신약 허가보고서

<table>
<tr><td>접수일자</td><td>2013.9.16.</td><td>접수번호</td><td>20130153464, 20130153538, 20130153548, 20130153547</td></tr>
<tr><td>신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약</td></tr>
<tr><td>신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국룬드벡(주)</td></tr>
<tr><td>제 품 명</td><td colspan="3">브린텔릭스정5, 10, 15, 20밀리그램(보티옥세틴브롬화수소산염)</td></tr>
<tr><td>주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">보티옥세틴브롬화수소산염(수4496-3-ND, 수4496-4-ND)</td></tr>
<tr><td>제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입 품목</td></tr>
<tr><td>제형/함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th rowspan="2">배합목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th colspan="4">1정(154.5mg)</th><th rowspan="2">단 위</th></tr>
<tr><th>5mg</th><th>10mg</th><th>15mg</th><th>20mg</th></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분</td><td>보티옥세틴브롬화수소산염</td><td>6.355</td><td>12.71</td><td>19.065</td><td>25.42</td><td rowspan="2">mg</td></tr>
<tr><td>보티옥세틴으로서</td><td>5</td><td>10</td><td>15</td><td>20</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="2">주요우울장애의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="2">이 약의 초기용량 및 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량하거나, 최소 5mg까지 감량할 수 있다. 우울증상이 해결된 후에도 항우울 반응을 확실히 하기 위해 최소 6개월간의 치료가 권장된다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

1) 투여중단
이 약은 점진적으로 용량을 감량할 필요 없이 즉시 중단할 수 있다.
2) 고령자에 대한 투여
고령자에서 안전성 및 유효성이 확립되었다. 단순하게 나이에 기반한 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 노인 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.
3) 신장애 환자
신장애 또는 말기 신질환 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중증신부전 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.
4) 간장애 환자
경미하거나 중등도의 간장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 시험이 실시되지 않았으므로 이러한 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.</td></tr>
</table>

		5) 사이토크롬 P450 저해제 (Cytochrome P450 inhibitors) 강력한 사이토크롬 P450 저해제 (예; 부프로피온, 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴)을 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 낮추는 것을 고려할 수 있다. 6) 사이토크롬 P450 유도제 (Cytochrome P450 inducers) 광범위한 사이토크롬 P450 유도제 (예, 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인)를 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 조절하는 것을 고려할 수 있다. 7) 소아에 대한 투여 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.		
최종 허가 사항	허가일자	2014.8.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 FDA(2013.9.30.), EMA(2013.12.18.) 허가		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 김영주, 명경민
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 안미령, 최기환
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	권용남, 홍성제, 우선욱, 김상봉

* 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

주요우울장애의 치료

○ 용법·용량

1. 성인

이 약의 초기용량 및 권장용량은 1일 1회 10mg이다.
환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량하거나, 최소 5mg까지 감량할 수 있다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다

1) 유지투여
우울증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월간의 약물치료가 권장된다.

2) 투여중단
이 약은 점진적으로 용량을 감량할 필요 없이 즉시 중단할 수 있다.

2. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서는 1일 1회 5mg을 초기용량으로 하고, 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의깊게 치료한다.

3. 사이토크롬 P450 저해제 및 유도제와의 투여

1) 사이토크롬 P450 저해제 (Cytochrome P450 inhibitors)
강력한 사이토크롬 P450 저해제 예; 부프로피온, 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴 등)을 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다(6. 상호작용항 참조).

2) 사이토크롬 P450 유도제 (Cytochrome P450 inducers)
광범위한 사이토크롬 P450 유도제(예, 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 등)를 병용투여하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 조절할 수 있다(6. 상호작용항 참조).

4. 모노아민산화효소 저해제(MAOI)와의 투여

1) 정신질환 치료를 하기 위한 MAO 저해제 전환 관련

정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 이 약으로 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO 저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다.

2) 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제

리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적 시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 이 약의 투여여부를 고려해야 한다.

이미 동 제제를 투여받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.

비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살성향 및 항우울제

주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자에 대해 적절한 모니터링을 실시하여야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보

호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 세로토닌 증후군

이 약에 의해 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군이 발생할 수 있다.

다른 세로토닌성 약물(트립탄, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론 및 성요한풀(St. John's Wort) 포함), 세로토닌 대사를 저해하는 약물(특히, 정신계 질환 치료 또는 리네졸리드, 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 그 외의 약물을 포함한 MAO 억제제 포함), 항정신병약, 기타 도파민 억제제를 병용 투여할 때 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군의 위험성이 증가된다. 세로토닌 증후군이나 신경이완제 악성 증후군의 징후 및 증상의 발현에 대해 환자들을 모니터링 하여야 한다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 현기증, 발한, 홍조, 고열), 신경근 증상(예: 떨림, 경축, 간대성근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 이러한 증상이 발생하면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 대증요법을 시작해야 한다.

이 약을 정신계 질환 치료 목적의 MAO 억제제와 병용 투여해서는 안된다. 또한 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 받고 있는 환자들에게 이 약의 투여를 시작해서는 안된다. 메틸렌블루의 투여 경로가 제공된 모든 보고는 1~8 mg/kg 용량 범위에서의 정맥주사에 관한 것이었으며, 메틸렌블루의 다른 투여 경로(가령, 경구용 정제나 국소용 주사제)나 더 낮은 용량 투여에 관한 보고는 없었다. 이 약을 복용 중인 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 시작해야 할 상황이 있을 수 있다. 이런 경우에는 MAO 억제제 치료를 시작하기 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약과 트립탄, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 성요한풀(St. John's Wort)를 포함한 기타 세로토닌성 약물과의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 개시 및 용량 증가시에 세로토닌 증후군에 대한 위험이 증가될 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

만약 위의 증상이 나타나면 즉시 이 약과 세로토닌성 약물과의 병용 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자

2) MAO 저해제를 복용하고 있거나, 투여 중단후 14일이 지나지 않은 환자(세로토닌

증후군의 위험이 증가될 수 있다. '1. 경고' 및 '6. 상호작용' 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 발작의 병력이 있거나 불안정한 간질이 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
2) 조증, 경조증 또는 양극성장애 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
3) 중증 신장애 환자(자료가 제한적임)
4) 중증 간장애 환자(연구가 실시되지 않았음)
5) 출혈경향이 있는 환자, 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 투여받고 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참고)
6) 고령자, 간경화가 있거나 저나트륨혈증을 야기할 수 있는 약물을 투여 중인 환자 (저나트륨혈증의 위험이 있음)

4. 이상반응

가장 흔한 이상반응은 구역이었다. 이상반응은 대개 경미하거나 중등도 이었고, 이 약 투여 시작 후 처음 2주 내에 발생하였다. 이상반응은 보통 일시적이었으며, 일반적으로 치료 중단을 유발하지 않았다. 구역과 같은 위장 장애는 남성보다 여성에서 흔히 발생하였다.

이상반응은 다음의 발현 빈도별로 정리하였다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1000 에서 <1/100), 드묾(≥1/10000 에서 <1/1000), 매우 드묾(<1/10000), 또는 알려지지 않음(주어진 자료에서 측정 불가능).

기관계 분류	빈도	이상반응
대사 및 영양장애	흔함	식욕감소
정신계 장애	흔함	비정상꿈
	흔하지 않음	이갈이
신경계 장애	흔함	어지러움
혈관계 장애	흔하지 않음	홍조
위장관 장애	매우 흔함	구역
	흔함	설사, 변비, 구토
피부, 피하조직 장애	흔함	전신성 가려움
	흔하지 않음	야간발한

임상시험에서 성기능장애가 아리조나 성경험 척도(Arizona Sexual Experience Scale; ASEX)로 조사되었다. 이 약 5~15mg 투여군에서는 위약과 차이가 나타나지 않았으나, 20mg 투여군에서는 이 약의 투여로 인한 성기능장애가 증가하였다.

역학연구에서 유사한 약리기전을 갖는 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 삼환계 항우울제 등)를 복용한 50세 이상의 환자에서 골절위험이 증가하는 것이 나타났다. 이에 대한 작용기전이 알려지지 않았으므로, 이 약과의 관련성도 확인되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 발작

발작은 항우울제에 의한 잠재적인 위험이다. 따라서, 발작의 병력이 있거나 불안정형 간질 환자에서는 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여 후 발작이 처음으로 나타난 환자 또는 발작 횟수가 증가한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 조증/경조증

이 약은 조증/경조증의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 하며, 조증 상태로 활성화된 환자의 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 출혈

세로토닌성 작용이 있는 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제; SSRIs, 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제; SNRIs) 사용 시 반상출혈, 자반병과 같은 출혈 이상, 위장관 또는 부인과 출혈과 같은 출혈 증상이 드물게 보고되었다. 항응고제 및/또는 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(예, 비정형 항정신병약물, 페노티아진계, 대부분의 삼환계 항우울제, 비스테로이드계 소염제(NSAIDs), 아스피린(아세틸살리실산; ASA)을 투여 중인 환자나 출혈 경향이나 출혈 장애가 알려진 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

4) 저나트륨혈증

세로토닌성 작용이 있는 항우울제(SSRIs, SNRIs)의 사용시 항이뇨호르몬 분비 이상증후군(SIADH)으로 인한 저나트륨혈증이 드물게 보고되었다. 노인, 간경변증 환자 또는 저나트륨혈증을 유발하는 것으로 알려진 약물을 병용투여 중인 환자 등과 같은 위험군 환자의 경우 주의해야 한다.

저나트륨혈증 증상을 보이는 환자에서는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5) 운전 및 기계 조작능에 대한 영향

건강한 피험자에서 이 약을 1일 10mg 단회 및 반복 투여 시 운전 및 기계 조작능, 인지 기능, 기타 정신동작 기능 등에 대한 영향이 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

그러나 운전이나 위험한 기계 조작 시 주의해야 한다.

