<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011년 8월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	제이더블유중외제약(주)	② 문서번호	20110007851, 7838 (2011.1.25)
③ 제 품 명	제피드정100mg 제피드정200mg	④ 분류번호	259, 제조, 전문, 신약
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(195.195mg) 중 아바나필 (별규) 100mg 1정(390.39mg) 중 아바나필 (별규) 200mg		
⑥ 성 상	옅은 황백색 ~ 밝은 황색의 타원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	발기부전의 치료		
⑧ 신청용법·용량	성인남성에서 예상되는 성행위 약 30분 전에 권장용량 100mg 을 1일 1회 경구투여한다. 필요시 200mg을 투여할 수 있다. 최대 권장 투여회수는 1일 1회이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	발기부전 치료제 신약		
⑪ 약리작용기전	PDE5 저해제		
⑫ 국내외 사용현황	-		
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약		
⑭ 검토결과	시정적합		
<참고사항>			

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

[붙임] 시정사항

용법용량, 사용상 주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

용법용량

성인남성에서 예상되는 성행위 약 30분 전에 권장용량 100mg 을 1일 1회 경구투여한다. 최대 권장 투여회수는 1일 1회이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있다. 내약성과 유효성을 고려하여 필요시 200mg을 투여할 수 있다.

사용상주의사항

1. 경고

1) 성행위를 할 경우 심장에 대한 위험성이 있기 때문에 발기부전 치료를 시작하기 전에 환자의 심혈관상태를 충분히 확인해야 한다. 이 약을 포함한 발기부전 치료제는 심혈관계 기저질환 등으로 인하여 성행위가 권장되지 않는 환자에게는 일반적으로 사용하지 않는다.

2) 좌심실유출폐색 (예: 대동맥 협착증및 특발성 비후성 대동맥판 하부 협착증)이 있거나 혈압 자동조절능력이 심각하게 손상된 환자는 PDE5 저해제를 포함한 혈관확장제의 작용에 민감할 수 있다.

3) 이 약의 임상시험 도중 지속 발기증이나 4시간 이상 발기가 지속된 경우는 보고되지 않았으나, 동일 계열의 유사 약물에서 4시간 이상의 지속된 발기 및 지속 발기증 (6시간 이상의 통증을 수반한 발기)이 드물게 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우 즉시 의사의 도움을 받아야하며, 지속 발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경조직의 손상 및 발기력의 영구상실이 야기될 수 있다.

4) 이 약을 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후 모든 형태의 질산염 제제 또는 산화질소 (NO) 공여제 (니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드 등)를 복용하는 경우 혈압강하작용이 증강되어 과도하게 떨어질 수 있으므로 의사는 이 약을 처방하기 전에 환자가 질산염 제제 및 산화질소 공여제를 투여하지 않았는지 충분히 확인하여야 하며, 이 약 투여 중 및 투여 후 질산염 제제 및 산화질소 공여제를 투여하지 않도록 주의시킨다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자

2) 질산염 제제 또는 산화질소(NO) 공여제(니트로글리세린, 아밀나이트레이트, 질산이소소르비드 등)를 정기적으로 또는 간헐적으로 복용하고 있는 환자

3) 성행위가 권장되지 않는 남성(예, 불안정형 협심증 또는 중증 심부전 [NYHA III 또는 IV] 같은 중증 심혈관질환자)

4) 지난 6개월 이내 뇌졸중, 일시적 허혈성 발작, 심근경색증, 관상동맥 우회수술의 병력이 있는 환자

5) 저혈압(안정시 90/50mmHg 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압(안정시 170/100mmHg 초과), 조절되지 않는 부정맥 환자

6) 색소성 망막염을 포함하여 이미 알려진 유전적인 퇴행성 망막질환자

7) 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자

8) 다른 발기부전치료제를 복용중인 환자 (이 약과 다른 발기부전 치료제와의 병용투여에 대한 안전성·유효성은 연구된 바 없으므로 다른 발기부전치료제와의 병용투여하지 말 것)

