의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.03.14.</td><td>접수번호</td><td>20160048166</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">알보젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">푸링세미정(펜디메트라진타르타르산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">펜디메트라진타르타르산염[DMF등록번호:20080204-99-E-47-03]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조판매품목</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1정(100밀리그램) 중
펜디메트라진타르타르산염 17.5밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">적절한 체중감량요법(식이요법 및/또는 운동요법)에 반응하지 않는 초기 체질량지수(Body Mass Index : BMI)가 30 kg/m2 이상, 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 BMI 27 kg/m2 이상인 비만 환자에서 칼로리 제한을 기본으로 하는 외인성 비만 치료 시 체중감량 요법의 단기간 보조요법. 이 약은 다른 식욕억제제와 병용하지 않고 단독으로만 사용해야 한다.

아래는 다양한 키와 체중에 근거한 체질량지수표이다. 체질량지수는 환자의 체중(kg)을 환자의 키(m)의 제곱으로 나누어 계산된다.

표 1. 체질량지수(BMI, kg/m2)</td></tr>
</table>

체중	키(cm)						
(kg)	150	160	170	175	180	185	190
60	26.7	23.4	20.8	19.6	18.5	17.5	16.8
65	28.9	25.4	22.5	21.2	20.1	19.0	18.0
70	31.1	27.3	24.3	22.9	21.6	20.5	19.4
75	33.3	29.3	26.0	24.5	23.1	21.9	20.8
80	35.6	31.3	27.7	26.1	24.7	23.4	22.2
85	37.8	33.2	29.4	27.8	26.2	24.8	23.5
90	40.0	35.2	31.1	29.4	27.8	26.3	24.9
95	42.2	37.1	32.9	31.0	29.3	27.8	26.3

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>100</td><td>44.4</td><td>39.1</td><td>34.6</td><td>32.7</td><td>30.9</td><td>29.2</td><td>27.7</td></tr>
<tr><td>105</td><td>46.7</td><td>41.0</td><td>36.6</td><td>35.9</td><td>34.0</td><td>32.1</td><td>30.5</td></tr>
<tr><td>110</td><td>48.9</td><td>43.0</td><td>38.1</td><td>35.9</td><td>34.0</td><td>32.1</td><td>30.5</td></tr>
<tr><td>120</td><td>53.3</td><td>46.9</td><td>41.5</td><td>39.2</td><td>37.0</td><td>35.1</td><td>33.2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td>성인 : 펜디메트라진타르타르산염으로서 1회 35 mg을 1일 2 ~ 3회 식사 1시간 전에 경구투여한다.
용량은 최소 유효 용량을 사용하되 적절한 반응을 얻을 수 있도록 개인별로 조정하여야 한다. 일부 환자에게는 1일 1회 17.5 mg이 적절할 수도 있다. 용량은 1회 70 mg을 1일 3회를 초과하여 복용하면 안 된다.
이 약은 단기간(4주 이내) 동안 투여한다. 단, 이 약의 부적절한 사용과 위험을 줄이기 위해서 환자가 첫 4주 이내에 만족할 만한 체중감량을 얻었을 경우(최소 1.8 kg 이상 체중 감량이 있거나 의사와 환자 모두 만족할만한 체중감량이 있다고 판단하였을 때)에는 이 약으로 치료를 지속할 수 있다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2016.07.28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td><동일 주성분의 미국 허가 현황>
• PHENDIMETRAZINE TARTRATE, SANDOZ (허가 79.4.16.)
- 주성분: Extended Release Capsule으로 펜디메트라진타르타르산염 105mg
• Bontril PDM, Valeant (허가 76.12.22.)
- 주성분: 펜디메트라진타르타르산염 35mg
- 허가사항은 제공되지 않음

* 신청 품목과 동일한 주성분 함량(17.5mg)으로 국외 허가된 품목 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>마약정책과 허가담당자 조안나, 강미선, 최희정, 김성진</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환계약품과 심사담당자 (안유) 조일영 , 최기환</td></tr>
</table>

			(기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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**

적절한 체중감량요법(식이요법 및/또는 운동요법)에 반응하지 않는 초기 체질량지수(Body Mass Index : BMI)가 30 kg/m^2 이상, 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 BMI 27 kg/m^2 이상인 비만 환자에서 칼로리 제한을 기본으로 하는 외인성 비만 치료 시 체중감량 요법의 단기간 보조요법. 이 약은 다른 식욕억제제와 병용하지 않고 단독으로만 사용해야 한다.

