 h), 투약 후 [redacted]h

- 약동학 통계분석방법 : 약물농도분석 후 Phoenix® WinNonlin® (CERTARA USA, Inc.) 소프트웨어를 사용하여 noncompartmental 방법으로 약동학적 파라미터를 산출하였음. 1차 평가변수인 두타스테리드 및 타다라필의 AUClast, Cmax의 로그변환치를 분산분석을 통해 검정하고, 각 비교평가 항목치의 기하 평균 비의 90% 신뢰구간을 구함으로써 생물학적 동등성을 평가하였음
- 안전성 평가변수 : 이상반응, 검사실검사, 활력징후, 신체검사, 심전도
- 시험대상자 참여현황 : 총 [redacted]명

- 목표 시험대상자 수 : [redacted]명
- 무작위배정된 시험대상자 수 : [redacted]명(대체 시험대상자 [redacted]명 포함)
- 완료한 시험대상자 수 : [redacted]명(IP 투여전 동의철회 [redacted]명, IP 투여후 동의철회 [redacted]명 제외)

- 분석군

- Randomized Set : [redacted]명
- Safety Set : [redacted]명
- Pharmacokinetic Set : [redacted]명

- 약동학 평가결과 : 시험약 DKF-313(두타스테리드/타다라필 0.5/5 mg) 1정 단독투여 또는 대조약 두타스테리드 0.5mg과 타다라필 5mg 병용투여 시 약동학적 특성에 대하여 평가한 결과, 두타스테리드 및 타다라필의 Tadalafil 의 AUClast, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준인 0.8-1.25에 포함되어 시험약과 두타스테리드 및 타다라필 병용투여는 생물학적으로 동등하였음

두타스테리드

Pharmacokinetic Parameter(unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
	Test (N=[redacted])	Reference (N=[redacted])	Point Estimate	90% Confidence Interval
AUC_{last}(h*pg/mL)	[redacted]	37665.12	[redacted]	[redacted]
C_{max}(pg/mL)	[redacted]	2034.34	[redacted]	[redacted]

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and s equence nested subject effect as random effect

표 11:4 Dutasteride 의 치료군별 약동학 평가변수 요약

Treatment / Pharmacokinetic Parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
Test										
AUC_{last} (h*pg/mL)	[redacted]									
C_{max} (pg/mL)										
AUC_{inf} (h*pg/mL)										
T_{max} (h)										
$t_{1/2}$ (h)										
CL/F (L/h)										
Vd/F (L)										
Reference										
AUC_{last} (h*pg/mL)	[redacted]	37458.79	28848.90	48638.28	97.37	49428.74	36865.95	39516.49	4068.08	186680.08
C_{max} (pg/mL)		2039.89	1831.79	2271.62	34.62	2160.32	785.62	1905.55	1128.50	4636.50
AUC_{inf} (h*pg/mL)		44478.82	33966.06	58245.38	101.78	59959.99	46797.58	46005.00	4456.71	219003.62
T_{max} (h)		1.47	1.26	1.72	51.73	1.66	0.89	1.50	0.50	4.00
$t_{1/2}$ (h)		42.51	33.85	53.37	81.23	50.57	26.58	45.96	3.02	150.41
CL/F (L/h)		0.01	0.01	0.01	101.78	0.02	0.02	0.01	0.00	0.11
Vd/F (L)		0.69	0.59	0.80	48.71	0.76	0.34	0.67	0.23	1.58

Test=DKF-313(Dutasteride 0.5mg / Tadalafil 5 mg) 1 정, Reference=아보다트연질캡슐 0.5 밀리그램(Dutasteride 0.5 mg) 1 캡슐과 시알리스정 5 밀리그램(Tadalafil 5 mg) 1 정

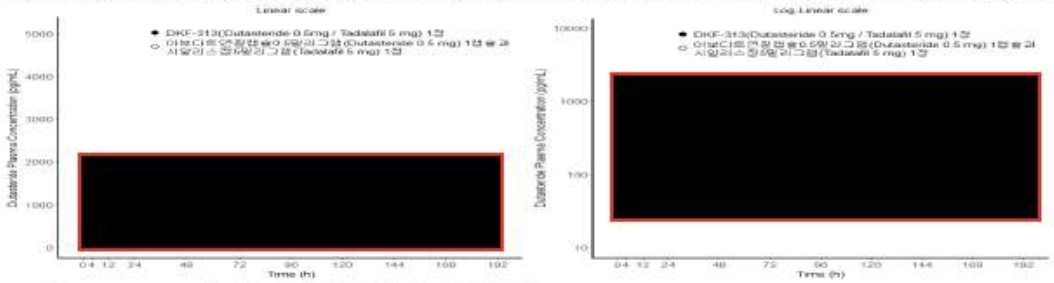


그림 11:1 Dutasteride 의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

타다라필

Pharmacokinetic Parameter(unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
	Test (N=[redacted])	Reference (N=[redacted])	Point Estimate	90% Confidence Interval
AUC_{last}(h*ng/mL)	[redacted]	1778.07	[redacted]	[redacted] - [redacted]
C_{max}(ng/mL)	[redacted]	95.52	[redacted]	[redacted] - [redacted]

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and s equence nested subject effect as random effect

표 11:5 Tadalafil 의 치료군별 약동학 평가변수 요약

Treatment / Pharmacokinetic Parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
Test										
AUC_{last} (h*ng/mL)	[redacted]									
C_{max} (ng/mL)										
AUC_{inf} (h*ng/mL)										
T_{max} (h)										
$t_{1/2}$ (h)										
CL/F (L/h)										
Vd/F (L)										
Reference										
AUC_{last} (h*ng/mL)		1788.05	1608.09	1988.14	34.10	1890.14	673.98	1772.07	1036.45	4048.60
C_{max} (ng/mL)		96.02	88.92	103.68	24.35	98.84	25.08	95.49	61.88	177.36
AUC_{inf} (h*ng/mL)		1933.03	1726.63	2164.10	36.44	2058.69	781.18	1877.00	1087.42	4333.02
T_{max} (h)		1.53	1.27	1.84	63.30	1.78	0.93	1.50	0.50	3.50
$t_{1/2}$ (h)		17.69	16.27	19.24	26.63	18.30	4.93	17.33	10.75	31.14
CL/F (L/h)		2.59	2.31	2.90	36.44	2.74	0.92	2.67	1.13	4.60
Vd/F (L)		66.01	60.67	71.83	26.84	68.06	15.56	70.42	29.67	97.25