9) 선천적인 QT 연장 환자 또는 QT 간격을 증가시키는 약물을 투여 받는 환자

10) 18세 이하의 환자

11) 중증의 간기능 장애(Child-Pugh grade C)

12) 중증의 신기능 장애환자 (크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)

13) CYP450 3A4 저해제 (케토코나졸, 리토나비어, 인디나빌 등)을 투여중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 해부학적으로 음경이 기형인 환자 (각형성, 음경해면체 섬유조직증식 또는 페로니병)

2) 지속발기증의 소인을 가질 수 있는 상태의 환자(겸상적혈구증, 다발성 골수증, 백혈병)

3) 증식성 당뇨병성 망막증환자

4) 출혈이상 또는 활동성 소화성궤양 환자

5) 조절되지 않는 당뇨병 환자에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

6) 알파차단제를 투여중인 환자(알파차단제와 병용투여시 일부 환자에서 혈압 강하작용이 증가 될 수 있다는 보고가 있다.)[6. 상호작용 항 참조]

4. 이상반응

1) 이 약은 한국인 366명의 환자를 대상으로 임상시험을 실시하였다. 이상반응은 일반적으로 일시적이었으며 그 정도도 대부분 경증이었다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 안면홍조와 두통이었다.

2) 다음은 임상시험에서 보고된 이상반응이다.

[5% 이상 10% 미만]

심혈관계: 안면홍조

신경계: 두통

[1% 이상 5% 미만]

심혈관계: 심계항진

신경계: 현기증

소화기계: 오심

[1% 미만]

전신계: 흉부불편, 흉통, 피로

신경계: 편두통

소화기계: 설사, 소화불량, 속쓰림, 오심

귀: 이명

간: 빌리루빈 증가

피부: 두드러기

눈: 눈 충혈, 결막염, 시각이상

3) 한국인 환자들에게 1일 1회 200mg까지 투여된 경험이 있으며, 이 경우 50mg, 100mg 및 200mg 투여군에서 보고된 이상반응은 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

4) 이 약의 임상시험에서는 보고되지 않았으나, 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 비동맥전방허혈성시신경증(Non"]arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)이 동일계열의 유사약물의 시판후 조사에서 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 반드시는 아니지만, 대부분의 환자들은 비동맥전방허혈성시신경증을 유발할 수 있는 해부학적 또는 혈관상의 위험인자를 가지고 있었다. : 낮은 유두함몰 비율(low cup/disc ratio), 50세 이상의 연령, 당뇨병, 고혈압, 관상동맥질환, 고지혈증, 흡연

이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여와 직접적인 연관이 있는지 또는 환자의 내재적인 혈관계 위험인자 또는 해부학적 결함에 의한 것인지 또는 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았다.

5) 동일계열 유사약물의 시판 후 조사에서 갑작스런 청력감퇴 또는 난청이 드물게 보고되었고 이는 이 약을 포함한 PDE5 저해제와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 일부 사례에서 질환상태와 다른 요인들이 청력과 관련된 이상반응과 연관이 있을 것이라는 보고가 있었으나, 대부분의 사례에서 이러한 연관성을 알 수 있는 의학적 추적조사 정보들이 확인되지 않았다. 이러한 이상반응이 이 약의 투여와 직접적인 연관이 있는지, 환자의 내재적인 난청 위험인자에 의한 것인지, 이들의 조합에 의한 것인지 또는 그 밖의 다른 인자에 의한 것인지는 밝혀지지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여 대상환자는 발기부전 및 잠재위험을 진단하기 위해 기왕력를 조사하고 검사를 행하여야 한다. 이 약의 사용은 이러한 객관적인 진단을 근거로 임상치료가 필요한 환자로 제한하여야 한다.

2) 성행위는 심장의 위험을 수반하기 때문에 치료를 시작하기 전에 심혈관계 상태에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 나타내므로 질산염 제제 또는 산화질소 공여제의 혈압강하작용을 증강시킬 수 있다.

3) 간대사 효소인 CYP450 3A4 저해제와 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있다.