6. 상호작용

이 약은 주로 간에서 산화 및 글루쿠론산 포합 (glucuronic acid conjugation)을 통해 광범위하게 대사된다. *In vitro* 시험에서, cytochrome P450 동종효소 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6이 이 약의 대사에 관여한다.

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 잠재적인 영향

(1) MAO 저해제

세로토닌 증후군 발생 위험 때문에, 이 약과 MAO 저해제는 병용투여하지 않는다. MAO 저해제의 투여 중단 후 최소 14일이 경과한 후에 이 약의 투여를 시작해야 하며, MAO 저해제의 투여를 시작하기 최소 14일 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(2) 세로토닌성 약물

세로토닌성 작용이 있는 의약품(예, 트라마돌, 수마트립탄, 기타 트립탄계)과 이 약을 병용 투여하는 경우 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다.

(3) St. John's Wort(성요한의 풀)

세로토닌성 작용이 있는 항우울제와 성요한풀(St. John's Wort(Hypericum perforatum))을 함유한 생약제제를 병용 투여하는 경우, 세로토닌 증후군을 포함하는 이상반응의 발생이 증가할 수 있다.

(4) 발작 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물

세로토닌성 작용이 있는 항우울제는 발작 역치를 낮출 수 있다. 발작의 역치를 낮출 가능성이 있는 다른 약물(예, 항우울제(삼환계, SSRIs, SNRIs), 신경이완제(페노치아진, 치오잔틴, 부티로페논), 메프로퀸, 부프로피온, 트라마돌)과 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.

(5) 전기 경련 요법(Electroconvulsive Therapy; ECT)

이 약과 전기 경련 요법의 병행 치료에 대한 임상 경험이 없으므로 주의해야 한다.

(6) 사이토크롬 P450 저해제:

① CYP2D6 저해제: 건강한 피험자에게 이 약 1일 1회 10mg과 부프로피온(강력한 CYP2D6 저해제; 1일 2회, 1회 150mg)을 14일 동안 병용 투여했을 때, 이 약에 대한 노출(AUC)이 2.3배 증가하였다. 이 약을 부프로피온에 추가하는 때보다 부프로피온을 이 약에 추가하는 병용투여의 경우에 이상반응 발생률이 더 높게 나타났다. 강력한 CYP2D6 저해제(예, 부프로피온, 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴)를 이 약에 추가하여 투여 하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량을 감소시킬 수 있다.

② CYP3A4, 2C9 저해제: 건강한 피험자에게 케토코나졸(CYP3A4/5 및 P-glycoprotein 저해제; 1일 1회, 400mg)을 6일간 투여 또는 플루코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 저해제; 1일 1회, 200mg)을 6일간 투여한 후 이 약을 병용 투여했을 때 이 약의 AUC가 각각 1.3배, 1.5배 증가하였다. 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

③ CYP2C19 저해제: 건강한 피험자에게 이 약을 반복투여하였을 때의 약동학에서 오메프라졸(CYP2C19 저해제) 40mg 단회투여로 인한 영향은 관찰되지 않았다.

④ CYP2D6의 느린 대사자(poor metabolizer; PM): 이 약과 CYP3A4, CYP2C9의 강한 억제제를 CYP2D6의 느린 대사자에게 병용투여하는 시험이 별도로 실시되지는 않았지만, 이러한 환자들에서는 이 약의 노출이 상기 기술한 것보다 크게 증가할 것으로 예상된다.

(7) 사이토크롬 P450 유도제

건강한 피험자에게 리팜피신(CYP 동종효소의 광범위한 유도제; 1일 600mg)을 10일간 투여한 후, 이 약 20mg을 단회투여하였을 때 이 약의 AUC가 72% 감소하였다. 광범위한 사이토크롬 P450 유도제(예, 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인)를 이 약에 추가하는 경우, 환자의 반응에 따라 이 약의 용량조절을 고려한다.

(8) 알코올

건강한 피험자에게 에탄올 0.6g/kg과 이 약 20mg 또는 40mg의 단회 병용투여시, 위약에 비해 이 약 또는 알코올의 약물동태학적 영향이나 인지 기능의 유의한 손상이 관찰되지 않았다. 하지만, 항우울제 투여기간 중 알코올 섭취는 바람직하지 않다.

(9) 아스피린

건강한 피험자에서 아스피린을 1일 150mg 반복투여가 이 약의 반복투여 약동학에 영향을 미치지 않았다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 잠재적인 영향

(1) 항응고제 및 항혈소판 약물: 건강한 피험자에게 안정 용량의 와파린과 이 약 반복 병용투여 시, INR, 프로트롬빈 또는 혈장 R-/S-와파린 수치에서 위약 대비 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 건강한 피험자에서 이 약 반복 투여 후 아세틸살리실산을 1일 150mg 병용 투여하였을 때, 위약에 비하여 혈소판 응집 또는 아세틸살리실산의 약동학에 대한 유의한 저해작용은 관찰되지 않았다. 그러나 다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로, 이 약과 경구용 항응고제 또는 항혈소판 약물을 병용투여 하는 경우, 약력학적 상호작용으로 인한 출혈 위험의 증가 가능성이 있으므로 주의해야 한다.

(2) 사이토크롬 P450의 기질

① In vitro 시험에서 이 약은 사이토크롬 P450 동종효소의 억제나 유도에 대한 유의한 잠재가능성을 나타내지 않았다.

② 건강한 피험자에게 이 약의 반복 투여 후 CYP450의 기질인 약물을 투여하였을 때, CYP2C19(오메프라졸, 디아제팜), CYP3A4/5(에치닐에스트라디올, 미다졸람), CYP2B6(부프로피온), CYP2C9(톨부타미드, S-와파린), CYP1A2(카페인), CYP2D6(덱스트로메토르판)에 대한 유의한 작용은 관찰되지 않았다.

③ 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약 반복투여 후 디아제팜 10mg을 단회 병용 투여하였을 때, 위약에 비해 유의한 인지기능 손상은 관찰되지 않았다. 이 약과 경구용 피임약(에치닐에스트라디올 30㎍/레보노르게스트렐 150㎍)을 반복 병용 투

여하였을 때, 성호르몬 수치는 위약에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다.

(3) 리튬, 트립토판: 리튬을 정상상태까지 노출시킨 건강한 피험자에게 이 약을 반복 병용투여시, 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 세로토닌성 작용이 있는 항우울제를 리튬 또는 트립토판과 병용 투여하는 경우 항우울제의 효과가 증가되었다는 보고가 있으므로 이들 약물과 병용 투여할 경우 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 사용한 자료는 제한적이다.

동물시험에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 태아 체중에 대한 영향 및 골형성 지연이 관찰되었다.

임신 후기에 세로토닌성 약물을 사용한 임부의 신생아에서 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다: 호흡곤란, 청색증, 무호흡, 발작, 체온 불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 과다반사, 떨림, 초조, 과민성, 기면증, 지속적인 울음, 졸림, 수면곤란. 이러한 증상은 과도한 세로토닌성 작용 또는 금단 작용으로 인한 것일 수 있다. 대부분의 경우 이는 출산 직후 또는 24시간 내에 나타난다.

역학조사에서 임신 중에, 특히 임신 후기에 임부에게 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)를 투여하는 것은 신생아지속성폐동맥고혈압(PPHN)의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다. 이 약과 신생아지속성폐동맥고혈압(PPHN)의 상관관계에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 세로토닌의 농도를 증가시키는 이 약의 작용기전을 고려할 때 위험성을 배제할 수 없다.

임부의 경우에는 임상적 유의성이 태아에 대한 위험성을 상위하는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

2) 수유부

동물시험 자료에서 이 약과 이 약의 대사체가 모유로 이행되었다. 이 약은 사람에서도 모유로 이행될 수 있으므로 수유를 받는 유아에서의 위험성을 배제할 수 없다.

영유아에서 수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 투여 중단을 결정해야 한다.

3) 수태능

수컷 및 암컷 랫트의 수태능 시험에서 이 약은 수태능, 정자의 질 또는 교미기능에 영향을 미치지 않았다.

유사계열의 항우울제(SSRI)가 가역적으로 정자의 질에 영향을 주었다는 사례보고가 있으나, 현재까지 사람의 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로, 소아에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(1. 경고항 참조).

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 안전성 및 유효성 자료는 제한적이다. 따라서 65세 이상의 고령자에서 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의해야 하고, 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

10. 신장애 및 간장애 환자

1) 신장애 환자

중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 간장애 환자

중증 간장애 환자에서는 시험이 실시되지 않았으므로, 이러한 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다.

이 약 40~75mg을 투여한 피험자에서 다음 이상반응의 악화를 유발하였다: 구역, 체위성 어지러움, 설사, 복부 불편감, 전신성 가려움, 졸림, 홍조.

과량투여시의 처치는 임상증상 치료와 함께 적절한 모니터링을 실시한다. 특별한 환경에서의 의학적 추적이 권장된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

1) 작용기전

보티옥세틴의 작용기전은 세로토닌(5-HT) 수용체 활성의 직접적인 조절과 세로토닌 수송체의 저해에 의한 것으로 여겨진다. 비임상 시험에서 보티옥세틴은 5-HT_3, 5-HT_7 및 5-HT_{1D} 수용체 길항제, 5-HT_{1B} 수용체 부분 효능제, 5-HT_{1A} 수용체 효능제, 그리고 세로토닌(5-HT) 수송체의 억제제로서 주로 세로토닌을 조절하지만 노르에피네프린, 도파민, 히스타민, 아세틸콜린, GABA, 글루타메이트 등 다양한 시스템에서 신경전달의

조절을 야기하였다. 이렇게 다양한 작용으로 인하여 보티옥세틴이 동물 시험에서 항우울, 불안완화 효과, 인지 기능 및 학습 개선, 기억력 향상 효과를 나타낸 것으로 보인다. 그러나 개별 작용과 약력학적 특성의 정확한 연관성은 아직 명확하지 않고, 동물 자료를 사람에 직접 외삽할 때는 주의가 필요하다.