Test=DKF-313(Dutasteride 0.5mg / Tadalafil 5 mg) 1 정, Reference=아보다트연질캡슐 0.5 밀리그램(Dutasteride 0.5 mg) 1 캡슐과 시알리스정 5 밀리그램(Tadalafil 5 mg) 1 정

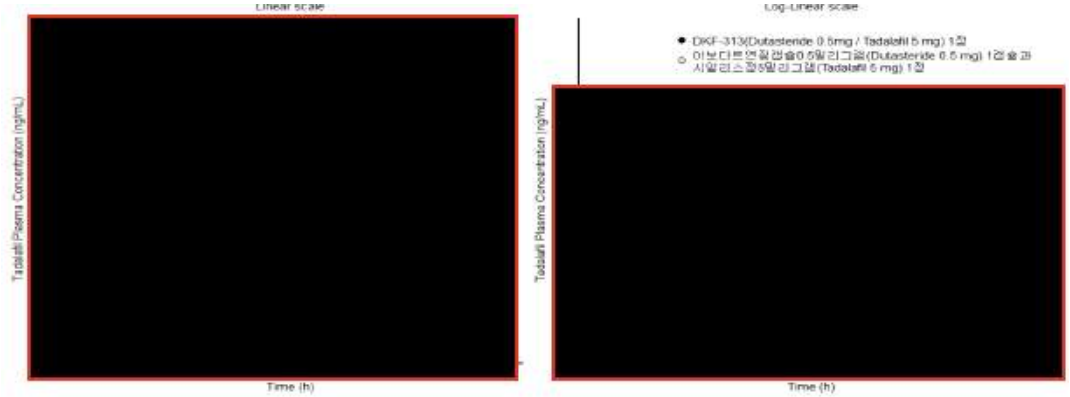


그림 11:2 Tadalafil 의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 안전성 평가결과 :

- 이상반응 : 임상시험용의약품을 투여받은 45명 중 6명의 시험대상자(시험군 2명, 대조군 5명)에서 이상반응이 발생하였음. 보고한 이상반응은 모두 경증이었으며, 회복됨/해결됨(Recovered/Resolved)을 확인하였음. 이상반응 발생률은 치료 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(p>0.4331)
- 약물이상반응 : 4명의 시험대상자(시험군 2명, 대조군 2명)에서 약물이상반응이 발생하였음. 약물이상반응 발생률은 치료 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(p>0.9999)
- 중대한 이상사례 : 보고되지 않음

6.4. 임상약리시험

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

[DK-DT-001] 건강한 남성자원자에게 Tadalafil 5 mg과 Dutasteride 0.5 mg을 병용투여 후, 안전성과 약동학 상호작용을 평가하기 위한 공개, 2중재군, 단일순서, 교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 남성자원자에게 Tadalafil 5 mg과 Dutasteride 0.5 mg을 병용투여 후, 두 임상시험용 의약품을 각각 단독투여했을 때의 안전성 및 약동학을 서로 비교하여 그 특성이 유사한지 탐색하였음
- 시험설계 : 공개, 2-중재군(two-arm), 단일순서(one-sequence) 임상시험

- A 중재군은 Day [redacted]부터 Day [redacted]까지 매일 오전 9시경 외래를 방문하여 시기별 치료군에 따라 임상시험용 의약품을 복용하였음. Day [redacted] 오후 4시경, 임상시험센터에 입원하여 오후 10시부터 금식을 유지하였음. Day [redacted]의 오전 9 시경 공복상태에서 임상시험용 의약품을 복용하고, 이후 24시간 동안 정해진 일정에 따라 임상시험을 수행하였음. Day [redacted] 오전 9시경, 제2기에 해당하는 임상시험용 의약품을 복용하고, 이후 24시간 동안 정해진 일정에 따라 임상시험을 수행하였음. 입원 일정을 마친 시험대상자는 Day [redacted] 오전에 퇴원하였음. 시험대상자의 편의에 따라 Day [redacted]과 Day [redacted] 사이에 post-study visit 를 진행하였음.
- B 중재군은 Day [redacted] 오후 4시경, 임상시험센터에 입원하여 오후 10시 부터 금식을 유지하였음. Day [redacted]의 오전 9 시경 공복상태에서 임상시험용 의약품을 복용하고, 이후 정해진 일정에 따라 임상시험을 수행하였음. 입원 일정을 마친 시험대 상자는 Day [redacted] 오전에 퇴원하였음. Day [redacted]의 오전에 외래를 방문하여 약동학 채혈을 하였음. Day [redacted] 오전 9시경, 약동학 채혈 후 제2기에 해당하는 임상시험용 의약품을 복용하였음. Day [redacted]부터 Day [redacted]까지 외래를 방문하여 시기별 치료군에 따라 임상시험용 의약품을 복용하였음. Day [redacted] 오후 4시경, 임상시험 센터에 입원하여 오후 10시부터 금식을 유지하였음. Day [redacted]의 오전 9시경 공복상태에서 임상시험용 의약품을 복용하고, 정해진 일정에 따라 임상시험을 수행하였음. 시험대상자는 Day [redacted] 오전 9시경 입원 일정을 마치고 퇴원하였음. Day [redacted] 의 오전에 외래를 방문하여 약동학 채혈을 하였음. Day [redacted] 오전에 외래를 방문하여 약동학 채혈 및 post-study visit를 진행하였음

중재군	시험대상자수	제1기	제2기
A	[redacted]명	Tadalafil	Tadalafil+Dutasteride
B	[redacted]명	Dutasteride	Dutasteride+Tadalafil

*휴약기 : A 중재군 [redacted], B 중재군 [redacted]일

[A 중재군] (타다라필 vs 타다라필+두타스테리드)

- Tadalafil : 시알리스정5mg 1정을 1일 1회씩 [redacted]일간 반복투여
- Tadalafil+Dutasteride : 시알리스정 5mg 1정과 아보다트연질캡슐 0.5mg 1캡슐을 병용하여 1일 1회 투여

[B 중재군] (두타스테리드 vs 타다라필+두타스테리드)

