의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.7.2.	접수번호	20250108182
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		환인제약(주)		
제 품 명		환인아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아토목세틴염산염([redacted])※민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		흰색의 타원형 필름코팅정 1정(309밀리그램) 중 아토목세틴염산염 45.71밀리그램(아토목세틴으로서 40밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2026.1.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 이혜원 심사원, 주정혼 연구관, 김소희 과장 (동등성) 전민혜 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (기시) 김신영 주무관, 권경진 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서			GMP 담당자	

* 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

종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제.진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.

○ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 오전에 1일 1회 경구 투여할 수 있다. 이 약을 1일 1회 투여하였을 때 만족할 만한 임상적 반응(내약성 또는 유효성)에 도달하지 못하는 환자들은 오전과 늦은 오후 또는 이른 저녁에 동일한 용량으로 나누어 1일 2회 복용할 수 있다. - 70 kg 체중까지의 소아에 대한 용량 이 약은 1일 총 약 0.5 mg/kg의 용량으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일 동안 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 약 1.2mg/kg/day이다. (환자의 체중 및 사용되는 이 약 함량에 따라 다름) 1.2 mg/kg/day보다 높은 용량에서 추가적인 이득은 입증되지 않았다. 소아에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다. - 성인 및 70 kg 체중을 초과하는 소아에 대한 용량 이 약은 1일 총 약 40mg으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일간 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 80mg이며 충분한 반응을 보이지 않는 환자들에게는 2~4 주 후 최대 100 mg까지 증량할 수 있다. 고용량에서의 효과가 증가한다는 자료는 없다. - 간기능장애환자 중등도의 간기능장애(Child-Pugh Class B)가 있는 환자에 대해서는, 초기 용량 및 목표 용량을 통상적인 용량의 50%로 감소시켜야 한다. 중증의 간기능장애(Child-Pugh Class C)가 있는 환자에 대해서는, 초기 용량과 목표 용량을 통상적인 용량의 25%까지 감소시켜야 한다. - 신기능장애환자 말기 신장 질환자들은 건강한 피험자에 비해 이 약에 대한 전신노출 정도가 더 높지만(약 65% 증가), mg/kg 용량에 대하여 노출을 조정하였을 때는 차이가 없었다. 따라서 말기 신장 질환이 있거나 낮은 수준의 신기능장애가 있는 ADHD 환자에게 통상적인 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 말기 신장 질환이 있는 환자에 대하여 고혈압을 악화시킬 수 있다. - 6세 미만의 소아에 대한 이약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안된다.

- 노인 환자: 해당 사항 없음.

- 지속/연장 치료
위약 대조 연구에서, ADHD 환자를 얼마동안 이 약으로 치료 해야 하는지를 제시해 주는 유용한 증거는 없었다. 그러나 일반적으로, ADHD의 약물학적 치료는 광범위한 기간 동안 이루어 져야 한다는 것에는 동의한다. 그럼에도 불구하고, 이 약을 연장된 기간 동안 사용하기로 결정한 의사는, 각각의 환자에 대해 약물의 장기간 사용의 효용성을 주기적으로 재평가 해야 한다.

- 일반적 용량 정보
이 약은 공복 혹은 음식물과 함께 복용 할 수 있다.
120mg이 넘는 1회 용량과 150mg을 넘는 1일 총 용량에 대한 안전성은 체계적으로 평가 되지 않았다.

-CYP2D6 강력 저해제와의 병용에 대한 용량 조절
CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중까지의 소아에게, 이 약은 0.5mg/kg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 1.2mg/kg/day까지 증량되어야 한다.

CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 성인 및 70kg 체중 이상에서의 소아에게, 이 약은 40mg/day로 시작 해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 80mg/day까지 증량되어야 한다.