용량에 따른 5-HT 수송체 점유율을 정량하기 위해 리간드를 사용한 2개의 PET 시험에서 솔기핵(raphe nuclei)에서의 평균 5-HT 수송체 점유율은 1일 5mg에서 50%, 1일 10mg에서 65%였고 20mg에서는 80%까지 증가되었다.

2) 임상적 유효성 및 안전성

보티옥세틴의 안전성과 유효성은 전체 6,700명 이상의 주요우울장애(MDD) 환자를 포함하는 임상 프로그램을 통해 연구되었고, 그 중 3,700명 이상이 12주 이하의 단기 임상시험에서 보티옥세틴에 노출되었다. 12개의 이중맹검, 위약 대조, 6/8주, 고정 용량 시험이 성인 및 고령자에서 주요우울장애에 대한 보티옥세틴의 단기 유효성을 연구하기 위하여 수행되었다. 보티옥세틴은 12개 중 9개 시험에서 MADRS(Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) 또는 HAM-D_{24}(Hamilton Depression Rating Scale) 총 점수의 개선을 보였고, 약물에 반응하였거나 관해된 사람의 비율, CGI-I(Clinical Global Impression-Global Improvement)의 향상으로 임상적 관련성을 뒷받침하였다.

보티옥세틴의 유효성은 용량 증가에 따라 증가하였다. 또한 보티옥세틴은 1일 5-20mg범위에서 넓은 범위의 우울 증상에 대하여 효과를 나타내었다.

주요우울장애 환자에 대한 12주, 이중눈가림, 가변용량, 활성 대조 시험에서 아고멜라틴 1일 25 또는 50mg 대비 보티옥세틴 1일 10 또는 20mg의 유효성이 입증되었다. 보티옥세틴은 MADRS 총 점수의 개선에서 아고멜라틴보다 통계적으로 유의하게 우월하였고, 약물에 반응하였거나 관해된 사람의 비율, CGI-I의 향상으로 임상적 관련성을 뒷받침하였다.

(1) 유지

항우울효과가 유지됨이 재발-방지 시험을 통해 입증되었다. 초기 12주 공개 라벨 치료 기간에 관해를 보인 환자를 이후 위약 또는 보티옥세틴에 무작위 배정하여 최소 24주 이상(24주-64주)의 이중맹검 기간 동안 재발이 발생하는 비율을 관찰하였다. 보티옥세틴은 주요우울장애 재발까지의 시간으로 측정한 일차 유효성 평가변수에서 위약에 비해 우월하였고(p=0.004), hazard ratio는 2.0으로 재발 위험이 보티옥세틴 군에 비해 위약 군에서 2배 더 높았다.

(2) 고령자

65세 이상의 고령자 우울증 환자 452명(156명이 보티옥세틴을 투여받았다)을 대상으로 한 8주, 이중눈가림, 위약 대조, 고정용량시험에서 보티옥세틴 1일 5mg 투여는 MADRS 및 HAM-D_{24} 총 점수의 개선에서 위약에 비하여 우월하였다.

(3) 중증의 우울 또는 우울과 높은 수준의 불안 증상을 함께 보이는 환자

항우울효과는 중증의 우울증 환자(기저 MADRS 총 점수 30점 이상)와 높은 수준의 불안 증상(기저 HAM-A 총 점수 20점 이상)을 보이는 우울증 환자에 대해서도 고령자 및 성인에 대한 단기 시험과 장기 재발-예방 시험에서 입증되었다.

(4) 내약성 및 안전성

보티옥세틴의 안전성과 내약성은 1일 5-20mg 범위 용량에 대해 단기/장기 시험에서 정립되었다. 보티옥세틴은 위약에 비해 불면이나 기면의 발생률을 증가시키지 않았다.

단기 및 장기 위약 대조 시험에서, 잠재적인 금단 증상이 급작스러운 보티옥세틴 치료 중단 후 나타나는지를 체계적으로 평가하였고, 보티옥세틴을 단기(6-12주) 및 장기(24-64주) 투여 후 금단 증상의 특성이나 발생률에서 위약에 비하여 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

자가 보고된 성기능 이상의 발생률은 보티옥세틴의 단기 및 장기 시험에서 위약에 비해 낮거나 유사하였다. 아리조나 성경험 척도(ASEX)를 사용한 시험에서, 치료와 관련된 성기능 장애(TESD)의 발생률과 아리조나 성경험 척도(ASEX) 총 점수로 평가하였을 때, 보티옥세틴을 1일 5-15mg 복용하였을 때 나타나는 성기능 장애는 위약과 유의한 차이를 보이지 않았다. 1일 20mg을 복용하였을 때에는 위약에 비하여 TESD의 발생율이 증가하였다.

보티옥세틴은 위약과 비교하여 체중, 심박, 혈압에 대해 단기 및 장기 임상시험에서 영향이 없었다.

임상 시험의 간 및 신장 평가에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

보티옥세틴은 주요우울장애 환자에서 QT, QTc, PR, QRS 간격 등을 포함하는 ECG 지표에서 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않았다. 건강한 시험대상자에게 1일 40mg까지 투여한 QTc 측정시험(thorough QTc study)에서 QTc 간격 연장에 대한 가능성은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 보티옥세틴브롬화수소산염

* 주성분 제조원 1) H. Lundbeck A/S, Oddenvej 182, Lumsas 4500 Nykøbing Sjælland, Denmark (미분화공정 : Jetpharma SA, Via Sottobisio 42 A, 6828 Balerna, Switzerland)

- DMF 등록번호: 수4496-3-ND

* 주성분 제조원 2) Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.P.A., Padova (PD) - Viale Della Industria 54, Italy (미분화공정 : Microchem S.R.L., Fiorenzuola D'Arda (PC) - Via Turati 2, Italy)

- DMF 등록번호: 수4496-4-ND

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목(신약)에 따른 재심사 6년 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2014.8.19. ~ 2020.8.18.(6년)
   - 재심사신청기간: 2020.8.19. ~ 2020.11.18.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2013-251호(2013.12.20.)을 준수할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○							
면제사유																																									

○ 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제출한 임상시험자료로서 신청한 효능효과, 용법용량에 대한 안전성·유효성을 입증하였다.
  - 3편의 핵심 임상시험에서 MADRS 및 HAM-D를 이용하여 위약대비 우월성을 보였고, 8편의 주요 기타 임상시험에서 고령자, 아시아인, 투여용량, 재발 예방, 장기 안전성을 검토하였다.
  - 총 11편의 안전성유효성 임상시험에서 1~20mg의 보티옥세틴이 투여되었다. 이 중 투여용량 10mg에서 일관된 유효성을 보였고 투여 시작 및 중단 시 별도의 적정이 필요하지 않았다. 5, 10, 15, 20mg에 대하여 직접적으로 용량별 효과차이를 비교한 임상시험은 실시되지 않았으나, 메타분석 결과 5~20mg 범위에서 치료 효과가 매우 완만하게 증가되었다. 따라서, 10mg을 초기 권장용량으로 하고 환자의 반응에 따라 5~20mg 범위에서 용량을 조절할 수 있도록 설정한 용법용량은 타당하다.
  - 다만, 고령자에서는 고용량의 노출이 제한적이고 성인의 절반 용량인 5mg으로 치료적 확증 임상시험을 실시하였으므로 이를 허가사항에 반영하였다.
  - 24주간의 장기 재발 예방시험에서 보티옥세틴 5, 10mg 투여군에서 주요우울삽화의 재발까지의 시간이 위약에 비하여 유의적으로 증가하였다.
- 보티옥세틴은 5-HT_3, 5-HT_7, 5-HT_{1D} 수용체에 길항제로 작용하고, 5-HT_{1B} 수용체에는 부분 효능제로 5-HT_{1A} 수용체에 효능제로 작용하며, 5-HT 수송체의 억제제로 작용한다.
  - 주요한 작용은 5-HT 수용체 길항작용이므로 기존의 SSRI와 유사한 작용을 보이며, 도파민, 노르에피네프린, 히스타민, 아세틸콜린, GABA, 글루타메이트 등에 대한 작용도 관찰되었다.
- 경구투여시 생체이용률은 74.9%, 혈장단백결합율은 약 98%이다. 산화작용이 주 대사경로이며 CYP2D6, 3A4/5, 2A6, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6의 7개 효소가 보티옥세틴의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 주요 대사체인 Lu AA34443은 활성은 갖지 않았다. 경구투여된 Lu AA21004는 주로 대사체로서 뇨 및 변(각각 59%, 26%)으로 배설되었다.
- 약동학적 파라미터는 2.5~75mg 범위에서 용량비례적으로 증가하였고, 반복투여시 축적지수는 3.9~6.8 범위였다. 표준식 및 고지방식 조건에서의 노출은 음식물에 대한 영향을 나타내지 않았다.
- 내인성 인자로서 연령, 성별, 인종이 보티옥세틴의 전신노출에 영향을 미치나, 용량 조절이 필요한 수준은 아니다. 간장애 및 신장애 환자에 대한 약동학적 평가도 실시되었다.
  - 고령자, 여성, 흑인이 젊은 피험자, 남성, 백인에 비해 전신노출이 30%가량 높았다.
  - 경도 및 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A, B)에서 건상한 성인에 비하여 전신노출이 15%가량 감소하였다. 중증 간장애 환자에 대한 시험은 실시되지 않았다.
  - 경증~중증의 신장애 환자의 경우 건강한 성인에 비하여 전신노출이 10%가량 증가하였으나, ESRD 환자에서는 노출이 감소하였다.
- 약물상호작용시험에서 CYP2D6 저해제(부프로피온)과의 병용투여시 보티옥세틴의 용량을 감소시킬 필요가 있으며, CYP3A4 저해제(플루코나졸)와 CYP2C 유도제(리팜피신)과의 병용투여시에는 환자의 반응에 따라 용량 증가를 고려할 수 있다.
  - 보티옥세틴의 전신노출은 부프로피온(CYP2D6 저해제), 케토코나졸 및 플루코나졸(CYP3A4 저해제)의 병용투여로 인하여 각각 약 100%, 30% 및 46% 증가되었고, 리팜피신(CYP2C 유도제)의 병용투여로 인하여 44% 감소되었다.
  - 오메프라졸(CYP2C19 저해제), 카페인(CYP1A2 기질), 톨부타미드(CYP2C9 기질), 덱스트로메토르판(CYP2D6 기질), 경구용 피임제(에티닐에스트라디올, 레보토르게스트롤 복합제), 와파린, 디아제팜, 알코올, 아스피린, 리튬과의 병용투여시험에서 약물상호작용은 나타나지 않았다.
- 보티옥세틴은 심장 재분극 및 운전능력에 영향을 미치지 않았다.
- 임상시험용 제제와 시판용 제제간 동등성을 생물학적동등성시험을 통하여 입증하였고, 신청한 2개의 주성분제조원에 대하여 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였다.