- Dutasteride : 아보다트연질캡슐 0.5mg 1캡슐을 1일 1회 투여
- Dutasteride+Tadalafil : 시알리스정 5mg 1정을 1일 1회씩 [redacted]일간 반복투여

- 대상환자군 : 만 20세 이상 30세 미만의 건강한 남성
- 임상시험용의약품 :

	임상시험용의약품 Ⅰ	**임상시험용의약품 Ⅱ**
	시알리스정5mg (타다라필)	**아보다트연질캡슐0.5mg (두타스테리드)**
제조사	한국릴리(유)	㈜글락소스미스클라인
주성분	타다라필 5mg	두타스테리드 0.5mg

- 분석대상 : 혈장 중 미변화체인 Dutasteride 및 Tadalafil의 농도
- 약동학 평가변수 :

[A 중재군]

- 일차 평가변수 : tadalafil의 AUCt,ss, Cmax,ss
- 이차 평가변수 : tadalafil의 Cmin,ss, tmax,ss, CLss/F

[B 중재군]

- 일차 평가변수 :dutasteride의 AUCt, Cmax
- 이차 평가변수 : dutasteride의 tmax, CL/F

• 약동학 채혈시점 :

- A 중재군: Day [redacted]과 Day [redacted]의 투약 직전(0 h) 및 투약 후 [redacted] h (총 [redacted]회)
- B 중재군: Day [redacted]과 Day [redacted]의 투약 직전(0 h) 및 투약 후 [redacted]h (총 [redacted]회)

• 약동학 통계분석방법 : Phoenix WinNonlin®(Pharsight,CA,USA) software package를 사용하여 비구획분석(non-compartmentalanalysis)에 따라 계산하였음. 약동학 변수는 시험대상자별 값을 구한 후, 평균, 표준편차 등에 대하여 중재군, 치료 군별로 기술통계학적으로 제시하였음.

- A 중재군의 경우 tadalafil의 단독 또는 병용투여 시 약동학 상호작용을 보기 위해 로그 변환한 Cmax,ss 및 AUCt,ss의 기하평균비(geometric mean ratio)의 점추정값을 구하고 그 90% 신뢰구간을 산출하였음. B 중재군의 경우 dutasteride의 단독 또는 병용투여 시 약동학 상호작용을 보기 위해 로그변환한 Cmax 및 AUCt의 기하평균비의 점추정값을 구하고 그 90% 신뢰구간을 산출하였음. 그 외 tmax,ss 등의 비연속변수에 대해서는 비모수적 방법을 시행하여 단독투여와 병용투 여 간 차이를 평가하였음

• 안전성 평가변수 : 이상반응, 활력징후, 신체검진, 심전도, 임상실험실 검사

• 시험대상자 참여현황 :

- 목표 시험대상자 수 : [redacted]명
- 무작위배정된 시험대상자 수 : [redacted]명(Arm A [redacted]명, Arm B [redacted]명)
- 중도탈락된 시험대상자 : [redacted]명(Arm A [redacted]명, Arm B [redacted]명 중도탈락)
- 완료한 시험대상자 수 : [redacted]명(Arm A [redacted]명, Arm B [redacted]명)

• 분석군 :

- Randomized Set : 47명(Arm A 14명, Arm B 33명)
- Safety Set : 46명(Arm A 14명, Arm B 32명)
- Pharmacokinetic Set : 41명(Arm A 14명, Arm B 27명)

• 약동학 평가결과 : 타다라필 단독 또는 타다라필과 두타스테리드 병용투여 시 타다라필의 Cmax,ss와 AUCτ,ss의 점추정치 및 90% 신뢰구간은 각각 [redacted] ([redacted] - [redacted]), [redacted]([redacted] - [redacted])이었음. 두타스테리드 단독 또는 두타스테리드와 타다라필 병용투여 시 두타스테리드의 Cmax와 AUCt의 점추정치과 90% 신뢰구간은 ([redacted] - [redacted]), [redacted]([redacted] - [redacted])이었음

타다라필	**Table 11. The ratio of least-squares means and 90% confidence intervals (CI) for the PK parameters of tadalafil in arm A**

Parameter	Tadalafil (N=[redacted])	Tadalafil + Dutasteride (N=[redacted])	Ratio† (90% CI)
$C_{max,ss}$* (μg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
$AUC_{τ,ss}$* (hr·μg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Values are presented as arithmetic mean ± standard deviation

† Tadalafil + Dutasteride to Tadalafil; exponentiation of difference between means after log-transformation

Table 10. Descriptive statistics of PK parameters of Tadalafil in arm A

PK parameters	Summary statistics	Tadalafil (N=[redacted])	Tadalafil + Dutersteride (N=[redacted])	*P*-value
$C_{max,ss}$ (μg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
$AUC_{\tau,ss}$ (hr·μg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
CL_{ss}/F (L/h)	Arithmetic mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD			
	CV (%)			
$t_{max,ss}$ (hr)	Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimum			
	Maximum			
$C_{min,ss}$ (μg/L)	Arithmetic mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD			
	CV (%)			

*Paired *t*-test †Wilcoxon signed rank test

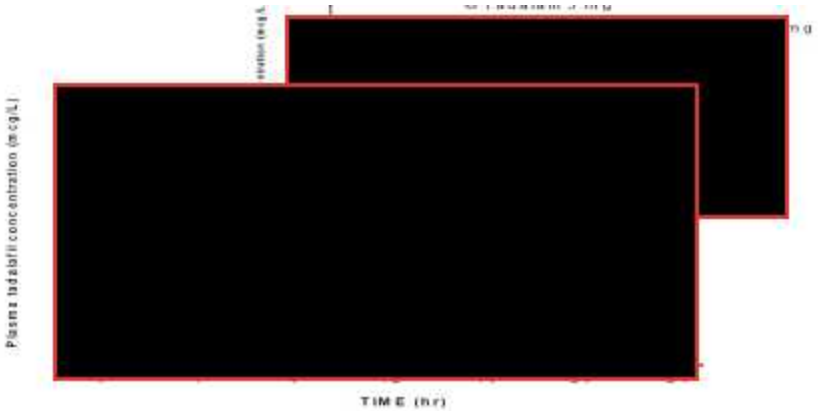


Figure 1. Mean plasma tadalafil concentration-time profiles after multiple oral administrations of tadalafil 5 mg (open rectangles and dotted line) and single coadministration with dutasteride 0.5 mg (closed triangles and solid line) at steady state. (lower left: linear scale, upper right: log-linear scale) Bars