4) 자몽쥬스와 이 약을 함께 복용하는 경우, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있다

5) 최근 6개월 이내에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색을 경험한 환자는 투여하지 말아야 하며 그 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 기왕력이 있는 환자에게 투여할 경우 심혈관계질환의 유무 등을 충분히 확인하여야 한다.

6) 이 약은 최음제나 정력증강제가 아니므로 발기부전환자의 치료목적 이외에는 사용할 수 없다.

7) 척수손상 또는 다른 중추신경계 질환자, 근치적 전립선 적출술 또는 근치적 골반수술을 받은 환자, 성적 욕망이 낮은 환자, 항암화학요법을 받는 환자나 항응고제를 복용하고 있는 환자를 대상으로 이 약을 투여한 연구는 없다.

8) 임상시험에서 이 약 투여로 어지러움이 보고되었으므로 운전이나 기계조작 시 주의하여야 한다.

9) 환자의 눈(한쪽 또는 양쪽 눈)에 갑작스런 시력 상실이 발생하는 경우, 의사는 이 약을 포함한 PDE5 저해제의 사용을 중지할 것을 환자에게 권고하고 의학적인 주의를 기울여야 한다. 이러한 증상은 영구적인 시력 상실을 포함한 시력 감퇴의 원인이 될 수 있는 비동맥전방허혈성시신경증(Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)의 징후가 될 수 있으며, 이는 동일계열의 유사약물의 시판 후 조사에서 드물게 보고되었고 PDE5 저해제의 투여와 잠정적인 상관성이 있는 것으로 나타났다. 이러한 유해사례가 PDE5 저해제의 투여 또는 다른 인자들과 직접적인 연관이 있는지는 밝혀지지 않았다. 의사는 한쪽 눈에 비동맥전방허혈성시신경증을 이미 경험한 환자에게 PDE5 저해제와 같은 혈관 확장제의 투여시 그 위험성이 증가할 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

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

6. 상호작용

1) 시험관내 연구에서 이 약의 대사는 주로 CYP450 3A4에 의해 매개된다. 따라서, CYP450 3A4 저해제는 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 사람에서 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어, 인디나빌, 시메티딘, 에리스로마이신, 자몽쥬스 등은 대표적 CYP450 3A4 저해제이다.

2) 건강한 성인을 대상으로 한 체내연구에서 케토코나졸(1일 400mg, 5일)과 이 약 50mg을 병용투여했을 때, 이 약의 AUC를 14배, Cmax를 3배 증가시켰다.

3) 건강한 성인을 대상으로 한 체내연구에서 에리스로마이신(1일 1000mg, 5일)과 이 약 200mg을 병용투여했을 때, 이 약의 AUC를 3배, Cmax를 2배 증가시켰다.

4) 건강한 성인을 대상으로 한 체내연구에서 리토나비어(1일 600~1200mg, 7일)와 이 약 50mg을 병용투여했을 때, 이 약의 AUC를 13배, Cmax를 2배 증가시켰다.

5) CYP450 3A4 대사 유도제인 덱사메타손, 리팜피신, 일부 항전간제(페니토인, 페노바비탈, 카바마제핀)등은 이 약의 대사를 촉진시켜 병용 투여 시 이 약의 혈장 농도의 감소를 예측할 수 있다.

6) 건강한 성인을 대상으로 이 약 200mg을 CYP2C19 기질인 오메프라졸, CYP2C8 기질인 로지글리타존, CYP2D6 기질인 데시프라민과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 변화는 관찰되지 않았다.

7) 건강한 성인을 대상으로 이 약 200mg과 95%v/v 알코올을 체중 kg당 0.5g을 병용투여했을 때, 임상적으로 의미있는 혈압 및 심장박동수에 대한 변화는 보고되지 않았으나, 이 약과 알코올은 모두 경미한 혈관 확장작용이 있어 병용투여시 혈압 강하작용이 증강될 수 있으므로, 의사는 많은 양의 알코올과 이 약의 병용투여시, 심박수 증가, 혈압 감소, 어지럼증, 두통 등 기립성 증후 및 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

8) 이 약과 알파차단제는 동등한 혈관확장효과를 나타내므로, 혈압의 감소 가능성에 관해서 환자들에게 적절한 임상적인 권고를 하여야 한다. 이 약을 포함한 PDE5 저해제를 알파차단제와 병용투여 시 일부 환자에서 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 두 가지 약물의 병용투여는 알파차단제치료를 받거나 PDE5 저해제 치료를 받는 환자의 상태가 안정적인 경우에 각각의 최소 권장용량으로 시작하여야 한다.