- 가교자료로서 다국가 임상시험 CCT-002과 13926A 시험 결과를 제출하였다. CCT-002시험 결과에서 아시아인(한국인과 일본인)과 비아시아인간 인종차이는 관찰되지 않았고, 13926A시험에서 아시아인과 한국인에서 안전성 및 유효성에 유사한 양상을 보였다. 따라서, 별도의 용량조절 없이 외국의 임상시험결과를 한국인에 적용하는 것이 가능하다.

[약어 및 정의]

- Lu AA21004 보티옥세틴브롬화수소물
- MDD Major Depression Disorder 주요우울장애
- MAOI Monoamine oxidase inhibitor 모노아민 산화효소 억제제
- TCA Tricyclic Antidepressant 삼환계 항우울제
- SSRI Selective Serotonin Reuptake Inhibitor 선택적 세로토닌 재흡수 억제제
- SNRI Selective serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor
  선택적 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제
- NDRI Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor
  노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 브린텔릭스정 5, 10, 15, 20밀리그램
- 신청사항
  - 효능효과: 주요 우울장애의 치료
  - 용법용량: 초기용량 및 권장용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10mg이다. 환자의 반응에 따라 1일 5~20mg으로 용량을 조절할 수 있다.
- 5-HT_3, 5-HT_7, 5-HT_{1D} 수용체 길항제, 5-HT_{1B} 수용체 부분 효능제, 5-HT_{1A} 수용체 효능제, 5-HT 수송체(transporter) 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 보티옥세틴은 덴마크 H. Lundbeck A/S와 일본 Takeda Pharmaceutical Company Limited에서 공동 개발한 bis-aryl-sulfanyl amines계의 새로운 화학물질이다.
- 수용체 조절과 수송체 저해제라는 두 가지 약리작용 방식의 복합적으로 작용하는 항우울제로서, 주요 우울장애 진단을 받고 주요 우울삽화(MDE)가 있는 환자들을 대상으로 임상시험을 실시하여 유효성과 안전성을 평가하였다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 FDA 허가(2013.9.30), 유럽 EMA 허가(2013.12.18)

1.3. 주요우울장애(Major Depressive Disorder; MDD) 개요 및 치료법

- 전세계 평생 유병율은 약 15% 정도(여성에게서 25%까지 높게 나타날 수 있음)이며, 자살위험이 높다. 발병되면 만성적인 경향이 있으며 재발(relapse)과 재현(recurrence)이 빈번히 일어난다.

※ 재발(relapse)과 재현(recurrence)

- 재발(relapse): 지표 삽화의 증상이 다시 나타나는 것으로 약물투여를 중지하자마자 증상이 악화되는 것으로 정의된다. 이는 보통 치료기간이 너무 짧다는 것을 암시하며, 증상은 지표 삽화의 한 부분으로 간주된다.
- 재현(recurrence): 일정기간 동안 증상이 없거나 거의 없어서 약물치료를 중지한 후 우울증상이 다시 나타나는 것으로 정의되며, 새로운 삽화가 시작되는 것이다.

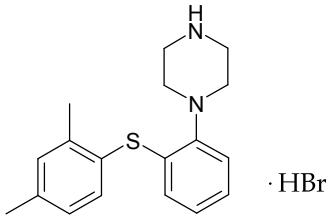
- 원인
  · 유전, 생물학적 요인, 정신사회적 요인 등이 복합적으로 작용하여 발병
  · 5-HT와 NE, 도파민의 감소가 가장 중요한 원인이라고 알려져 있음
- 치료제
  · MAO inhibitor: 모클로베미드
  · TCA
  - 3급 아민: 이미프라민, 클로미프라민
  - 2급 아민: 노르트립틸린, 아목사핀
  · SSRI: 파록세틴, 플루옥세틴, 설트랄린, 플루복사민, (에스)시탈로프람
  · SNRI: (데스)벤라팍신, 밀나시프란
  · NDRI: 부프로피온
  · 기타: 트라조돈, 미르타자핀

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 보티옥세틴은 bis-aryl-sulfanyl amine계 약물임
  - · INN: 보티옥세틴
  - · 화학식: 1-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine hydrobromide
  - · 구조식



·HBr

  - · 분자식: $C_{18}H_{22}N_2S$·HBr
  - · 분자량: 379.36

2.1.2 원료의약품 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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 5mg 제제

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	뱃치No	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	2225152 2225144 2227088	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-유연물질이 증가하는 경향 있으나, 신청 기준에 적합 -가속시험에서 유의적 변화 없음
중간	30	75	2225511 2225510 2227158	병포장	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
가속	40	75			0, 1, 3, 6개월	

- 10mg 제제

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	뱃치No	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	2228919 2228920 2228921	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-유연물질이 증가하는 경향 있으나, 신청 기준에 적합 -가속시험에서 유의적 변화 없음
중간	30	75	2228823 2228874 2228856	병포장	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
가속	40	75			0, 1, 3, 6개월	

- 15mg 제제

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	뱃치No	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	2228491 2228395 2228565	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-신청 기준에 적합 -가속시험에서 유의적 변화 없음
중간	30	75	2228479 2228407 2228560	병포장	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
가속	40	75			0, 1, 3, 6개월	

- 20mg 제제

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	뱃치No	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	2225009 2224750 2224591	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-신청 기준에 적합 -가속시험에서 유의적 변화 없음
중간	30	75	2225488 2225489 2225492	병포장	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
가속	40	75			0, 1, 3, 6개월	

- 가혹시험자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 24개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료[1)]

4.1. 독성시험자료 개요

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 경구투여시 MTD는 마우스에서 300mg/kg, 랫드에서 500mg/kg으로 나타났다.
- 임상증상으로 마우스 및 랫드에서 경련, 접촉 민감성, 빠른 호흡, 코 주변의 갈색 변색이 나타났다.

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 반복투여독성시험에서 마우스, 랫드, 개에게 각각 1일 2회 최대 300mg/kg, 150mg/kg, 1일 1회 25mg/kg이 투여되었다.[2)]
- 마우스에서 경구 반복투여독성시험의 용량설정시험에서 MTD는 수컷은 1일 2회 200mg/kg, 암컷은 1일 2회 300mg/kg으로 나타났으나, 심한 독성과 사망률로 인하여 암컷의 최대 투여용량이 200mg/kg으로 조절되었고 개에서의 13주 반복투여독성시험에서 10, 15mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 경련 등의 심한 임상증상으로 2일 이내에 치사되었다.
- 임상 증상은 랫드와 개에서의 타액 과다 분비, 개에서의 동공 확장 등이 주로 나타났다. 개를 이용한 52주 반복투여독성시험에서 경련을 나타내지 않는 용량은 7.5mg/kg/day였다.
- 마우스 및 랫드에서는 간(마우스, 랫드)과 신장(랫드)가 표적기관으로 나타났으나, 개에서는 간과 신장에서 결정성 물질은 발견되지 않았다.

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험, in vivo 마우스 소핵시험(최대 305mg/kg/day)에서 음성을 나타냈다.

4.1.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.1.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 암수 랫드에서 생식능력, 교미 성과, 생식기관 또는 정자 형태 및 운동성에 영향을 주지 않았다. 암수 생식 능력의 NOAEL은 1일 2회 60mg/kg이었다.

4.1.4.2. 배 · 태자발생시험

- 배태자 발생시험에서 랫드(최대 1일 2회 80mg/kg) 및 토끼(최대 1일 2회 15mg/kg)에서 임신에의 영향 및 태자기형을 유발하지 않았으며 태자 생존력에도 영향을 주지 않았으나, 골화 지연이 관찰되었다.

4.1.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 1일 2회 60mg/kg 투여시 모체에는 영향이 없었으나, 태아 사망률 증가, 체중 증가량 감소, 눈뜨는 시기 지연 등이 관찰되었다.

4.1.4.4. 발육기독성시험

- 발육기 독성시험에서 1일 2회 20, 40mg/kg을 투여한 랫드에서 혈액학, 임상화학, 소변검사에서 경미한 변화가 기록되었고, 수컷에서 활동 증가가 나타났다. 간 및 신장의 병리조직학적 변화가 관찰되었으나 부분적 또는 완전히 회복되었다. NOAEL은 1일 2회 20mg/kg이었다.

4.1.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

---

1) 주요(pivotal) 비임상 독성시험은 Lu AA21004의 브롬화수소산염으로 실시되었음

2) 설치류 및 토끼에서 Lu AA21004의 혈장 반감기가 상대적으로 짧아 1일 2회 투여되었다. 개에게는 1일 1회 투여되었다.