두타스테리드

Table 15. The ratio of least-squares means and 90% confidence intervals (CI) for the PK parameters of dutasteride in arm B

Parameter	Dutasteride (N=[redacted])	Dutasteride + Tadalafil (N=[redacted])	Ratio† (90% CI)
C_{max}* (pg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_t* (hr·pg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_{inf}* (hr·pg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_{24h}* (hr·pg/L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Values are presented as arithmetic mean ± standard deviation

† Tadalafil + Dutasteride to Tadalafil; exponentiation of difference between means after log-transformation

Table 13. Descriptive statistics of PK parameters of dutasteride in arm B

PK parameters	Summary statistics	Dutasteride (N=[redacted])	Dutasteride + Tadalafil (N=[redacted])	*P*-value
C_{max} (pg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
AUC_t (hr·pg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
AUC_{inf} (hr·pg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
AUC_{24h} (hr·pg/L)	Geometric mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Arithmetic mean			
	SD			
	CV (%)			
$t_{1/2}$ (hr)	Arithmetic mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD			
	CV (%)			
CL/F (L/h)	Arithmetic mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD			
	CV (%)			
t_{max} (hr)	Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimum			
	Maximum			
AUC_{extra} (%)	Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Minimum			
	Maximum			

[a]Paired *t*-test [b]Wilcoxon signed rank test

Figure 3. Mean plasma dutasteride concentration-time profiles after single oral administrations of dutasteride 0.5 mg (open circles and dotted line) and coadministration with daily tadalafil 5 mg (closed triangles and solid line). (lower left: linear scale, upper right: log-linear scale) Bars represent standard deviations.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

안전성 평가결과

- 이상반응 :

[A 중재군]

- A 중재군에 참여한 시험대상자 14명 중 12명에서 23건의 이상반응이 보고되었음. 타다라필을 반복투여하는 과정 중 9명(18건), 약동학 평가시점 3명(3건), 타다라필과 두타스테리드 병용투여시 2명(2건)에서 이상반응이 보고되었음. 중증도는 모두 경증(mild)이었음. 피부짓무름은 약물 이외의 치료법을 적용하였고, 이외의 이상반응은 어떠한 중재나 치료 없이 자연적으로 회복되었음. 타다라필을 반복투여하는 동안 이상반응 발생율이 유의하게 증

가하였음. 타다라필이 항정상태에 도달한 이후에는 단독투여와 병용투여 시 이상반응 발생율에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없었음

[B 중재군]

- B 중재군에 참여한 시험대상자 33명 중 27명에서 65건의 이상반응(pre-AE 4명(4건) 포함)이 보고되었음. 두타스테리드 단독투여 시 17명(25건), 타다라필 반복투여 17명(24건), 두타스테리드와 타다라필 병용투여시 8명(12건)에서 이상반응이 보고되었음. 두타스테리드 단독투여, 타다라필 반복투여, 두타스테리드와 타다라필 병용투여 시 이상반응 발생율은 유의한 차이가 나타나지 않음
  - 중대한 이상반응 : 임상시험용의약품 투여전 중대한 이상반응 1건 보고됨. 투여후 중대한 이상반응 보고되지 않음

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

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

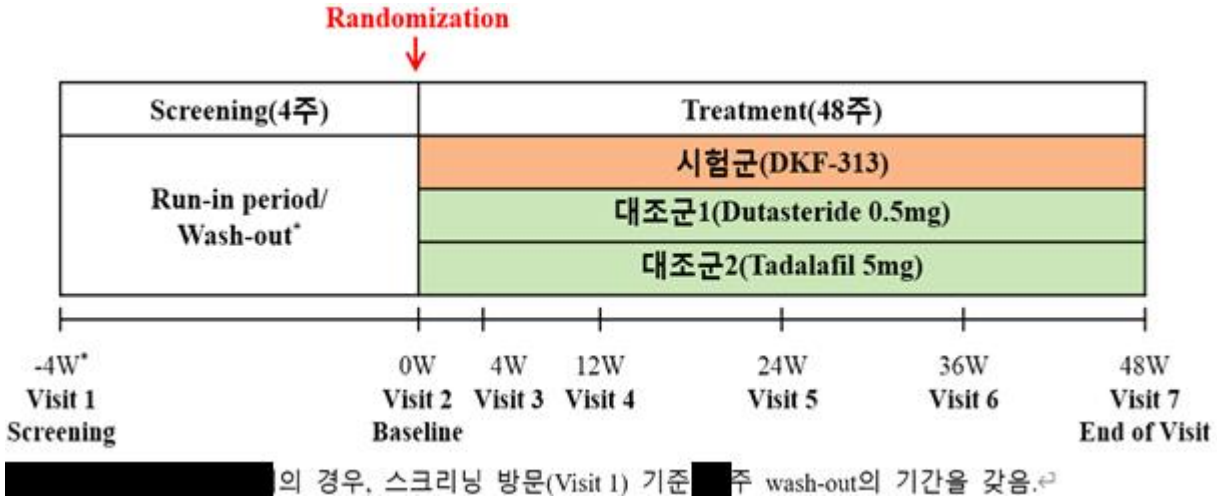
- 제3상 임상시험자료 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[DKF-313-P3] 양성전립선비대증 환자를 대상으로 DKF-313의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군 병행, 48주, 제3상 임상시험

- 시험목적 : 양성전립선비대증 환자를 대상으로 DKF-313(Dutasteride 0.5 mg+Tadalafil 5 mg)을 48주간 투여 시 DKF-313의 Total IPSS 감소 효과가 각 성분의 단일제에 비해 우월함을 입증하고 안전성을 확인하고자 하였음
- 임상설계 및 방법 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행
  - 임상시험에 참여할 것을 서면동의서에 자발적으로 서명하고, 선정/제외기준 확인 과정에서 스크리닝 시점(Visit 1) [redacted]주 이내에 [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 또는 [redacted]를 투여 받은 시험대상자는 마지막 투여일로부터 [redacted]주간, 스크리닝 시점(Visit 1) [redacted]주 이내에 [redacted]를 투여 받은 시험대상자는 마지막 투여일로부터 [redacted]주간의 Run-in period (Wash-out)를 갖도록 하였음. 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 베이스라인(Visit 2)에서 층화 인자로서 베이스라인 [redacted]([redacted])를 고려하여 시험군(DKF-313), 대조군 1(Dutasteride 0.5 mg), 대조군 2(Tadalafil 5 mg)에 1:1:1로 무작위배정되어 [redacted]주간 임상시험용의약품을 투여하였음. 베이스라인 이후 4주, 12주, 24주, 36주, 48주에 시험기관을 방문하여