① 건강한 성인을 대상으로 알파 차단제인 독사조신(1일, 8mg)을 아바나필 200mg과 병용하였을 때, 기립시 수축기혈압에 대한 기저치로부터의 최대 감소 변화는 위약군과 차이가 없었으나, 기립시 이완기 혈압, 누운 상태에서의 수축기 혈압 및 이완기 혈압에 대한 최대 감소 변화 및 기립시의 심장박동수의 최대 증가 변화는 위약군과 유의한 차이가 있었다.

② 건강한 성인을 대상으로 알파 차단제인 탐스로신(1일, 0.4mg)과 아바나필 200mg을 병용투여했을 때, 기립시 수축기 혈압에 대한 기저치로부터의 최대 감소 변화는 위약군과 차이가 없었지만, 누운 상태에서의 이완기 혈압에 대한 기저치로부터의 최대 감소 변화 및 심장박동수의 최대 증가변화에 있어서 위약군과 유의한 차이가 있었다.

7. 임부·수유부 및 소아에 대한 투여

1) 이 약은 신생아, 소아 또는 여성에게 사용할 수 없다.

2) 기관형성기간 중 랫트에 1000mg/kg/day를 투여시 태자의 체중 감소가 나타났으며, 토끼에 1000mg/kg/day 투여시 유산율이 증가하였다. 랫트의 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 300mg/kg/day를 투여시 차산자의 체중 감소가 나타났으며, 600mg/kg/day 투여시 모체의 체중 및 사료섭취량 감소가 나타났다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 70세 이상의 노인 환자에 대한 임상경험이 없으므로 70세 이상의 노인 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

2) 고령자에서 이 약의 약물동태가 연구되지 않았으나, 일반적으로 고령자에서는 약물의 청소율이 감소하므로 혈장농도가 높아져서 이상반응 발현율이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

건강한 자원자를 대상으로 한 단회투여시험에서 최대 1일 1회 800mg까지 투여하였으나 중대한 이상반응이 관찰되지 않았다. 이상반응(두통, 안면홍조 등)은 용량이 증가함에 따라 그 빈도가 증가하지 않았으며, 대부분 경증이었고, 치료 없이 자발적으로 해소되었다. 과량투여시 통상 대증요법을 시행하여야 한다. 이 약은 혈장단백결합율이 높고 약물 투여량의 대부분이 뇨로 배설되지 않으므로 신장투석으로 청소치를 증가시킬 수 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 눈에 뜨이지 않고, 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장상태로 보관할 것

11. 기타

1) 개에 대한 9개월 및 랫트에 대한 6개월 반복투여독성시험결과, 무해용량(NOAEL)은 각각 30mg/kg/day 및 100mg/kg/day로 나타났다

2) 유전독성시험결과, 이 약은 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 마우스 소핵시험에서 음성으로 나타났다.

3) 마우스와 랫트를 대상으로 2년간 발암성시험을 실시한 결과, 발암성을 나타내지 않았다.

4) Thorough ECG 임상시험 결과, 이 약 투여가 AV 전도 또는 심장 재분극에 영향을 미치지 않는다.

5)1000mg/kg/day를 투여한 수컷 랫트에서 정자 운동력 감소 및 비정상적 정자의 증가가 관찰되었으며, 이는 인체 적용 용량 (200mg) 노출도 대비 3.4-5.6배 높은 용량에 해당한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제2조제7호 [별표1] 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2														3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							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	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유	-																																		

○ 제출자료 목록

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

2) 불순물

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 아바나필은 PDE5 저해제로서, 국내 임상시험을 수행하여 신약 허가 신청하였음. 용법용량, 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발 경위

- 발기부전 질환에 있어 음경 혈류량 증가를 유도하는 PDE5 저해제를 개발하고자 함.
- 외국 허가 현황 없음.