아래는 다양한 키와 체중에 근거한 체질량지수표이다. 체질량지수는 환자의 체중(kg)을 환자의 키(m)의 제곱으로 나누어 계산된다.

표 1. 체질량지수(BMI, kg/m^2)

체중 (kg)	키(cm)						
	150	160	170	175	180	185	190
60	26.7	23.4	20.8	19.6	18.5	17.5	16.8
65	28.9	25.4	22.5	21.2	20.1	19.0	18.0
70	31.1	27.3	24.3	22.9	21.6	20.5	19.4
75	33.3	29.3	26.0	24.5	23.1	21.9	20.8
80	35.6	31.3	27.7	26.1	24.7	23.4	22.2
85	37.8	33.2	29.4	27.8	26.2	24.8	23.5
90	40.0	35.2	31.1	29.4	27.8	26.3	24.9
95	42.2	37.1	32.9	31.0	29.3	27.8	26.3
100	44.4	39.1	34.6	32.7	30.9	29.2	27.7
105	46.7	41.0	36.6	35.9	34.0	32.1	30.5
110	48.9	43.0	38.1	35.9	34.0	32.1	30.5
120	53.3	46.9	41.5	39.2	37.0	35.1	33.2

○ **용법·용량**

성인 : 펜디메트라진타르타르산염으로서 1회 35 mg을 1일 2 ~ 3회 식사 1시간 전에 경구투

여한다.
용량은 최소 유효 용량을 사용하되 적절한 반응을 얻을 수 있도록 개인별로 조정하여야 한다. 일부 환자에게는 1일 1회 17.5 mg이 적절할 수도 있다. 용량은 1회 70 mg을 1일 3회를 초과하여 복용하면 안 된다.
이 약은 단기간(4주 이내) 동안 투여한다. 단, 이 약의 부적절한 사용과 위험을 줄이기 위해서 환자가 첫 4주 이내에 만족할 만한 체중감량을 얻었을 경우(최소 1.8 kg 이상 체중 감량이 있거나 의사와 환자 모두 만족할만한 체중감량이 있다고 판단하였을 때)에는 이 약으로 치료를 지속할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 전문의약품, 일반의약품, 생약제제를 포함하여 다른 식욕억제제와 병용투여시 중증 심질환이 발생할 수 있으므로 함께 사용하지 않는다.

이 약은 외인성 비만의 조절시 단독 요법으로 단기간 동안만 사용해야 한다. 선택적 세로토닌 재흡수 길항제(예, 플루옥세틴, 설트랄린, 플루복사민, 파록세틴)를 포함하여 체중감량을 목적으로 투여하는 다른 의약품과 이 약의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 따라서 이 약과 체중감량을 목적으로 하는 다른 약물과의 병용은 권장되지 않는다.

2) 원발성 폐동맥 고혈압(Primary Pulmonary Hypertension : PPH) : 한 외국의 역학연구에서 이 약을 포함한 식욕억제제의 투여가 치명적인 폐동맥 고혈압의 위험성 증가와 드물게 관련이 있었다.

3개월 이상의 식욕억제제 투여는 폐동맥 고혈압 위험의 23배 증가와 관련이 있었다. 반복된 약물치료로 인한 폐동맥 고혈압 위험 증가를 배제할 수 없다.

운동호흡곤란의 발현 또는 악화, 또는 예측되지 않았던 협심증 증상, 실신 또는 하지 말단 부종은 폐동맥 고혈압의 발현 가능성을 암시한다. 이 경우, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 발생 가능한 폐동맥 고혈압의 유무에 대하여 평가해야 한다.

3) 판막심장병(Valvular heart disease)

판막심장병은 펜플루아민, 덱스플루아민 같은 식욕억제제와 관련이 있으며 판막심장병이 발생할 수 있는 보조 위험인자로는 약물의 장기간 투여, 권장용량을 초과하는 용량 또는 다른 식욕억제제와의 병용이 있다. 이 약과 판막심장병과의 관련 가능성은 배제할 수 없지만 이 약을 단독으로 투여했던 환자에서 판막심장병은 거의 보고되지 않았다.