유효성 및 안전성 평가를 시행하였음



※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 선정기준 :

[스크리닝 시점(Visit 1)]

1) 만 45세 이상 80세 미만의 남성

2) 양성전립선비대증(Benign prostatic hyperplasia, BPH)으로 진단받은 환자

3) 본 임상시험의 목적, 방법, 효과, 위험성 등에 대한 설명을 듣고 시험대상자 또는 대리인이 서면동의서에 자발적으로 서명한 자

4) 서면동의서 및 IPSS 설문지 등을 읽고 작성할 수 있으며 임상시험 절차에 순응할 의지가 있는 자

[베이스라인 시점(Visit 2)

1) 국제 전립선 증상 점수 총점(Total International Prostate Symptom Score, Total IPSS)이 13점 이상인 환자

2) 경직장 전립선 초음파 검사(Transrectal ultrasonography, TRUS)로 측정된 전립선 부피가 30cc 이상인 환자

3) 최대 요속(Qmax)이 4~15mL/s이고, 최소 배뇨량이 125mL 이상인 환자

- 임상시험용의약품 :

	시험약(DKF-313)	**대조약1**	**대조약2**
	DKF-313	**아보다트연질캡슐0.5mg (두타스테리드)**	**시알리스정5mg (타다라필)**
제조사	동국제약(주)	㈜글락소스미스클라인	한국릴리(유)
주성분	두타스테리드 0.5mg 타다라필 5mg	두타스테리드 0.5mg	타다라필 5mg
성상	흰색의 장방형 정제	투명하고 균일한 액이 든 미황색의 장방형 연질캡슐제	"C5" 가음각된연한노란색의아몬드모양필름코팅정제

	DKF-313의 위약	**Dutasteride 0.5 mg의위약**	**Tadalafil 5 mg의위약**
제조사	동국제약(주)	동국제약(주)	동국제약(주)
성상	DKF-313과 제형 및 성상이 동일하여 식별이 불가능한 정제	아보다트연질캡슐0.5밀리그램과제형 및 성상이 동일하여 식별이 불가능한 연질캡슐제	시알리스정5밀리그램과 제형 및성상이 동일하여 식별이 불가능한 필름코팅정제

- 투여방법 : 1일 1회 3정의 임상시험용의약품을 식사와 관계없이 매일 일정한 시각에 48주간 경구 투여하였음. 경구 투여 시 이 약을 씹거나 쪼개지 않고 통째로 삼켜 복용하였음

투여군	임상시험용의약품	
시험군(DKF-313)	[redacted]정+[redacted]정	[redacted]
대조군1(Dutasteride 0.5 mg)	[redacted]정+[redacted]정	[redacted]
대조군2(Tadalafil 5 mg)	[redacted]정+[redacted]정	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

- 목표 시험대상자 수 : 총 [redacted]명(군당 [redacted]명, 탈락률 [redacted]% 고려)

유효성 평가변수 및 통계분석방법

- 일차 유효성 평가변수 및 통계분석방법 : 베이스라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total International Prostate Symptom Score, Total IPSS) 변화량
  - 베이스라인, 투여 48주 후 시점 및 베이스라인 대비 48주 후 Total IPSS의 변화량에 대하여 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 투여군별로 제시하였음. 베이스라인 대비 48주 시점의 Total IPSS 변화량에 대한 시험군과 각 대조군의 비교는 [redacted] ([redacted])를 이용하여 분석하였음.
    [redacted] 결과는 투여군별 least-square mean (LSM)과 표준오차(SE)를 제시하였으며, 투여군간 LSM difference(시험군-대조군 1, 시험군-대조군 2)와 대응되는 95% 신뢰구간, 양측 p-value를 제시하였음
- 이차 유효성 평가변수 및 통계분석방법 :

1) 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주 후 Total IPSS 변화량
2) 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주, 48주 후 IPSS 배출증상 영역 변화량
3) 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주, 48주 후 IPSS 저장증상 영역 변화량
4) 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주, 48주 후 IPSS QoL 변화량
5) 베이스라인 대비 [redacted]주, [redacted]주 후 [redacted] 변화량
6) 베이스라인 대비 [redacted]주, [redacted]주 후 [redacted] 변화량
7) 베이스라인 대비 [redacted]주 후 [redacted] 변화량
8) 베이스라인 대비 [redacted]주, [redacted]주 후 [redacted] 변화량

- 베이스라인, 방문별 결과 및 베이스라인 대비 방문별 평가변수의 변화량에 대하여 투여군별 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하였음. 베이스라인 대비 방문별 평가변수의 변화량에 대한 두 군간 비교는 [redacted]을 이용하여 분석하였음. [redacted] 결과는 투여군별 LSM과 표준오차(SE)를 제시하였으며, 투여군간 LSM difference(시험군-대조군 1, 시험군-대조군 2)와 대응되는 95% 신뢰구간, 양측 p-value를 제시하였음

안전성 평가변수

- 안전성 평가변수 및 통계분석방법 : 자·타각 증상 등 이상사례 모니터링, 활력징후, 실험실적 검사, 신체검사, 심전도(12-lead ECG) 검사의 이상
- 임상시험대상자 참여현황 :
  - 목표 시험대상자 수 : [redacted]명(군당 [redacted]명)
  - 무작위배정된 시험대상자 수 : [redacted]명
  - 중도탈락된 시험대상자 수 : [redacted]명

- 완료한 시험대상자 수 : [redacted]명

- 분석군 :

	DKF-313	Dutasteride	Tadalafil	전체
무작위배정	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명
SS군	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명
FAS군	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명
PPS군	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명

- 인구통계학적 자료 : 인구통계학적 정보(연령, 신장, 체중, BMI) 및 다른 기저상태 특성(양성 전립선 비대증 유병 기간, 흡연 여부, 음주 여부, 양성 전립선 비대증의 가족력) 모두 통계적으로 유의한 군간 차이는 없었음

Demographics and Baseline Characteristics (Randomized Set)

	DKF-313 (N=[redacted])	Dutasteride (N=[redacted])	Tadalafil (N=[redacted])	Total (N=[redacted])
Age (years)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Height at Screening (cm)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Weight at Screening (kg)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
BMI at Screening (kg/m^2)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Benign Prostatic Hyperplasia Diagnosis Duration (months)				
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Sex, n(%)				
Male	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Female	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				-
Smoking, n(%)				
Smoking	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

No smoking	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Drinking, n(%)				
Drinking	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No Drinking	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]
Benign Prostatic Hyperplasia Family History, n(%)				
Yes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
No	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-value [1]				[redacted]

[1] Testing for among treatment groups (ANOVA t-test (a) or Kruskal-Wallis test (k)/ chi-square test (c) or Fisher's exact test (f)).