이 약은 용량 감량 없이 중단 할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 자살과 관련된 행동
아토목세틴을 투여한 환자들에서 자살과 관련된 행동이(자살 시도 및 자살 관념) 보고되었다.
이중맹검으로 수행된 임상시험에서, 위약군에서는 이러한 이상이 없었으나, 아토목세틴을 투여한 소아에서는 자살과 관련된 행동이 흔하지 않지만 더 높은 빈도로 관찰되었다. 12건의 임상시험 중 아토목세틴을 투여한 환자들에서 0.44%의 빈도로 발생하였다[투약군 1357명 중 6명(자살시도 1명, 자살관념 5명)]. 위약군에서는 이러한 이상이 없었다(n=851). 이러한 이상을 경험한 소아의 연령 범위는 7 ~ 12세였다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 자살과 관련된 행동의 발현 또는 악화에 대하여 신중하게 모니터링되어야 한다.
2) 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성
임상시험에서 아토목세틴을 투여한 소아에서 위약을 투여한 피험자에 비해 적개심(주로, 공격성, 반항 행동 및 분노) 및 감정적 불안정성이 더 높은 빈도로 관찰되었다.
주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성의 발현 또는 악화를 신중하게 모니터링 하여야 한다.
3) 중대한 간 손상
시판 후 조사 결과 이 약은 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다는 보고가 있었다. 6000명의 환자를

대상으로 한 임상 시험에서 간 손상이 발견 되지 않았음에도 불구하고, 시판 후 경험에서 이 약 사용과 관련이 있거나 관련이 있을 것으로 간주된 임상적으로 유의한 간 손상이 드물게 나타났다. 실제보다 적게 보고되었을 가능성도 있으므로, 발병률을 정확히 추정하기는 불가능하다. 간손상이 보고된 대부분 경우에는 아토목세틴 투여시작 120일 이내에 발생하였고, 일부 환자에서는 현저하게 증가된 간 효소(정상의 상한기준(ULN) 20배 이상). 빌리루빈 수치(정상의 상한기준(ULN) 2배 이상)가 증가된 황달이 나타났으며, 아토목세틴 복용 중단 후에 회복되었다. 한 환자에게서, 간 손상은 간 효소의 증가(정상의 상한기준(ULN) 40배에 이름)와 황달 (빌리루빈이 ULN의 12배에 이름)로 나타났으며, 재 투약 시 재발하고 휴약시에 회복되어 이 약이 간 손상의 원인임을 시사해 주었다. 이런 반응은 치료가 시작된 후 수개월 후에 발생할 수 있으나, 검사적 이상은 약물 중단 후에도 수 주 동안 악화될 수 있다.

언급된 환자는 간 손상에서 회복 되었고, 간이식을 필요로 하지는 않았다. 그러나, 소수의 환자에서, 심각한 약물 관련 간 손상이 사망이나 간이식을 요하는 급성 간부전으로의 이행을 유발할 수도 있다.

이 약은 황달이나 간 손상의 검사적 증거가 있는 환자에게는 투여를 중단해야 하며, 재투약해서도 안된다. 간 효소 수준의 측정을 위한 실험실적 검사는 간기능장애의 일차 증상 또는 징후가 나타났을 때 수행해야 한다(예. 가려움, 짙은 뇨, 황달, 우상복부 압통(RUQ tenderness) 또는 설명되지 않는 “독감-유사“증상).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 기타 성분에 과민증을 나타내는 환자

2) MAO 억제제 복용환자 : 이 약을 MAO억제제(monoamine oxidase inhibitors) 와 병용해서는 안된다. MAO억제제 투약 종료 후 적어도 2주 이내에 투약해서는 안된다. 마찬가지로 이 약 투약 종료 후 2주 이내에 MAO 억제제를 투약해서는 안된다. 뇌의 monoamine 농도에 영향을 주는 약물과 MAO억제제를 병용했을 때, 심각하거나 때로 치명적인 반응이 생겼다는 보고가 있다(고열, 경직, 간대성 근경련, 활력 징후의 급속한 변동을 동반하는 자율신경계 불안정, 섬망과 혼수상태로 전이될 수 있는 과도한 흥분을 포함하는 정신상태의 변화). 몇 례는 신경이완제 악성증후군과 비슷한 양상을 보이기도 했다. 이런 반응은 이들 약물이 동시에 투여되거나 근접하여 투여될 때 발생할 수 있다.

3) 협우각 녹내장 환자 : 임상 시험에서 이 약의 사용으로 동공 산대 발생율이 증가하였으므로, 협우각 녹내장이 있는 환자에게는 사용해서는 안된다.

4) 크롬친화세포종(갈색세포종)환자: 이 약을 투여한 크롬친화세포종 환자나 크롬친화세포종 병력이 있는 환자에게 혈압상승과 빠른 부정맥을 포함하는 심각한 반응이 보고되었다. 그러므로 크롬친화세포종 환자나 크롬친화세포종 병력이 있는 환자에게는 사용해서는 안된다.