- 마우스와 랫드에서 2년간의 발암성시험이 실시되었다. 랫드에서 간세포 선종의 발생이 관찰되었고 수컷 랫드에서 림프절의 양성 혈관종 발생이 증가하였다. 간에서의 양성반응은 비설치류 특이적으로 나타난 것으로 판단되며, 랫드가 림프절 증식 자극에 민감한 것을 고려할 때 림프절에서의 양성반응은 랫드 특이적인 것으로 판단된다. 소수의 직장 내 폴립성 선종이 보고되었으나 이는 HP-β-CD로 인한 이상 증식 및 염증과 관계된 것으로 판단되었다.

4.1.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.1.6.1 국소내성시험

- 별도의 국소독성시험이 수행되지는 않았지만, 반복 정맥 투여 후 국소독성을 평가하였을 때 내약성이 좋았다.

4.1.6.2 남용 가능성 평가

- in vitro 수용체 결합시험에서 남용 우려가 있는 표적(DA 수송체, 아편제, GABA-A 수용체, GABA-A 수용체의 벤조디아제핀 결합 자리)과는 반응하지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)[3)]

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 작용기전: 5-HT3, 5-HT7, 5-HTID 수용체에 길항제로 작용하고, 5-HT1B 수용체에는 부분 효능제로 5-HT1A 수용체에 효능제로 작용하며, 5-HTT의 억제제로 작용하였다.
- 랫드에서 수용체 점유율을 확인하였을 때, 급성 역학 및 행동시험에서 약리학적으로 작용하는 투여량은 SC 투여시 2.5~20mg/kg이였으며, 이는 5-HTT의 50%이상 점유율에 해당하였다.
- 섭취 억제 시험, 강제 수영시험, 사회적 상호작용 테스트, 공포 유도 발성 모델에서 효력을 입증하였다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

1) 심혈관계 영향: 비글견을 이용한 4주 경구투여독성시험에서 PR 간격의 짧은 연장을 유발하였으나, 13주 및 52주 경구투여독성시험에서는 PR 간격 연장이 관찰되지 않았다.
2) 중추신경계: 주로 진정작용이 나타났다
3) 호흡기계: 호흡기계 영향은 없었다.
4) 기타
   - 신장기능: 랫드의 반복투여독성시험에서 나타난 신장 변화 때문에 신장 기능시험이 수행되었다. 1일 2회 20mg/kg 투여시까지는 신장에 영향을 미치지 않았으나, 1일 2회 40mg/kg 투여시 나트륨 및 염화물 배설과 소변 삼투성, 알부민 수준에서 변화가 나타났으나 크레아티닌 청소율에는 영향이 없었다.
   - 예비독성시험 결과 랫드에서 복통으로 생각되는 신호가 나타났으므로 Lu AA21004를 최대 100mg/kg까지 단회 경구투여하는 위장시험이 수행되었다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

1) 흡수
   - 절대 생체이용률은 랫드에서 약 10%, 개에서 48%였고, 랫드와 개의 말단 제거 반감기는 각각 3.0시간, 7.9시간이었다.

---

3) 비임상 약리시험은 Lu AA21004의 브롬화수소산염으로 실시되었다. 예외적으로 hERG assay의 경우에만 염산염을 이용하였으나, Lu AA21004가 용액으로 투여되어 염에 따른 차이는 발생하지 않았다. 따라서 시험물질은 염과 관계없이 Lu AA21004라고 표기하였다.

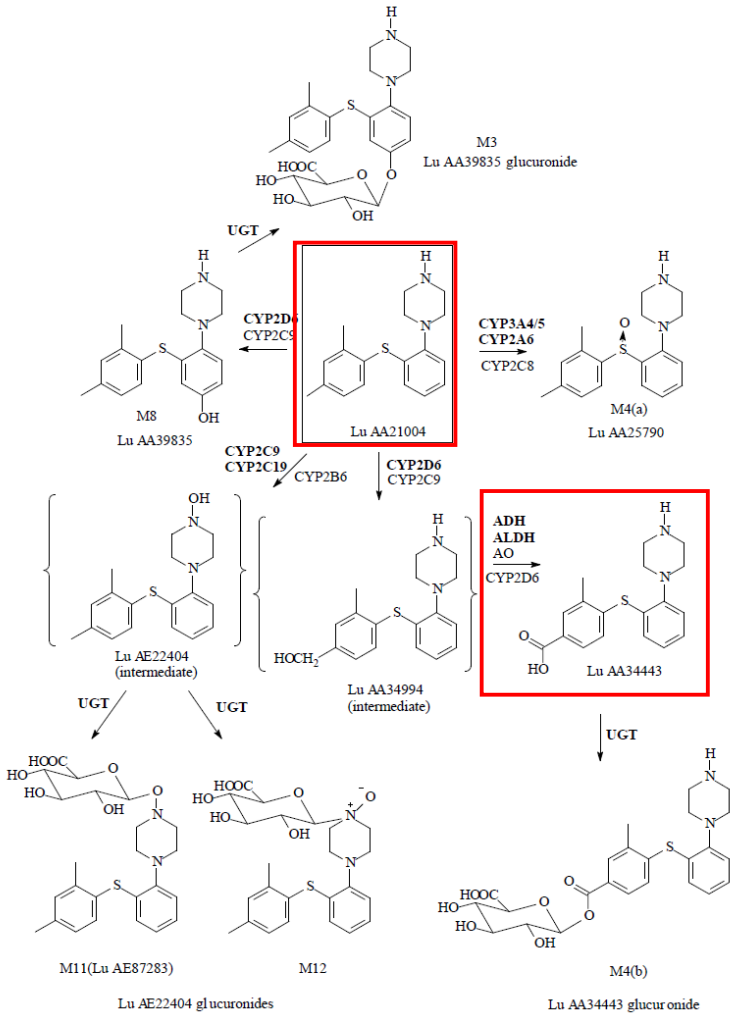
2) 분포:

- 혈장단백결합률: 사람 혈장에서 98%, 마우스, 랫드, 개 혈장에서 99.1~99.8%의 유사한 단백결합율을 보였고, 혈액/혈장 농도비는 마우스, 랫드, 개에서 0.6~1.5 범위 내로 분포되었다.
- 수컷 랫드에서 약물 관련 물질은 골수를 포함한 모든 장기와 세포에 빠르게 흡수 및 분포되는 것으로 나타났다. 투여 2시간에서 8시간 후 대다수의 조직/혈액 비율이 1보다 컸으며, 24시간 후에는 간과 눈을 제외하고는 1보다 작거나 정량한계 미만이었다. 멜라닌 포함 세포에서의 결합도 유사하였다.
- Lu AA21004는 태반을 통과하여 태아에게 흡수되었다.

3) 대사

- CYP3A4에 의한 산화가 주요 대사과정으로 CYP2D6, 3A4/5, 2A6, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6의 7개 효소가 Lu AA21004의 대사에 관여한다.

Figure 5.a Biotransformation Scheme Showing the Enzymes Involved in the Metabolism of Lu AA21004 in Humans



- Lu AA34443이 주요 대사물질로 마우스에서 소변에서 22%, 대변에서 28%를 차지하였고 개에서도 투여량의 42~43%를 차지하였다. 주대사체인 Lu AA34443가 CYP 효소를 유도 또는 억제할 가능성이 낮았다.

4) 배설

- 사람에서의 배설경로는 뇨(58.8%)와 변(26.2%)으로, 대부분 대사체로서 배설되었다.
- 랫드에서 Lu AA21004는 모유로 분비되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었다.
- 유럽 EMA의 허가 당시 제출자료 증명서를 제출하였다(임상제도과-4414호, 2014.6.5).

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 50건, 임상약리시험자료 31건, 안전성유효성 입증자료 19건(가교자료 2건)
  - PK 평가(단회 및 반복투여) 12건
  - 간장애, 신장애, 연령 및 성별의 영향 평가 3건
  - 약물상호작용시험 11건
  - 약력학 시험 5건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 study 11492A, 305, 13267A(위약대조시험)이다.
  - 주요 기타 임상시험으로 study 12541A(고령자), 315, 316(20mg), 13926A(아시아인)가 있으며, 재발예방시험 study 11985A, 장기연장시험 study 11492C, 11984B, 301이 실시되었다.
  - 이 외에 실시된 임상시험 중 11984A시험은 활성 대조군(둘록세틴 투여군)에서 유효성을 보이지 못하여 시험이 실패하였으며, 303, 304, CCT-002시험에서는 통계적으로 위약대비 우월성을 입증하지 못하였다.

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1) 및 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

1) AME (CTD 5.3.1.1)

· 건강한 성인을 대상으로 ^{14}C-Lu AA21004 수용액(1.85MBq; 50uCi)을 50mg 단회투여시, 총 투여된 방사능의 약 85%가 360시간에 걸쳐 뇨와 변에서 회수되었다(뇨 59%, 변 26%). 미변화체는 뇨에서는 검출되지 않았으며 변에서 회수된 물질의 약 1.5%정도였다[study 10477, 10982].

2) 절대생체이용율 (CTD 5.3.1.1)

· Lu AA21004 경구투여시 절대생체이용율은 0.75였다[study 10982].

3) 상대생체이용율(BE) (CTD 5.3.1.2)

· Form 3와 Form 4(20mg), Form 3와 Form 1(10mg) 및 경구용 액제와 Form 4(20mg)의 생체이용률 비교시험에서 각각 두 제제간 AUC 및 Cmax는 동등하였다.[study 123, 106, 13921A]

4) 건강한 피험자에서의 약물동태 (CTD 5.3.3.1)

· 젊은 남성에게 Lu AA21004를 10, 20, 30, 50, 75mg의 단회투여 증량시험을 실시하였을 때, 10~75mg에서 Lu AA21004의 노출은 용량 비례적으로 증가하였다[study 10272].

· 젊은 남녀 및 고령자에게 Lu AA21004를 2.5~60mg까지 단회 및 반복투여하였을 때[study 10467], 전신노

출은 20~60mg(젊은 남성) 및 2.5~40mg(젊은 여성) 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다. 축적지수는 4.2~6.8 범위에 있었다.