1.2 약리작용기전

- Phosphodiesterase type5 저해제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 36개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

1) 마우스에서 1790에 대한 단회 경구투여 독성시험
2) 마우스에서 1790에 대한 단회 정맥투여 독성시험
3) 랫드에서 1790에 대한 단회 경구투여 독성시험
4) 랫드에서 1790에 대한 단회 정맥투여 독성시험
5) 개에서 1790에 대한 단회 경구투여 독성시험
6) 랫드에서 1790에 대한 단회 경구투여 약물독성동태시험
7) 개에서 단회 경구투여 약물독성동태시험

나. 반복투여독성시험자료

1) 마우스에서 TA-1790에 대한 13주 반복경구위관투여 예비발암성 및 독성동태시험
2) 마우스에서 TA-1790에 대한 2가지 formulation의 약물동태 비교시험
3) 랫드에서 1790에 대한 2주 경구 반복투여 독성시험
4) 수컷랫드에서 TA-1790에 대한 28 일간 경구 반복투여 독성 및 1 주간 회복시험
5) 랫드에서 TA-1790에 대한 26주간 경구 반복투여 및 13주차에 중간 희생, 4 주간의 회복기를 거친 장기 독성 및 독성 동태 연구
6) 랫드에서 TA-1790에 대한 2가지 formulation의 약물동태 비교시험