5) 중증 심혈관 질환 환자: 이 약은 임상적으로 중요한 혈압 또는 심박수의 증가를 경험하는 경우(예, 혈압 ≥15～20 mmHg, 심박수 ≥20 bpm) 상태가 악화될 것이라고 예상되는 중증 심장 또는 혈관 질환을 가진 환자에게 사용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 알러지 반응의 가능성: 흔하지 않지만 이 약을 투여한 환자들에게서 발진, 혈관 신경 부종, 두드러기, 아나필락시스 반응등의 알러지 반응이 보고되었다.

2) 갑작스런 사망과 이전의 구조적인 심장 이상 또는 다른 심각한 심장 문제: 이 약의 상용량을 복용한 구조적인 심장 이상이 있는 소아에서 갑작스런 사망이 보고되었다. 비록 심각한 구조적인 심장 이상만으로 갑작스런 사망에 대한 위험이 증가할 수도 있지만, 이 약은 심각한 구조적인 심장 이상을 가진 소아에게는 주의를 가지고 사용해야 하고 심장 전문의와 상의를 해야 한다.

3) 심혈관계에 미치는 영향: 이 약을 투여하는 대부분의 환자들은 약간의 심박수 증가(평균 <10 bpm) 및/또는 혈압 증가(평균 < 5mmHg)를 경험했다. 대부분의 환자들에서 이러한 변화는 임상적으로

중요하지 않다. 이 약은 고혈압, 빈맥, 심혈관질환 또는 뇌혈관질환의 환자와 같이 혈압 또는 심박수의 상승에 의해 기존의 질병이 악화될 수 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 그러나 일부 환자(소아 및 성인의 약 5-10%)에서 임상적으로 중요한 심박수(≥20 bpm)또는 혈압(≥15～20 mmHg)의 증가를 경험하였다 (Table 1. 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 임상적으로 중요한 상승 가능성을 확인하기 위해, 이 약 투여 전, 용량 변경 시 그리고 투여하는 동안 심박수와 혈압을 정기적으로 측정해야 한다.

Table 1: 소아 및 성인의 급성 위약대조 임상시험에서 관찰된 임상적으로 중요한 혈압 및 심박수의 변화

	소아 급성 위약 대조				성인 급성 위약 대조			
	최대[a]		종료점		최대[a]		종료점	
	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약	아토목세틴	위약
	%	%	%	%	%	%	%	%
이완기혈압 (≥15mmHg)	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
수축기혈압 (≥20mmHg)	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
심박수 (≥20bpm)	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

a. 전체 임상시험기간 중 분석기준을 만족하는 환자수가 최대인 시점

이 약을 투여하는 동안 기립성저혈압이 보고되었다. 이 약은 저혈압의 소인이 될 수 있는 질병 또는 갑작스러운 심박수 또는 혈압변화와 관련된 상태에 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

4) 이 약은 선천적 또는 후천적 긴 QT 환자 또는 QT 연장 가족력 환자에게 주의하여 사용한다.

5) 간에 미치는 영향: 황달 또는 간 손상에 대한 검사적 증거가 있는 환자에 대해서는 이 약을 중단해야 하며, 재투여해서는 안된다. 매우 드물게 황달과 함께 간 효소 수치 및 빌리루빈의 상승에 의해 나타나는 간 독성이 보고되었다. ('1. 경고 3) 중대한 간손상' 항 참조)

6) 성장과 발달: 이 약 투여 기간 동안 성장 및 발달을 모니터링해야 한다. 장기간의 치료를 요하는 환자들을 모니터링하고, 성장하지 않거나 만족할만한 체중 증가를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 용량을 감소시키거나 치료를 일시 중지하는 것을 고려해야 한다.

임상 데이터는 인지 기능 또는 성적 성숙에 대한 이 약의 유해 작용을 시사하지 않지만, 가용할 수 있는 장기간의 데이터는 제한적이다. 따라서 장기적인 치료를 요하는 환자들에 대해서는 신중하게 모니터링해야 한다.