- 젊은 일본인을 대상으로 실시한 단회 및 반복투여 약물동태시험에서 단회투여시 2.5~40mg 범위에서 전신노출은 용량 비례적으로 증가하였다. 반복투여시 축적 지수는 3.9~6.2의 범위에 있었다[CHP-001].
- 고령자 일본인을 대상으로 Lu AA21004 10mg을 단회 투여한 시험에서 나타난 혈중노출은 성별에 관계없이 유사하였다[CHP-003].

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.3)

1) 연령, 성별, 인종의 영향

- 연령, 성별, 인종의 영향을 평가하기 위한 시험[study 111] 결과 고령자, 여성, 흑인이 젊은 피험자, 남성, 백인에 비해 전신노출이 30%가량 더 높았으나, 임상적으로 의미가 있는 정도의 노출 증가는 아니다.

2) 신장애 환자

- 건강한 성인, 경증, 중등도, 중증 신장애 또는 ESRD 환자에게 AA21004 10mg을 단회 경구투여시 경증, 중등도, 중증 신장애 환자는 건강한 성인에 비하여 전신 노출이 약간 증가하였으나, ESRD 환자에서는 노출이 감소하였다[study 112].

3) 간장애 환자

- 건강한 성인, 경도 간장애(Child-Pugh A) 환자, 중등도 간장애(Child-Pugh B) 환자에게 Lu AA21004 10mg을 단회 경구투여시 간장애 환자는 건강한 성인에 비하여 전신노출이 약간 낮았다[study 114].

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.1 및 CTD 5.3.3.4)

1) 식이영향 평가 (CTD 5.3.3.1)

- Form 4(20mg), Form 3(10mg)를 고지방식이 후와 공복시 투여하였을 때 음식물의 영향은 관찰되지 않았다[Study 123, 106].
- Lu AA21004 50mg 투여시(Form 1, 25mg×2정) 음식물의 영향을 공복 및 고지방식이 조건 하에서 확인하였을 때, AUC는 85~125% 이내에 있었으나, Cmax의 경우 상한선이 132%로 동등 범위를 초과하였다[Study 10272].
- 건강한 일본 남성에게 공복 및 표준식이 조건 하에 Lu AA21004 2.5mg(Form 3)을 투여하였을 때에도 AUC는 85~125% 이내에 있었으나, Cmax의 경우 공복시에 비하여 표준식이 조건 하에서 90% 신뢰구간의 하한이 76%로 동등 범위 기준보다 낮았다[Study CPH-001].
- 건강한 일본인 남성에게 공복 및 표준식이 조건 하에 Lu AA21004 10mg을 투여하였을 때, 음식물의 영향은 없었다[Study CPH-004].

2) 약물상호작용시험 (CTD 5.3.3.4)

시험번호	Lu AA21004 투여	병용약물	비고	평가
(1) 117	10mg QD, 14일	부프로피온 75→150 mg BID, 14일	CYP2D6, CYP2B6	PK
(2) 115	20mg, 단회	리팜피신 600mg QD, 14일	CYP2C	PK
(3) 103	10mg, 단회	플루코나졸 200mg QD, 6일 케토코나졸 400mg QD, 6일	CYP3A4	PK
(4) 11826A	10mg QD, 14일	오메프라졸 40mg, 단회	CYP2C19	PK
(5) 101	10mg QD, 4일	카페인 200mg, 톨부타미드 500mg, 덱스트로메토르판 30mg, 미다졸람 4mg, 단회	CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4/5	PK
(6) 102	10mg 또는 위약, QD, 21일	에티닐에스트라디올 30ug/레보토르게스트롤 150ug 복합제 QD, 21일	교차시험	PK, PD
(7) 109	10mg 또는 위약, QD, 14일	와파린 1~10mg QD, 14일		PK, PD
(8) 113	10mg 또는 위약, QD, 21일	디아제팜 10mg, 단회	교차시험, CYP2C19	PK, PD
(9) 110	20, 40mg 또는 위약, QD, 6일	알코올 0.6g/kg 또는 위약, QD, 6일	교차시험	PK, PD
(10) 116	10mg 또는 위약, QD, 6일	아스피린 150mg QD, 6일	교차시험	PK, PD
(11) 118	10mg, 단회	리튬 ER 450mg BID, 14일		PK, PD

(1) Lu AA21004 10mg을 반복투여한 후 부프로피온(CYP2D6 저해제)과 병용투여시 Lu AA21004의 AUC 및 Cmax는 약 2배로 노출이 증가하였으며, 반대로 부프로피온 반복투여 후 Lu AA21004를 병용투여하였을 때 부프로피온의 노출에는 변화가 없었다(study 117). 부프로피온은 CYP2B6의 기질이고, 부프로피온의 활성대사물은 강력한 CYP2D6의 저해제임을 고려할 때, 본 시험 결과로서 Lu AA21004를 CYP2D6 저해제와 병용투여시 Lu AA21004의 노출은 약 2배로 증가하지만 Lu AA212004와 CYP2B6 기질과는 상호작용을 보이지 않았다.

(2) 리팜피신(CYP2C 유도제) 반복투여 후 Lu AA21004를 병용투여하였을 때, Lu AA21004의 노출(AUC)이 44% 감소하였다(study 115).

(3) 플루코나졸 및 케토코나졸(CYP3A4 저해제)을 반복투여한 후 Lu AA21004를 병용투여하였을 때, Lu AA21004의 AUC는 플루코나졸 병용투여시 46%, 케토코나졸 병용투여시 30% 증가하였다(study 103).

(4) Lu AA21004 반복투여 후 오메프라졸(CYP2C19 저해제, 기질)을 병용투여하였을 때, Lu AA21004 및 오메프라졸의 약동학에 미치는 영향은 없었다(study 11826A).

(5) Lu AA21004 반복투여 후 카페인 200mg(CYP1A2 기질), 톨부타미드 500mg(CYP2C9 기질), 덱스트로메토르판 30mg(CYP2D6 기질), 미다졸람 4mg(CYP3A4/5 기질)을 포함하는 약물 칵테일을 병용투여하였을 때, 카페인, 톨부타미드, 덱스트로메토르판, 미다졸람의 약동학에 미치는 영향은 없었다(study 101).

(6) 에티닐에스트라디올 30ug과 레보토르게스트롤 150ug을 함유하는 복합제를 단독투여하거나 Lu AA21004와 병용투여하고 노출도를 비교하였을 때, Lu AA21004가 복합 피임제의 약동학에 미치는 영향은 없었다(study 102). 21일 반복투여시 FSH, LH, 프로게스테론, SHBG, 17-β-hydroxy estradiol의 농도에서도 Lu AA21004의 유무가 영향을 미치지는 않았으나, LH의 농도에서는 14일째 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

(7) Lu AA21004의 병용투여가 와파린에 미치는 영향을 알아보기 위하여 와파린과 Lu AA21004의 병용 반복투여를 실시하고, S-와파린 및 R-와파린의 혈중농도를 측정하였다(study 109). Lu AA21004가 와파린의 약동학에 미치는 영향은 없었으며, INR 및 PT(프로트롬빈시간)에도 Lu AA21004의 유무가 영향을 미치지는 않았다.

(8) Lu AA21004 반복투여 후 디아제팜(CYP2C19 기질)을 병용투여하였을 때, 디아제팜 및 N-desmethyl디아제팜의 약동학에 미치는 영향은 없었다(study 113).

(9) Lu AA21004 및 에탄올의 상호작용 가능성을 평가하기 위하여 실시한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 4군 4기 교차시험(study 110)에서 Lu AA21004 및 에탄올은 서로의 약동학에 영향을

미치지 않았다. 인지 기능 및 운동 기능을 평가하는 약물동력학 검사에서 Lu AA21004(20mg) 투여시 에탄올 유무에 따라 Digital Vigilance Speed에서 유의적 차이를 보였으며에탄올 투여시 Lu AA21004(40mg)의 유무에 따라 운동기능에서 유의적 차이를 보였다.

(10) Lu AA21004 반복투여 후 아스피린을 병용투여하였을 때, 아스피린의 혈소판 응집 저해 효과 및 아스피린, 살리실산의 약물동태에 미치는 영향은 없었다(study 116).

(11) 리튬 반복투여 후 Lu AA21004을 병용투여하였을 때, Lu AA21004이 리튬의 약물동태에 미치는 영향은 없었다(study 118).

6.3.4. 약력학시험(PD) (CTD 5.3.4.1)

1) Thorough QT 시험

· 건강한 성인 남성을 대상으로 Lu AA21004 10mg 및 40mg 투여시 심장재분극에 대한 영향을 평가하였을 때[Study 104], 보정방법과 무관하게 QTc 간격에 영향을 미치지 않았다.

2) 운전 능력 평가

· 건강한 성인을 대상으로 Lu AA21004(10mg, QD), 미르타자핀(30mg, QD) 또는 위약을 15일간 투여하고 SDLP를 이용한 운전능력 시험을 실시하였을 때, Lu AA21004는 위약에 비하여 운전 능력을 저하시키지 않았다[Study 12689A].

3) 생체표지자 시험

· 리간드를 이용한 5-HT 수송체 및 5-HT1A 수용체에서의 점유율을 확인하는 PET 시험이 실시되었다[Sutdy 10985, 12260A]. 5-HT 수송체 분포를 바탕으로 선택한 관심 대상 영역 중 솔기핵의 Lu AA21004 분포가 다른 영역에 비하여 높게 나타났고, 투여용량 및 혈중 농도와 비례하였다. ED_{50}는 4.2ng/mL(study 10985), 6.5ng/mL(study 12260A, 코카시안), 5.4ng/mL(study 12260A, 일본인)으로 추정되었으며, 인종(일본인과 코카시안)에 따른 5-HT 수송체 점유율 및 혈장 농도 간 차이는 없었다.

