<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 4월 30일

담당자	연구관	과 장
김지명	이윤숙	서경원

① 신청자	환인제약㈜
② 접수번호	20140216074(2014.12.09.), 20140216054(2014.12.09.), 20140216040(2014.12.09.), 20140216005(2014.12.09.)
③ 제품명	환인에스시탈로프람정20밀리그램, 환인에스시탈로프람정15밀리그램, 환인에스시탈로프람정10밀리그램, 환인에스시탈로프람정5밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(255 mg) 중 에스시탈로프람옥살산염(USP) 25.54 mg (에스시탈로프람으로서 20 mg) 이 약 1정(192 mg) 중 에스시탈로프람옥살산염(USP) 19.16 mg (에스시탈로프람으로서 15mg) 이 약 1정(128 mg) 중 에스시탈로프람옥살산염(USP) 12.77 mg (에스시탈로프람으로서 10 mg) 이 약 1정(92 mg) 중 에스시탈로프람옥살산염(USP) 6.39 mg (에스시탈로프람으로서 5 mg)
⑤ 효능・효과	주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료
⑥ 용법・용량	1일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않다. 이 약은 1일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투여한다. 1) 성인 (1) 주요우울장애: 상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 용량을 20mg으로 증량하고자 할 경우, 최소 1주 이상의 간격을 두고 증량하여야 한다. 일반적으로 항우울제의 효과 발현에는 2-4주가 필요하다. 증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월의 약물치료가 필요하다.

	(2) 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애: 초기용량으로 1일 5mg을 1주간 투여한 후 1일 10mg으로 증량하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 최대 효과는 약 3개월 후에 나타난다. 공황장애의 치료에서 이 약의 10주 이상의 장기간 투여시의 안전성 및 유효성에 대해서는 체계적으로 연구되지 않았다. 의사는 각각의 환자들을 주기적으로 재평가하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다. (3) 사회불안장애: 상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 일반적으로 증상의 개선을 위해서 2-4주가 필요하다. 그 이후에 환자의 반응에 따라 1일 5mg으로 감량하거나 1일 최대 20mg으로 증량할 수 있다. 사회불안장애는 만성적 경과를 나타내는 질환으로 치료 효과를 확실히 하기 위해 12주 동안 치료를 지속하는 것이 권장된다. 반응을 보이는 환자들에 대한 장기치료는 6개월간 연구되었으며 재발을 예방하기 위하여 개개의 환자별로 고려한다. 장기치료의 유용성에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다. 사회불안장애는 특정 장애에 대한 잘 규정된 진단 용어이며, 과도한 수줍음과는 혼동하지 않아야 한다. 약물치료는 사회불안장애가 유의하게 직업 및 사회 활동을 방해하는 경우에 한해 실시한다. 약물치료와 인지행동요법의 비교는 평가되지 않았다. 약물치료는 전체적인 치료 전략의 한 부분이다. (4) 범불안장애: 초기용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 최소 1주간 투여 후 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 12주 공개투여에 반응한 환자에 대해 최소 6개월간 1일 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 의사는 각각의 환자에 있어서 이 약의 장기치료의 유용성에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다. (5) 강박장애: 상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg으로 증량할 수 있다. 16주 공개투여에 반응한 환자들에 대해 최소 24주간 1일 10mg 또는 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 강박장애는 만성질환이므로 증상의 회복을 확신할 수 있도록 충분한 기간 동안

	투여해야 하며, 이 약을 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성과 투여용량을 정기적으로 재평가한다. 2) 신장애 환자 경미하거나 중등도의 신장애 환자의 경우 용량 조정이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자 (CLCR < 30㎖/min)의 경우 주의해야 한다. 3) 간장애 환자 초회량으로 1일 5mg을 처음 2주간 투여하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 10mg까지 증량할 수 있다. 4) 투여 중단 이 약의 투여를 중단하는 경우, 금단증상 발생 가능성을 피하기 위해 최소 1-2주에 걸쳐 점차적으로 감량해야 한다. 5) 정신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제 전환 관련 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다. 6) 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 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 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.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 결과보고서 (대조약: 한국룬드벡㈜, 렉사프로정20밀리그람(에스시탈로프람옥살산염)) 비교용출시험자료 (대조약: 환인제약㈜, 환인에스시탈로프람정20밀리그람(에스시탈로프람옥살산염))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 에스시탈로프람옥살산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표2]고가의약품 41번 citalopram의 염류 및 이성질체 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
  - 제17조제2항 및 제7조제2항
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 환인제약㈜ 환인에스시탈로프람정20밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국룬드벡㈜ 렉사프로정20밀리그람(에스시탈로프람옥살산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 환인에스시탈로프람정5밀리그램, 환인에스시탈로프람정10밀리그램과 환인에스시탈로프람정15밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 환인에스시탈로프람정20밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 환인에스시탈로프람정20밀리그램(환인제약㈜)과 대조약 렉사프로정20밀리그람(한국룬드벡㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 26명의 혈중 에스시탈로프람을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	렉사프로정 20밀리그램 (한국룬드벡㈜)	864±367	22.9±5.50	3.33±1.14	33.69±11.10
시험약	환인에스시탈로프람정20밀리그램 (환인제약㈜)	811±339	22.8±5.90	3.32±1.33	32.86±11.56
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.94~0.97*	*log 0.96~1.04*	-	-

(평균값±표준편차, n=26)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

2-1. 환인에스시탈로프람정15밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 환인에스시탈로프람정15밀리그램(환인제약㈜)은 대조약 환인에스시탈로프람정20밀리그램(환인제약㈜)과의 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-2. 환인에스시탈로프람정10밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 환인에스시탈로프람정10밀리그램(환인제약㈜)은 대조약 환인에스시탈로프람정20밀리그램(환인제약㈜)과의 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-3. 환인에스시탈로프람정5밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 환인에스시탈로프람정5밀리그램(환인제약㈜)은 대조약 환인에스시탈로프람정20밀리그램(환인제약㈜)과의 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.