판막심장병 및 폐동맥 고혈압과 같은 가능한 중대한 유해반응의 잠재적 위험성은 체중 감

소의 잠재적 유익성과 비교하여 신중하게 평가되어야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 기존의 판막심장병 또는 폐동맥 고혈압을 진단할 수 있도록 투여 전 심장 평가를 고려해야 한다.

이 약은 알려진 심장잡음(murmur) 또는 판막심장병이 있는 환자에게는 권장되지 않는다.

이 약을 투여하는 동안 및 투여 후에 심장초음파상을 찍는 것은 발생될 수 있는 판막질환을 진단하는데 유용하게 쓰일 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 교감신경 흥분성 아민류에 과민하거나 특이체질인 환자
2) 진전된 동맥경화증 환자
3) 증후성 심혈관계 질환 환자
4) 폐동맥 고혈압 환자를 포함하는 중등도 ~ 중증의 고혈압 환자
5) 갑상샘 항진 환자
6) 녹내장 환자
7) 정신적으로 매우 불안하거나 흥분상태에 있는 환자
8) 약물 남용의 병력이 있는 환자
9) 다른 중추신경계 흥분제를 복용하고 있는 환자 또는 MAO억제제 복용 후 14일이 경과하지 않은 환자(혈압상승의 위험을 유발한다.)
10) 다른 식욕억제제를 복용하고 있는 환자(중증의 심질환이 발생할 수 있다.)
11) 심장잡음(murmur) 또는 판막심장병이 있는 환자
12) 16세 이하의 소아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 경증의 고혈압 환자
2) 수유부
3) 당뇨병 환자

4. 이상반응

1) 심혈관계 : 심계항진, 빈맥, 혈압상승
2) 중추신경계 : 과자극작용, 불안감, 어지럼, 불면증, 진전, 도취감, 두통, 드물게 권장 용

량에서 정신장애, 흥분, 홍조, 발한, 시야흐림

3) 소화기계 : 구갈, 불쾌감, 설사, 변비, 기타 소화기 장애(구역, 위통)

4) 비뇨생식기계 : 성적충동의 변화, 빈뇨, 요결핍, 발기부전

5) 과민반응 : 두드러기

5. 일반적 주의

1) 식욕억제 효과의 내성은 통상적으로 수주일 이내에 나타난다. 식욕억제 효과에 대한 내성이 나타났을 경우에는 용량을 증가시키지 말고, 이 약의 사용을 중지해야 한다.

2) 이 약은 중추신경계에 작용하므로 기계운전이나 자동차 운전 등의 위험한 활동에 종사하고 있는 사람들에게는 주의하여 투여해야 한다.

3) 당뇨병 환자에게 이 약과 식이요법을 동시에 사용하면 인슐린 요구량이 변경될 수 있으므로 인슐린 의존성 진성 당뇨병 환자에게 식이요법과 병행하여 이 약을 투여할 경우 인슐린 투여량을 조절하여야 한다.

4) 과량투여의 가능성을 최소화하기 위해 가능한 한 번에 최소 용량을 처방하거나 조제해야 한다.

5) 이 약은 최근 1년 이내에 다른 식욕억제제를 사용한 환자에게는 투여가 권장되지 않으므로 주의한다.

6) 이 약을 오랫동안 고용량으로 투여한 후 갑작스럽게 투여를 중지할 경우 극도의 피로나 우울증을 초래할 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약의 투여로 구아네티딘의 혈압강하 효과를 저하시킬 수 있다.

2) 요의 산성화는 이 약의 배설을 증가시킨다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다.
의사의 판단에 의해 이 약의 투여로 인한 잠재적 유용성이 잠재적인 위험성을 상회하지 않는 한, 더 많은 정보가 뒷받침될 때까지 이 약은 임신하거나 임신을 계획하고 있는 여성에게 투여되어서는 안 된다.

2) 이 약을 투여 시 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우 주의해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

16세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

(1) 급속한 과량투여의 증상으로 불안, 혼수, 진전, 반사항진, 호흡촉진, 혼란, 환각, 공격성, 공황상태가 나타날 수 있으며, 치명적인 중독 시 경련, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 중추신경계 흥분 후 극심한 피로와 우울증이 동반된다.