- 현재 병력 : 현재 병력이 있는 시험대상자는 67.17%(448명)이었으며, 세부적으로 살펴보면 고혈압 38.83%, 고지혈증이 21.14%, 당뇨 17.69% 등의 순으로 현재 병력이 보고되었음

일차 유효성 평가결과

- (시험군 vs 두타스테리드 단독군) 주분석군인 FAS에서 시험군 및 두타스테리드 단독투여군 의 베이스라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.49±0.37점, -4.40±0.37점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.09[95%CI -6.13, -4.05], p-value<0.0001). 보조분석군인 PPS군에서도 동일하게 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.19[95%CI -6.25, -4.13], p-value<0.0001)
- (시험군 vs 타다라필 단독군) 주분석군인 FAS에서 시험군 및 타다라필 단독투여군의 베이스라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.53(±0.36)점, -4.24(±0.37)점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.29[95%CI -6.30, -4.27], p-value<0.0001). 보조분석군인 PPS군에서도 동일하게 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.31[95%CI -6.34, -4.27], p-value<0.0001)

Change from Baseline in Total IPSS at Week 48 (Full Analysis Set)

	DKF-313 (N=[redacted])	Dutasteride (N=[redacted])	Tadalafil (N=[redacted])
Baseline			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Week 48			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Change from Baseline at Week 48			
n	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean(SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] [1]

LS Mean(SE)	-9.49(0.37)	-4.40(0.37)	
LS Mean Difference		-5.09	
[95% CI]		[-6.13, -4.05]	
P-value		<0.0001	
[2]			
LS Mean(SE)	-9.53(0.36)		-4.24(0.37)
LS Mean Difference			-5.29
[95% CI]			[-6.30, -4.27]
P-value			<0.0001

[1] Testing for difference between DKF-313 and Dutasteride 0.5mg: .

[2] Testing for difference between DKF-313 and Tadalafil 5mg:

Note: included baseline total IPSS, treatment, visit and visit by treatment interation.

Change from Baseline in Total IPSS at Week 48 (Per-Protocol Set)

	DKF-313 (N=)	Dutasteride (N=)	Tadalafil (N=)
Baseline			
n			
Mean(SD)			
Median			
Min, Max			
Week 48			
n			
Mean(SD)			
Median			
Min, Max			
Change from Baseline at Week 48			
n			
Mean(SD)			
Median			
Min, Max			
[1]			
LS Mean(SE)	-9.53(0.38)	-4.34(0.38)	
LS Mean Difference		-5.19	
[95% CI]		[-6.25, -4.13]	
P-value		<0.0001	
[2]			
LS Mean(SE)	-9.58(0.37)		-4.27(0.38)
LS Mean Difference			-5.31
[95% CI]			[-6.34, -4.27]
P-value			<0.0001

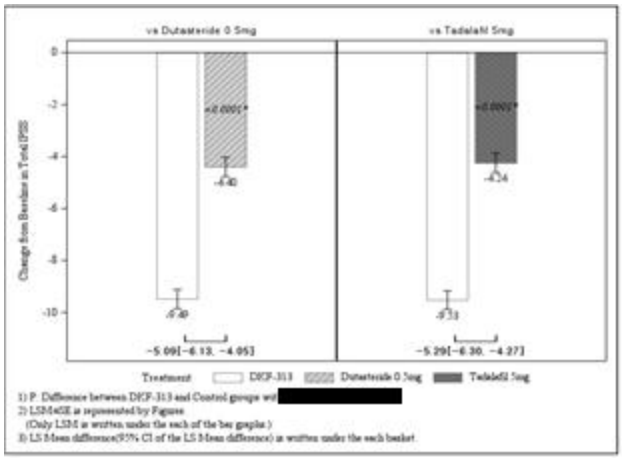
[1] Testing for difference between DKF-313 and Dutasteride 0.5mg: .

[2] Testing for difference between DKF-313 and Tadalafil 5mg: .

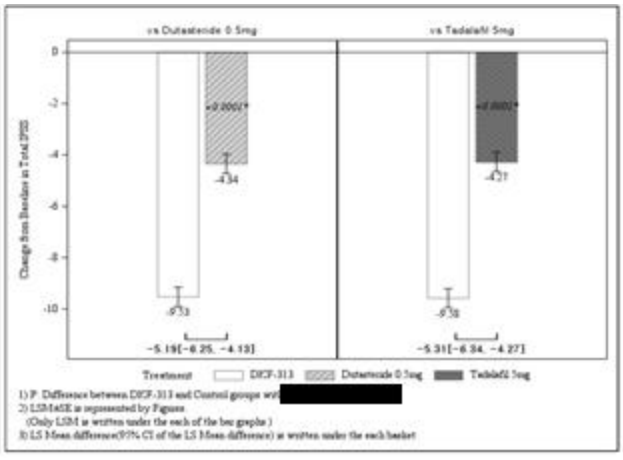
Note: included baseline total IPSS, treatment, visit and visit by treatment interation.