· 뇌척수액(CSF) 내 신경전달물질에 대한 Lu AA21004의 영향을 연구한 임상시험을 통하여 Lu AA21004 단회 및 경구투여가 CSF 및 혈장에서 5-HT 및 5-HIAA(5-hydroxyindoleacetic acid)의 약물동력학 변수에 미치는 영향을 확인하였다[Study 124].

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

Table 3 Completed Clinical Studies in MDD

Study Status Report Location (Module 5)	Type of Study Study Design & Type of Control	FPFV/LPLV Number & Location of Sites	Number of Patients Treated[a]/Completed Age (mean)[b], Sex	Diagnosis & Main Inclusion Criteria	IMPs: Dose, Route, & Regimen	Duration of Treatment	Primary Endpoint(s)
11492A Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (VLF), fixed-dose	16-Aug-2006/ 20-Aug-2007 49 sites in AT, AU, CA, CZ, ES, FI, FR, IT, MY, SE, and SK	PBO: 105/87 AA21004 5: 108/98 AA21004 10: 100/82 VLF: 113/93 18-65 (43) years 267F/159M	MDD MADRS ≥30 Ongoing MDE ≥3 months and <12 months 18-65 years old	AA21004: 5 or 10mg/day VLF: 225mg/day PBO Orally	6 weeks + 1 week (AA21004) or 2 weeks (VLF) down-taper	Change from baseline in MADRS at Week 6
11984A Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (DUL), fixed-dose	26-Feb-2008/ 02-Apr-2009 100 sites in AU, BG, CA, CZ, EE, ES, FI, FR, HK, IN, KR, LT, LV, MY, PH, RO, SK, TR, TW, and UA	PBO: 148/123 AA21004 2.5: 155/130 AA21004 5: 157/122 AA21004 10: 151/117 DUL: 155/113 18-75 (45) years 522F/244M	MDD MADRS ≥26 Ongoing MDE ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 2.5, 5, or 10mg/day DUL: 60mg/day PBO Orally	8 weeks + 1 week down-taper (DUL only)	Change from baseline in MADRS at Week 8
305 Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, fixed-dose	14-Aug-2008/ 13-Aug-2009 51 sites in AU, DE, FR, HR, KR, LT, LV, MY, NL, PL, RU, TW, UA, and ZA	PBO: 140/127 AA21004 1: 140/127 AA21004 5: 140/129 AA21004 10: 140/122 18-74 (46) years 351F/209M	MDD MADRS ≥26 Ongoing MDE ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 1, 5, or 10mg/day PBO Orally	8 weeks	Change from baseline in HAM-D_{24} at Week 8

Table 3 Completed Clinical Studies in MDD (continued)

Study Status Report Location (Module 5)	Type of Study Study Design & Type of Control	FPFV/LPLV Number & Location of Sites	Number of Patients Treated[a]/Completed Age (mean)[b], Sex	Diagnosis & Main Inclusion Criteria	IMPs: Dose, Route, & Regimen	Duration of Treatment	Primary Endpoint(s)
13267A Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (DUL), fixed-dose	20-May-2010/ 22-Sep-2011 72 sites in BE, DE, EE, FI, FR, LT, LV, NO, RU, SE, SK, UA, and ZA	PBO: 158/133 AA21004 15: 151/117 AA21004 20: 151/125 DUL: 147/131 18-74 (47) years 400F / 207M	MDD MADRS ≥26 CGI-S ≥4 Ongoing MDE of >3 months 18-75 years old	AA21004: 15 or 20mg/day DUL: 60mg/day PBO Orally	8 weeks (including 1 week uptitration) + 1 week down-taper (DUL only)	Change from baseline in MADRS at Week 8
315 Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (DUL), fixed-dose	22-Jun-2010/ 20-Mar-2012 58 sites in US	PBO: 161 AA21004 15: 147 AA21004 20: 154 DUL: 152 19-75 (43) years 453F/161M	MDD MADRS ≥26 CGI-S ≥4 Ongoing MDE ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 15 or 20mg/day DUL: 60mg/day PBO Orally	8 weeks (including 1 week uptitration) + 1 week down-taper (DUL only)	Change from baseline in MADRS at Week 8
316 Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, fixed-dose	15-Jul-2010 17-Jan-2012 37 sites in US	PBO: 157 AA21004 10: 155 AA21004 20: 150 18-75 (43) years 335F/127M	MDD MADRS ≥26 CGI-S ≥4 Ongoing MDE ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 10 or 20mg/day PBO Orally	8 weeks (including 1 week uptitration [AA21004 20 only])	Change from baseline in MADRS at Week 8
303 Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, fixed-dose	07-Apr-2008/ 12-Nov-2008 47 sites in US	PBO: 300/236 AA21004 5: 300/244 18-75 (42) years 350F/250M	MDD MADRS ≥30 Ongoing MDE ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 5mg/day PBO Orally	6 weeks	Change from baseline in HAM-D_{24} at Week 6

304 Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (DUL), fixed-dose	10-Apr-2008/ 30-Dec-2008 47 sites in US	PBO: 153/120 AA21004 2.5: 153/99 AA21004 5: 153/122 DUL: 152/110 18-75 (43) years 388F/223M	MDD MADRS ≥22 Ongoing MDE of ≥3 months 18-75 years old	AA21004: 2.5 or 5mg/day DUL: 60mg/day PBO Orally	8 weeks + 1 week down-taper (DUL only)	Change from baseline in HAM-D_{24} at Week 8
12541A Completed 5.3.5.1	*Efficacy & safety in the elderly* Randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, active-reference (DUL), fixed-dose	05-Jan-2009/ 03-Feb-2010 81 sites in CA, DE, FI, FR, SE, UA, and US	PBO: 145/128 AA21004 5: 156/136 DUL: 151/128 64-88 (71) years 297F/155M	MDD MADRS ≥26 Ongoing MDE ≥4 weeks Age at onset of first MDE <60 years old ≥65 years old	AA21004: 5mg/day DUL: 60mg/day PBO Orally	8 weeks + 1 week down-taper (DUL only)	Change from baseline in HAM-D_{24} at Week 8
11985A Completed 5.3.5.1	*Relapse-prevention* Open-label, flexible-dose followed by randomised, double-blind, parallel-group, PBO-controlled, fixed-dose	14-Dec-2007/ 07-Sep-2009 66 sites in AT, AU, BE, CA, DE, FI, FR, GB, IN, KR, NO, PL, SE, TH, TR, TW, and ZA	*Open-label Period:* AA21004: 639/492 18-75 (45) years 397F/242M*Double-blind Period:* PBO: 192/104 AA21004: 204/125 18-74 (45) years 250F/146M	MDD MADRS ≥26 Ongoing MDE ≥4 weeks History of MDE 18-75 years old	AA21004: 5 or 10mg/day PBO Orally	*Open-label Period* 12 weeks *Double-blind Period* 24-64 weeks	Time to relapse of MDD
11492C Completed 5.3.5.2	*Long-term safety* Open-label, flexible-dose, extension of Study 11492A	19-Jun-2007/ 19-Sep-2008 28 sites in AU, CA, CZ, FI, IT, SE, and SK	AA21004: 74/54 20-63 (44) years 45F/29M	Patients from Study 11492A	AA21004: 5 or 10mg/day Orally	52 weeks	–
11984B Completed 5.3.5.2	*Long-term safety* Open-label, flexible-dose, extension of Study 11984A	26-May-2008/ 23-Mar-2010 92 sites in AU, BG, CA, CZ, EE, ES, FI, FR, HK, IN, KR, LT, LV, MY, PH, RO, SK, TR, TW, and UA	AA21004: 535/328 19-76 (46) years 366F/169M	Patients from Study 11984A	AA21004: 2.5, 5, or 10mg/day Orally	52 weeks	–
301 Completed 5.3.5.2	*Long-term safety* Open-label, flexible-dose, extension of Studies 304 and 305	17-Jun-2008/ 23-Aug-2010 88 sites in AU, DE, FR, HR, KR, LT, LV, MY, NL, PL, RU, TW, UA, and US	AA21004: 836/526 18-75 (46) years 526F/310M	Patients from Study 304 or 305	AA21004: 2.5, 5, or 10mg/day Orally	52 weeks	–

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 주요우울증에 대하여 12편의 단기(6주 또는 8주) 임상시험(11492A, 305, 13267A, 315, 316, 12541A, 13926A, *11984A, 303, 304, 317, CCT-002*)이 실시되었고, 이 중 7편의 단기 임상시험에서 일차 유효성 평가에서 유의적 차이를 입증하였다.
- 긍정적 결과를 보인 7편의 임상시험 중 보티옥세틴의 신청용량에서 모두 위약대비 우월성을 보인 3편의 임상시험(11492A, 305, 13267A)을 핵심임상시험으로 간주하였다.
  - 이 중 2편의 임상시험(11492A, 305)에서 베이스라인 대비 MADRS의 변화량을 평가하였고, 하나 이상의 보티옥세틴 용량군에서 위약 대비 우월성을 입증하였다. 이 2편의 임상시험에서는 활성대조군을 함께 설정하여 시험을 더욱 견고히 하였다(민감도 확인).
  - 305시험은 베이스라인 대비 HAM-D_{24}값의 변화량을 평가하여 보티옥세틴의 위약대비 우월성을 입증하였다.
  - 3편의 임상시험에서 총 786명이 1, 5, 10, 15, 20mg의 보티옥세틴에 노출되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험

- 2편의 위약 및 활성대조 임상시험(315, 316)에서는 추가적으로 보티옥세틴 20mg 투여군에서 위약대비 우월성을 입증하였고, 이 두 시험에서 594명이 10, 15, 20mg의 보티옥세틴에 노출되었다.