7) 개에서 TA-1790에 대한 2 주간 반복 경구투여 독성시험

8) 수컷개에게 TA-1790에 대한 9달간 장기 반복 경구투여하고 4 주간의 회복기를 거친 후 독성연구

다. 유전독성시험자료

1) 박테리아에서 TA-1790 의 복귀돌연변이 시험

2) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험

3) 배양세포에서 TA-1790 의 염색체 이상 시험

4) In vitro 포유류 염색체 이상 시험

5) 포유류 적혈구 소핵시험

6) In vivo 에서 포유류 간세포를 이용한 비예정 DNA 합성시험

라. 생식발생독성시험자료

1) 랫드에서 수태능 및 초기배발생시험

2) 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험

3) 토끼를 대상으로 한 배태자 발생시험의 용량설정시험

4) 토끼를 대상으로 한 배태자 발생시험

5) 랫드에서 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

마. 발암성시험자료

1) 마우스에서 2 년간 반복 경구 투여 발암성 시험

2) 랫드에서 2 년간 반복 경구 투여 발암성 시험

바. 기타독성시험자료

1) TA-1790 불순물(I-C)의 박테리아 복귀돌연변이 시험

2) TA-1790 불순물(I-C)의 염색체 이상 시험

3) TA-1790 를 경구투여시, pigmented 랫드의 안구 및 피부에 주는 영향을 확인하기 위한 단회 투여 광독성 시험

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

1) 11 개의 PDE isozyme 에 대한 TA-1790(아바나필), 실데나필, 바데나필, 타다라필의 저해효과

2) 분리한 토끼의 해면체에 있어서 전기장 자극에 의해 유도된 이완에 대한 TA-1790(PDE5 저해제)의 효과

3) 개의 심장으로부터 분리한 PDE3 와 개의 폐로부터 분리한 PDE4 및 5 에 대한 TA-1790(PDE5 저해제)의 저해 효과

4) 인간 혈소판으로부터 분리한 PDE5 에 대한 TA-1790 과 실데나필의 저해효과

5) 마취한 토끼의 음경 팽창에 대한 정맥투여한 TA-1790 의 증강효과

6) 마취한 개의 음경 팽창에 대한 TA-1790 정맥 투여 효과

7) 마취한 개의 음경 팽창에 대한 TA-1790 십이지장내 투여 효과

8) 마취한 원숭이의 음경 팽창에 대한 TA-1790 증강효과

9) 랫드의 적출 대동맥에서 TA-1790 의 혈관확장 작용

10) 내피를 제거한 K+ 탈분극된 랫드의 적출 대동맥에서 Ca2+로 유도된 수축에 대한 TA-1790 과 실데나필의 영향

11) 적출한 랫드 정관에서 아데노신 반응에 대한 TA-1790, 실데나필의 영향

12) 마취한 open-chest 개에 TA-1790 을 정맥 내 지속투여했을 때 심혈행동태(혈류역학)에 대한 효과

13) 마취한 개에 TA-1790 을 정맥 내 지속투여했을 때 심혈행동태(혈류역학)에 대한 효과

14) 마취한 개를 대상으로 30Hz 불빛 깜빡임에 의해 유도된 망막전위도(ERG)에 대한 TA-1790 의 십이지장내 투여 효과

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

1) 마우스의 일반 활동 및 행동에 미치는 TA-1790 단회 경구 투여의 영향(14 일 관찰)