Change from Baseline in Total IPSS at Week 48

FAS 분석군



PPS 분석군



- (민감도 분석) LOCF 결측치 보정시에서 주분석군의 분석결과와 동일한 경향을 보였음

이차 유효성 평가결과

1) 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주 후 Total IPSS 변화량

- (시험군 vs 두타스테리드 단독군) 주분석군인 FAS에서 시험군 및 두타스테리드 단독투여군의 베이스라인 대비 4주, 12주, 24주, 36주 시점의 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하였음(4주 p=0.0003, 12주 p<0.0001, 24주 p<0.0001. 36주 p<0.0001)
- (시험군 vs 타다라필 단독군) 주분석군인 FAS에서 시험군 및 타다라필 단독투여군의 베이스라인 대비 4주 시점의 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)에 대한 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았으나(p=0.1985), 그 이후 12주, 24주, 36주 시점에서는 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(12주, 24주, 36주 모두 p<0.0001)

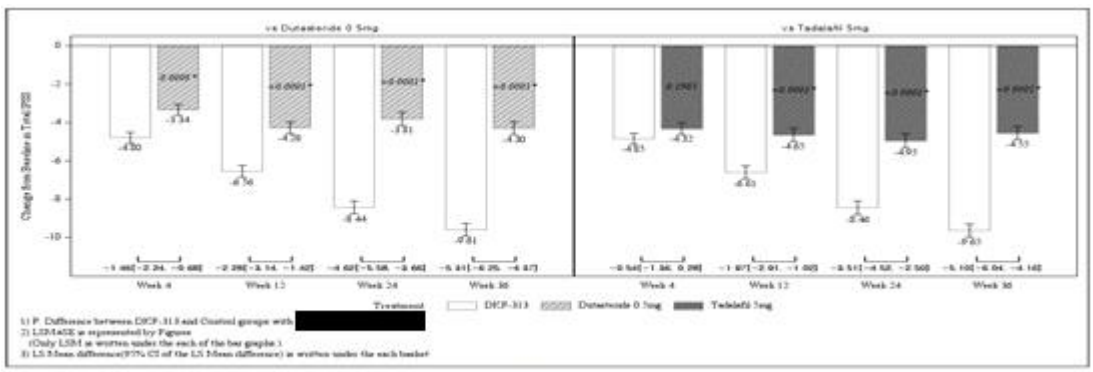


Figure 11.6.3 Change from Baseline in Total IPSS at Week 4, 12, 24 and 36 (Full Analysis Set)

안전성 평가결과

- 이상사례(TEAEs) : 임상시험용의약품을 투여받은 655명 중 176명(26.87%)에서 329건의 이상사례가 발생하였고, 시험군이 72명(32.88%)에서 131건, 대조군 1이 46명(21.20%)에서 97건, 대조군 2가 58명(26.48%)에서 101건으로 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(p=0.0225). 이상사례의 중증도는 경증 280건, 중등증 37건, 중증 12건으로 보고되었음

Table 12.2.1 Summary of Overall Adverse Events (Safety Set)

	DKF-313 (N=[redacted])	Dutasteride 0.5mg (N=[redacted])	Tadalafil 5mg (N=[redacted])	Total (N=[redacted])
Subjects with TEAEs	[redacted]			
95% Confidence Interval				
P-value [1]				
Severity				
Mild				
Moderate				
Severe				
Relationship				
Certain				
Probably, Likely				
Possible				
Probably not, Unlikely				
Definitely not				
Unassessable, Unclassifiable				
Subjects with ADRs				
95% Confidence Interval				
P-value [1]				
Subjects with SAEs				
95% Confidence Interval				
P-value [1]				
Subjects with Serious ADRs				
Exact 95% Confidence Interval				
P-value [1]				
Subjects with TEAEs Leading to Drug Discontinuation				
Exact 95% Confidence Interval				
P-value [1]				
Subjects with TEAEs Leading to Death				
Exact 95% Confidence Interval				
P-value [1]				

TEAEs = treatment-emergent adverse events, ADR = Adverse Drug Reaction, SAE = Serious Adverse Event.
[1] Testing for between-treatment groups (chi-square test (c) or Fisher's exact test (f)).

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 약물이상반응 : 67명(10.23%)에서 102건의 약물이상반응이 보고되었음. 시험군 28명(12.79%, 43건), 두타스테리드 단독군 14명(6.45%, 19건), 타다라필 단독군 25명(11.42%, 40건)에서 약물이상반응이 보고되었으며, 약물이상반응 발생률에 대해 군 간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음

- 영구 투여중단을 초래한 이상사례 : 6명(0.92%)에서 7건에서 영구 투여중단을 초래한 이상사례가 보고되었음
- 중대한 이상사례(SAE) : 23명(3.51%)에서 27건의 중대한 이상사례가 보고되었음. 시험군 12명(5.48%, 14건), 두타스테리드군 7명(3.23%, 9건), 타다라필군 4명(1.83%, 4건)으로 보고되었으며, 중대한 이상사례 발생률에 대해 군 간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음

Table 12.3.1 Incidence of SAEs by SOC and PT (Safety Set)

	DKF-313 (N=[redacted])	Dutasteride 0.5mg (N=[redacted])	Tadalafil 5mg (N=[redacted])	Total (N=[redacted])
Subjects with SAEs	[redacted]			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				
Hepatic cancer recurrent				
Gastric cancer				
Sinonasal papilloma				
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation				
Myocardial infarction				
Sinus node dysfunction				
Surgical and medical procedures				
Cataract operation				
Cholecystectomy				
Ear and labyrinth disorders				
Meniere's disease				
Vestibular disorder				
Gastrointestinal disorders				
Colitis				
Inguinal hernia				
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Neck pain				
Rotator cuff syndrome				
Renal and urinary disorders				
Bladder mass				
Chronic kidney disease				
Congenital, familial and genetic disorders				
Hypertrophic cardiomyopathy				
Eye disorders				
Cataract				
General disorders and administration site conditions				
Death				
Hepatobiliary disorders				
Cholecystitis				
Infections and infestations				
Liver abscess				
Injury, poisoning and procedural complications				
Periprosthetic fracture				
Metabolism and nutrition disorders				
Shock hypoglycaemic				
Nervous system disorders				
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy				
Vascular disorders				
Circulatory collapse				