- 고령자를 대상으로 한 안전성·유효성 입증시험(12541A)에서 베이스라인 대비 HAM-D값의 변화량을 평가하여 보티옥세틴의 위약대비 우월성을 입증하였으며, 본 임상시험에서 총 155명의 고령자가 보티옥세틴 5mg에 노출되었다.
- 아시아인에서의 안전성·유효성을 평가하기 위한 임상시험(13926A)에서 베이스라인 대비 MADRS값의 변화량을 평가하여 보티옥세틴의 벤라팍신 대비 비열등성을 입증하였다.
- 6개월간의 재발 예방 시험(11985A)에서 재발까지의 시간이 위약에 비하여 유의하게 연장되었다.
- 3편의 장기연장시험(11492C, 11984B, 12473A)을 통하여 52주 투여시의 안전성을 평가하였다.

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 보티옥세틴 10mg 투여군에서는 대부분 유효성을 입증하였고 5mg 투여군에서는 시험에 따라 유효성에 차이가 있었다. 5, 10, 15, 20mg에 대한 메타분석 결과 용량 증가에 따라 치료효과가 매우 완만하게 증가되었다.
- MDD 환자에게 Lu AA21004 5 또는 10mg을 24주간 투여한 재발예방시험에서 MDE 재발까지의 시간이 위약에 비하여 유의적으로 증가하였다.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 6건의 사망례(암 2건, 자살 1건, 모르핀 중독 1건, 사고 2건)가 있었으나 모두 시험약물과 무관한 것으로 판단하였다.
- 이상반응으로 인한 중도탈락율은 3.2%였으며, 3명 이상에서 중도탈락의 원인이 된 이상반응은 구역(7명, 0.6%), 두드러기(4명, 0.3%), 혈압상승(3명, 0.3%), 실신(3명, 0.3%)이다.
- MDD 단기임상시험에서 중대한 이상반응으로 경련, 우울증, 자살시도가 있었다. 중대한 이상반응의 발생율은 위약군 1.0%, Lu AA21004 1.1%로 유사하게 나타났으며, Lu AA21004 용량에 따른 영향은 보이지 않았다. MDD 장기투여 임상시험에서는 3.3%에서 중대한 이상반응이 나타났으며, 2명 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 자살사고(5명, 0.3%), 우울증(4명, 0.3%), 충수염(2명, 0.1%), 독감(2명, 0.1%), 자살시도(2명, 0.1%)였다.
- 수행된 단기시험에서 나타난 이상반응은 위약투여군과 유사하였으며, 용량반응관계는 명확하지 않으나 이상반응 발생율은 5mg 투여군에서 최저(65%)였고 20mg 투여군에서 최고(71%)였다. 가장 높은 발생율을 보인 구역의 경우 용량 반응 관계가 있는 것으로 나타났으나, 두통의 경우는 모든 용량군에서 유사한 발생율을 보였다.
- MDD 재발예방 시험에서도 구역(26%) 및 구토(18%)가 높은 발생율을 보였다.

6.5. 가교자료

6.5.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	*Linear*	Non-linear	· 단회투여시 2.5~75mg 범위에서, 반복투여시 2.5~60mg 범위에서 전신노출은 용량비례적임
Pharmacodynamic	*Flat*	Steep	· 5-HTT 점유율을 확인하는 PET 시험에서 5mg 투여군 50%, 10mg 투여군 65%, 20mg 투여군 80%를 나타냄

	Less	More likely	Comments
Therapeutic range	*Wide*	Narrow	· 5 ~ 20mg 범위에서 유효성 관찰
Metabolism	Minimal *Multiple pathways*	*Extensive* Single pathway *Genetic polymorphism*	· 경구투여 후 대부분 대사되어 배설됨(미변화체 약 1.5%) · CYP에 의한 산화가 주요 대사경로이며, CYP2D6, 3A4/5, 2A6, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6의 7개 효소가 대사에 관여 · 주요 대사체에 관여하는 CYP2D6는 유전다형이 알려져 있음
Bioavailability	*high*	Low	· 절대 경구 생체이용률은 75%
Protein binding	Low	*High*	· 혈장 단백 결합률 98.8%
Drug interaction	*Little*	High	· 약물-약물상호작용 낮음(부프로피온 및 리팜피신을 제외하고는 상호작용을 나타내지 않음)
Mode of action	Non-systemic	*Systemic*	· 전신작용
Inappropriate use	*Little potential*	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용되며, 중독성(drug-seeking behavior)을 보이지 않으므로 오용 가능성 낮음
Multiple co-mediciation	Little	*High*	· 병용 투여 가능성은 높음

- 약물의 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않음
  - 보티옥세틴은 혈장단백결합율이 높고 전신작용을 갖는 약물로 병용 가능성이 높으나,
  - PK에서 선형성을 보이고, 치료용량 범위가 넓고, 생체이용률이 높으며, 약물상호작용은 거의 나타나지 않음
  - CYP2A6, 3A4/5, 2C9, 2C19, 2D6, UGT에 의해 대사를 받으며, 일부 산화효소에서 유전적 다형성이 알려져 있으나 대사경로가 다양함

6.5.2. 가교자료평가

- 최초 가교자료로서 사용한 임상시험 CCT-002는 브린텔릭스 5, 10, 20mg에 대하여 한국인 및 일본인을 포함하는 다국가 임상시험으로 본 시험 결과를 하위분석하여 안전성·유효성에 인종간 차이가 없음을 입증하고자 하였다.
  - 본 임상시험에서는 유효성 평가 결과 위약대비 우월성을 통계적으로 입증하지 못하였고,
  - 보티옥세틴 20mg 투여군을 제외하고는 베이스라인 대비 MADRS값의 변화가 한국인과 전체 집단, 비 한국인 및 일본인 집단이 유사한 경향을 나타냈으나, 시험대상자 중 한국인의 비율이 적어(전체 588명 중 한국인 22명(3.7%);군당 5, 6명) 시험대상자 한 명의 결과가 한국인 전체 치료군의 결과를 크게 바꿀 수 있으므로 본 임상시험 결과를 바탕으로 한국인에 대한 민족적 감수성 여부를 확인하기

에 적합하지 않다고 판단된다.

- 다만, 본 임상시험의 하위분석 결과 중 한국인과 일본인의 자료를 전체 시험결과 및 비 한국인과 일본인의 자료와 비교해 보았을 때, 아시아인에서 보티옥세틴의 안전성·유효성 결과가 전체 시험 대상자에서와 유사한 경향을 보임을 알 수 있다.

• 보완자료로 제출한 임상시험 13926A는 브린텔릭스 10mg에 대하여 아시아인에서의 안전성·유효성을 확인하는 임상시험으로 본 시험 결과를 하위분석하여 아시아인과 한국인에서 인종간 차이가 없음을 확인하고자 하였다.

- 본 임상시험에서 활성대조약인 벤라팍신과의 비열등성을 입증하였고, MADRS 총점의 변화량이 11492A와 유사하여 적절한 분석 감도를 가지고 있다고 판단하였다.

MADRS 변화량	PBO	VOR 5mg	VOR 10mg	VLF
11492A	-14.5	-20.4	-20.2	-20.9
13926A	-	-	-19.4	-18.2

- 중국, 한국, 대만, 태국 4개 국가 31개 기관에서 실시한 임상시험으로 전체 424명 중 125명(29.5%)이 한국인이었고, 한국인의 인구학적 정보 및 유효성 평가변수에 대한 기저치도 전체 시험대상자와 유사하였다.
- 한국인에서 보티옥세틴 투여군의 MADRS 점수 변화량은 비한국인에 비하여 작게 나타났으나 벤라팍신 투여군에서도 이러한 양상은 동일하여 비열등함을 입증하였고, 안전성에서도 유사한 양상을 보였다.

6.5.3. 가교평가에 대한 심사자의견

• 보티옥세틴은 ICH E5 가이드라인 부록 D에 따라 민족적 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 크다고 판단되지는 않는다.

- 보티옥세틴은 혈장단백결합율이 높고 전신작용을 갖는 약물로 병용 가능성이 높으나,
- PK에서 선형성을 보이고, 치료용량 범위가 넓고, 생체이용률이 높으며, 약물상호작용은 거의 나타나지 않는다.
- CYP2A6, 3A4/5, 2C9, 2C19, 2D6, UGT에 의해 대사를 받으며, 일부 산화효소에서 유전적 다형성이 알려져 있으나 대사경로가 다양하다.

• 한국인이 포함된 다국가 임상시험의 하위분석 결과 외국에서 실시한 임상시험 자료를 한국인에게 적용하는 것이 가능하다고 판단된다.

- CCT-002시험의 하위분석 결과 아시아인(한국인과 일본인 집단)과 비아시아인에서 브린텔릭스의 효과가 유사한 것으로 판단되며, 아시아인을 대상으로 한 임상시험 13926A의 분석 결과 한국인에서의 브린텔릭스의 효과가 아시아인 전체와 유사하였다.
- 13926A 시험에서 한국인 보티옥세틴 투여군의 MADRS 점수 변화량은 전체 피험자에 비하여 작게 나타났으나, 벤라팍신 투여군에서도 이러한 양상은 동일하여 비열등성을 입증하였다.
- 안전성과 관련하여 13926A 시험의 이상반응 프로파일은 전체 단기 안전성 평가결과와 유사하며, 13926A시험의 한국인 집단에서도 그 양상이 변화되지는 않았다. 전반적으로 한국인에서 비한국인에서보다 이상반응 발생율이 높게 나타났으나 이는 CCT-002 시험의 위약군 및 13926A 시험의 활성대조군에서도 동일하게 나타나 국가간 이상반응 보고율의 차이로 판단되며, 13926A시험에 참여한 한국인에서 발생한 이

상반응은 대부분 경증~중등증으로 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

- 따라서, 제출된 임상시험은 신청한 효능·효과 용법·용량을 뒷받침하며, 가교자료 평가 결과 외국의 허가사항을 용법용량 조절없이 적용 가능하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 2013.9.30. 허가
- 유럽 EMA 2013.12.18. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 브린델릭스정(보티옥세틴) vs 심발타(둘록세틴) vs 이팩사엑스알서방캡슐(벤라팍신)