2) 마우스의 자발운동량에 미치는 TA-1790 의 영향

3) 마우스의 펜토바르비탈로 유도된 수면에 미치는 TA-1790 의 영향

4) 마우스에서 최대 전기 쇼크로 유도된 경련에 미치는 TA-1790 의 영향

5) 마우스에서 pentylenetetrazol 로 유도된 경련에 대한 TA-1790 의 영향

6) 역치하 전기쇼크를 받은 마우스에서 TA-1790 의 proconvulsant 작용

7) pentylenetetrazol의 역치하 용량을 투여한 마우스에서 TA-1790 의 proconvulsant 작용

8) 마우스에서 아세트산 유도 writhing 에 대한 TA-1790 의 진통효과

9) 랫드에 대한 TA-1790 의 안전성 약리시험: 중추신경계에 대한 영향

10) 랫드의 체온에 미치는 TA-1790 의 영향

11) 내피를 제거한 랫드의 가슴 대동맥에서 TA-1790 의 혈관이완 작용

12) 분리한 기니픽 심실근의 action potential 에 미치는 TA-1790 의 영향

13) 개에 대한 TA-1790 의 안전성 약리시험: 심혈관계 및 호흡계에 대한 영향

14) 생리식염수 부하 랫드에서 뇨량과 전해질 배설에 미치는 TA-1790 의 영향

15) 마우스에서 위 배출에 대한 TA-1790 의 영향

16) 마우스에서 소장에 미치는 TA-1790 의 영향

17) 랫드의 위산분비에 미치는 TA-1790 영향

18) 분리한 기니픽 회장의 효능제 유도 수축에 미치는 TA-1790 의 영향

19) 분리한 토끼 회장의 자발적 수축에 미치는 TA-1790 의 영향

20) 혈액 응고 및 섬유소용해: 랫드에서 혈액 응고 및 섬유소 용해에 미치는TA-1790 의 영향

21) 분리한 토끼 망막의 electoretinogram(망막전위도)에 대한 TA-1790, 실데나필, E4021 의 영향

22) 개에 대한 TA-1790 의 안전성 약리시험: 시각

23) Nitric oxide synthase 활성 및 방사 리간드 결합 시험에 미치는 TA-1790 의 영향

24) 사람 혈소판에서 혈소판 응집에 대한 TA-1790 의 영향

25) 마취한 개에서 니트로글리세린(NTG)으로 유도한 저혈압에 대한 십이지장으로 투여한 TA-1790의 영향

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 랫드에 ^{14}C-TA-1790 의 위장관으로부터의 흡수 부위
- 랫드에 ^{14}C-TA-1790 을 경구 투여 후, 혈장의 방사능 대사체 연구
- 수컷 랫드에 ^{14}C-TA-1790 을 경구 및 정맥 투여 후, 방사능 혈장 농도
- 랫드에 TA-1790 을 경구 및 정맥 투여 후, 미변화체 TA-1790 의 혈장 농도
- 개에 경구 및 정맥 투여 후, ^{14}C-TA-1790 의 흡수 및 배설
- 수컷 개에게 단회 경구 및 정맥 투여 후 미변화체 TA-1790 의 혈장 농도의 동태
- 원숭이에 경구 및 정맥 투여 후, ^{14}C-TA-1790 의 흡수와 배설
- in vitro 에서 혈장 단백질에 대한 ^{14}C-TA-1790 의 결합
- 수컷 albino 랫드에게 ^{14}C-TA-1790 을 경구 및 정맥 투여한 후 정량적 전신 autoradioluminography 에 의한 조직 분포
- 수컷 pigmented 랫드에게 ^{14}C-TA-1790 을 경구 및 정맥 투여한 후 정량적 전신 autoradioluminography 에 의한 조직 분포
- 수컷 pigmented 랫드에게 ^{14}C-TA-1790 및 실데나필을 정맥 투여한 후 안구 내 시간에 따른 농도
- 수컷 랫드, 개, 인간 간의 마이크로좀에서 종 간 차이에 따른 TA-1790 의 대사적 안정성
- 간 마이크로좀과 hepatocyte 에 의해 생산되는 TA-1790 의 대사체 확인
- cDNA-expressed human cP450 isoform 이용하여 인간의 간 마이크로좀에서 TA-1790 의 대사에 관여된 cP450 isoforms 의 추론
- immunoinhibition study 을 이용하여 인간의 간 마이크로좀에서 TA-1790 의 대사에 관여된 cP450 isoforms 의 추론
- 대사적 약물 상호작용 예측과 인간 cP450 에 대한 TA-1790 의 실험실내 억제 효과
- 랫드에서 ^{14}C-TA-1790 을 경구 및 정맥 투여 후, 뇨, 변, 호기를 통한 방사능 누적 배설
- 랫드에서 ^{14}C-TA-1790 을 경구 및 정맥 투여 후, 담즙내 방사능 배설율
- 랫드에서 ^{14}C-TA-1790 의 장간순환

6. 임상시험에 관한 자료

- **신청 효능・효과** : 발기부전의 치료
- **신청 용법・용량** : 성인남성에서 예상되는 성행위 약 30분 전에 권장용량 100mg 을 1일 1회 경구 투여한다. 필요시 200mg을 투여할 수 있다. 최대 권장 투여회수는 1일 1회이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 국내 임상시험 총 3건, 1상 임상자료 1건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료1건.

시험번호	디자인	선정기준	피 험 자 수	군 (N)	용법용량 (mg/회)
CWP-AVA-101	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	- 건강한 남성 지원자	32명	50mg 8명 (상응 위약 2명) 100mg 8명 (상응 위약 2명) 200mg 8명 (상응 위약 2명)	7일간 1일1회 반복 투여
CWP-AVA-201	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	-발기부전 환자	160명	50mg 필요시 1일1회 100mg 필요시 1일1회 200mg 필요시 1일1회 위약 각 군당 40명	필요시 1일1회, 8주
CWP-AVA-301	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	-발기부전 환자	207명	100mg 필요시 1일1회 70명 200mg 필요시 1일1회 69명 위약 68명	필요시 1일1회, 12주

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과에 근거하여, 적절한 용법용량에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.

1) 용법용량 : 성인남성에서 예상되는 성행위 약 30분 전에 권장용량 100mg 을 1일 1회 경구투여한다. 최대 권장 투여회수는 1일 1회이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있다. 내약성과 유효성을 고려하여 필요시 200mg을 투여할 수 있다.

2) 사용상 주의사항 : 투여금기, 신중투여, 상호작용, 임부 투여, 기타 등 시정함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국 허가 현황 없음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<별지2>

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	제이더블유중외제약(주)	제품명	제피드정 100mg(아바나필) 제피드정 200mg(아바나필)
성분명	아바나필	제 형	나정
구분	■ 수입 □ 제조	분류번호	259

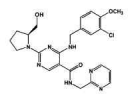
신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가							나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
신약																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
(S)-4-(3-Chloro-4-methoxybenzylamino)-2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)-N-pyrimidin-2-ylmethyl-5-pyrimidinecarboxyamide	Avanafil	$C_{23}H_{26}ClN_7O_3$	

주성분 시험항목

■ 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

제제 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험

종합 검토의견

적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등. 끝.