(2) 심혈관계 : 부정맥, 고혈압, 저혈압 및 순환계 허탈

(3) 소화기계 : 구역, 구토, 설사 및 복부 경련

2) 처치

(1) 과량투여시의 처치는 주로 대증적이며, 바르비탈류를 투여하는 진정작용을 포함한다.

(2) 급격한 혈압 상승 시에는 질산염 또는 신속 작용성 알파차단제 투여를 고려해야 한다. 이 경우 혈액투석 또는 복막 투석은 권장되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 기타

1) 의존성 : 이 약은 마약류관리에관한법률 및 마약류관리에관한법률시행령에 의하여 마약류로 지정되어있는 약물이다.

이 약은 화학적 및 약리학적으로 암페타민류와 연관되어 있다. 암페타민류 및 관련 흥분성 약물들은 남용성을 가지며, 이 약의 남용 가능성은 체중 감량 프로그램의 일부로서 의존성 약물치료의 필요성을 평가할 때 고려되어야 한다.

2) 암페타민류와 관련 흥분성 약물들은 강력한 정신적 의존성 및 심각한 사회적 기능장애와 연관될 수 있다.

3) 이 약을 고용량으로 장기간 투여 후 갑작스럽게 중단할 경우 극도의 피로와 정신적 우울증, 수면 EEG변화를 초래한다.

4) 이 약으로 인한 만성 중독 증상에는 중증의 피부병, 불면, 자극과민성, 기능항진, 성격의 변화 등이 있고, 가장 심각한 증상으로는 정신분열증과 유사한 정신이상이 나타난다.

5) 발암성, 변이원성, 생식독성

이 약의 발암성 가능성, 변이원성 가능성, 생식력에 미치는 영향에 대한 평가는 수행되지 않았다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 펜디메트라진타르타르산염

* 주성분 제조원 : OLON S.P.A.

- 주소 : VIA Milano, 186-20024 Garbagnate Milanese(MI), Italy
- DMF 등록번호 : 20080204-99-E-47-03

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 마약류

「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있다.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제27조제1항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감

제출자료 / 구분	자료번호																																		
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
.제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	x	x	※	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : -

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 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
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 (비교용출)

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 기허가된 자사의 고함량 제제(푸링정)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하며 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 생물학적동등성시험자료로 '4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음할 수 있음
- 동 품목허가를 위한 안전성・유효성 심사 자료로 생물학적동등성시험자료가 제출되었으며 동 자료에 대해 약효동등성과 검토 결과, 적합함
- '효능・효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항'은 자사 고함량 제제인 '푸링정'과 동일하게 신청하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 푸링세미정(펜디메트라진타르타르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 자율신경계 (123)
- 약리작용 기전 : phenylalkylamine sympathomimetic amine 으로 암페타민과 유사한 약리작용을 가지며 식욕억제, 중추신경계 작용 및 대사 작용 관여로 비만 치료 효과를 가짐

1.2. 기원 및 개발경위

- 자사의 '푸링정(펜디메트라진타르타르산염)'에 대한 주성분 함량 감소(35mg → 17.5mg) 품목으로 환자의 복약 순응도를 높일 목적으로 개발
- 푸링정(펜디메트라진타르타르산염) 알보젠코리아(주) 1998.06.16.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 펜디메트라진타르타르산염

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 펜디메트라진타르타르산염 : 미국약전 '펜디메트라진타르타르산염'항에 의함.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 미국약전(USP) "Phendimetrazine Tartarate Tablet' 항에 의함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기. 실온보관, 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 6개월, 가속 6개월 안정성 시험결과에 근거하여 '의약품등의 안정성시험기준'에 따라 신청 저장방법(기밀용기, 실온보관)과 사용기한(제조일로부터 12개월)을 설정하였음.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 동 품목은 기허가된 자사의 고함량 제제(푸링정)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하며 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 생물학적동등성시험자료로 '4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음할 수 있음

- **생물학적동등성시험자료 (적합)**
  - 대조약 : 푸링정, 알보젠코리아(주), 시험약 : 푸링세미정, 알보젠코리아(주)
  - 기허가 고함량(35mg)의 허가된 용법·용량 범위 내의 저함량(17.5mg) 제제 허가 신청 건으로 효능·효과, 용법용량, 사용상 주의사항은 자사 고함량 제제(푸링정)과 동일함