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 사망 : 복합제 투여군 1명(0.46%)에서 1건 발생하였으며, 사망을 야기한 이상사례에 대해 연구책임자가 평가하였을 때, "이 약을 투여하였으나, 이상반응에 대해 보다 가능성이 있는 다른 원인이 있는 경우"로 판단하고, 관련성 적음(Probably not, Unlikely)으로 평가하였음
- 임상시험실적 검사 :베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화를 보인 시험대상자는 총 18명으로 시험군은 7명에서 8건, 두타스테리드 단독군 6명에서 14건, 타다라필 단독군은 5명에서 10건이 보고되었음. 병력(Diabetes mellitus)으로 인하여 일부 검사항목(Glucose, Protein)이 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화를 보인 시험대상자 6명을 제외한 나머지 시험대상자 모두 이상사례로 보고되었음
- 활력징후 : 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 변화량은 24주, 36주 및 48주 시점 수축기 혈압의 군간 차이가 통계적으로 유의하였으나 이완기 혈압, 맥박 및 체온은 군간 차이가 통계적으로 유의하지 않았으며, 신

장, 체중도 군간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다음

- 신체검사 : 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화를 보인 시험대상자는 총 11명으로 시험군이 6명, 두타스테리드 단독군이 2명, 타다라필 단독군이 3명이었으며, 해당 CS 소견 모두 이상사례로 보고되었음
- 심전도 : 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화를 보인 시험대상자는 두타스테리드 단독군에서 1명(0.52%)이었으며, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

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

- 양성 전립선 비대증 환자 655명을 대상으로 시험군(두타스테리드/타다라필 복합제)을 또는 각 단일제 48주 투여 시 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험 수행하였음. 주분석군인 FAS에서 시험군의 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량은 두타스테리드 또는 타다라필 단독투여군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음 (p-value<0.0001)

- 양성 전립선 비대증 환자 655명을 대상으로 시험군(두타스테리드/타다라필 복합제)을 또는 각 단일제 48주 투여 시 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험결과, 시험군에서 이상반응(TEAE) 발생율이 두타스테리드 또는 타다라필 단독투여군에 비해 높게 보고되었으나, 약물이상반응 발생율은 군 간 유의한 차이가 확인되지 않았음

[표 1] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	이 약 (N=219)	두타스테리드0.5mg (N=217)	타다라필5mg (N=219)
기관계 및 이상반응	N(%)	N(%)	N(%)
감염 및 기생충 감염			
COVID-19	12(5.48)	5(2.30)	7(3.20)
각종 신경계 장애			
두통	8(3.65)	3(1.38)	6(2.74)
어지러움	4(1.83)	3(1.38)	2(0.91)

근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	4(1.83)	1(0.46)	2(0.91)
관절통	3(1.37)	2(0.92)	0
각종 위장관 장애			
소화 불량	5(2.28)	0	5(2.28)
각종 심장 장애			
두근거림	2(0.91)	1(0.46)	4(1.83)
대사 및 영양 장애			
고지혈증	4(1.83)	1(0.46)	1(0.46)
피부 및 피하 조직 장애			
소양증	0	1(0.46)	3(1.37)

6.5.9. 유익성-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

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 두타스테리드 및 타다라필 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 약동학적 상호작용시험, 복합제의 생체이용률에 관한 시험 및 제3상 임상시험자료 등을 제출하였음
- 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 두타스테리드 및 타다라필 단독 또는 병용 투여시 타다라필 약동학 평가항목(Cmax, AUCt)은 두타스테리드 병용투여에 의해 영향을 받지 않았음. 두타스테리드의 약동학 평가항목(Cmax, AUCt)은 타다라필 병용투여 시 각각 [redacted]%, [redacted]% 증가하였으나, 임상적으로 유의한 상호작용으로 간주되지 않음
- 건강한 성인 남성 자원자 [redacted]명을 대상으로 시험약(두타스테리드/타다라필 0.5/5mg) 또는 각 단일제(두타스테리드 5mg 또는 타다라필 5mg) 병용투여 시 두타스테리드 및 타다라필의 AUClast, Cmax 기하 평균비의 90% 신뢰구간이 의약품 동등성 평가 기준인 0.8-1.25에 포함되어 복합제와 단일제 병용투여간 생물학적으로 동등하였음
- 양성 전립선 비대증 환자 655명을 대상으로 시험군(두타스테리드/타다라필 복합제)을 또는 각 단일제 48주 투여 시 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 3군병행, 48주, 3상 임상시험을 수행하였음. 주분석군인 FAS에서 시험군 및 두타스테리드 단독투여군의 일차 유효성 평가변수인 베이스

라인 대비 48주 후 국제 전립선 증상 점수 총점(Total IPSS) 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.49±0.37점, -4.40±0.37점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.09[95%CI -6.13, -4.05], p-value<0.0001). 또한 시험군 및 타다라필 단독투여군의 Total IPSS 변화량(LS mean±SE)은 각각 -9.53(±0.36)점, -4.24(±0.37)점이었으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(LS Mean Difference -5.29[95%CI -6.30, -4.27], p-value<0.0001). 보조분석군인 PPS군에서도 시험군은 Total IPSS 변화량에 대해 각 단일제 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p-value<0.0001). 시험군에서 이상반응(TEAE) 발생율이 두타스테리드 또는 타다라필 단독투여군에 비해 높게 보고되었으나, 약물이상반응 발생율은 군 간 유의한 차이가 확인되지 않았으며 시험군의 이상반응 프로파일은 각 단독투여군의 이상반응 프로파일, 개개 주성분의 알려진 안전성 정보 등과 일치하였음.

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국 허가 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아보다트연질캡슐0.5밀리그램(두타스테리드), 시알리스정5밀리그램(타다라필) 단일제 허가사항과 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	동국제약(주)	**허가일**	2025.01.23.
제품명	유레스코정0.5/5밀리그램 (두타스테리드/타다라필)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V3.0, 2024.12.20.
주성분 및 함량	1정 중 두타스테리드 0.5mg, 타다라필 5.0mg		
효능·효과	중등도~중증의 양성 전립선 비대증 증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 성적 이상사례 (약물 투여 중단 후에도 지속될 수 있는 성욕변화[감소], 발기불능, 사정 장애) · 유방 장애(비대 및 압통) · 심부전 · 우울한 기분 · 낮은 혈압 (저혈압/저혈압 효과 증가) · 두통 · 어지러움 · 근육통	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 계획: 시판후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 남성 유방암 · 고등급 전립선암 · 남자 태아의 외부 생식기 발달 저해 · 비동맥전방허혈성시신경증 (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION)	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 계획: 시판후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서

· 갑작스러운 청력 소실 · 오·남용		
3. 중요한 부족정보		
· 중증 간장애 환자에서의 사용 · 중증 신장애 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 계획: 시판후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서

* **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)**