7) 정신병적 또는 조증의 증상: 이 약의 상용량에 의해 이전의 정신질환 또는 조증 이력이 없는 환자에서 투여 후 정신병적 또는 조증의 증상(환각, 망상, 조증 또는 초조)이 일어날 수 있다. 이 경우, 약에 의한 효과 및 치료 중단을 고려해야 한다. 아울러 기존의 정신병적 또는 조증 악화를 일으킬 수 있는 가능성도 배제할 수 없다.

8) 발작: 이 약은 발작의 잠재적 위험을 가지고 있다. 발작 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의해서 사용해야 한다. 발작이 발병되거나 다른 이유가 밝혀지지 않은 발작 횟수가 증가된 환자에서는 약의 중단은 고려되어야 한다.

9) 6세 미만의 소아: 6세 미만의 소아에서는 유효성 및 안전성이 확립되지 않았으므로 이 약이 사용되어서는 안된다.

10) 다른 효능효과: 이 약은 주요우울증과/또는 불안증에 대한 임상 시험의 결과에서 위약과 대조하여 어떠한 효력도 보이지 않았고 그러므로 효과가 없었다.

4. 이상반응

1) 임상시험 경험 : 이 약은 임상 연구에서 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)를 가진 5382명의 소아 및 1007명의 성인에게 투여 되었다. ADHD의 임상 시험 기간 동안, 1625명의 환자가 1년 이상 그리고 2529명의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았다. 임상 시험은 광범위하게 변화하는 조건하에서 실행되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 발견된 이상 반응율은 다른 약의 임상시험에서의 것과 직접 비교할 수 없고 이것은 실제에서 관찰되는 발생율을 반영하지 않는다.

2) 소아 :

○ 식욕 저하와 관련하여, 이 약을 투여 받은 일부 환자들은 치료 초기에 체중과 신장 모두에서 성장지연을 나타내었다. 대체로 이 약으로 치료를 받은 환자들은, 장기간 치료 시 체중과 신장증가의 초기저하 이후, 정상적 발달 그룹에서 예측되는 평균체중과 신장으로 회복하였다.

○ 소아의 임상 시험에서 이상 반응으로 인한 치료 중단의 원인

소아의 위약 대조 급성 시험에서, 이 약 투여군의 3.0%(48/1613) 및 위약 투여군의 1.4% (13/945)가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 모든 연구에서 (open-label 연구와 장기간 연구 포함), extensive metabolizer (EM)환자의 6.3%와 poor metabolizer (PM)환자의 11.2%가 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약을 투여 한 환자 중, 1명 이상이 과민성(0.3%, N=5), 졸림(0.3%, N=5), 공격성(0.2%, N=4), 구역(0.2%, N=4), 구토(0.2%, N=4), 복통(0.2%, N=4), 변비(0.1%, N=2), 피로(0.1%, N=2), 비정상 느낌(0.1%, N=2) 그리고 두통(0.1%, N=2)으로 치료를 중단하였다.

○ 발작

이 약은 시판전임상에서 발작장애를 앓는 소아 환자들이 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 임상 개발 프로그램에서 발작은 평균 연령 10세(6 ~ 16세)의 소아 0.2%(12/5073)에서 보고되었다. 이 임상에서 발작에 대한 위험성은 extensive metabolizer가 0.2%(11/4741)에 비해 poor metabolizer는 0.3%(1/293)이었다.

○ 소아의 급성 위약 대조 시험에서, 일반적으로 관찰되는 이상 반응

위약군에서는 관찰되지 않고, 이 약 복용시 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 또는 그 이상의 발생률)을 Table 2에 나타냈다. 1일 2회 용법(BID)과 1일 1회 용법(QD)에 대한 결과는 Table 3의 내용을 제외하고 서로 비슷했다. 이 약 투여 환자에서 가장 일반적으로 관찰되는 이상 반응(BID 또는 QD 용법에서, 5% 또는 그 이상의 발생률과 적어도 위약군의 2배의 발생률)은 소화불량, 구역, 구토, 피로, 식욕저하, 복통, 졸림 등이다.(Table 2 및 3 참고).

임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 소아 환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥20 bpm) 또는 혈압((≥15～20 mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table 2: 소아의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응[a]	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=1597)	위약 (N=934)
위장관 이상		
복통[b]	18	10
구토	11	6
구역	10	5
전신 이상		
피로	8	3
과민성	6	3
기대하지 않은 치료반응	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	3	0
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	4
식욕 부진	3	1
신경계 이상		
두통	19	15
졸림[c]	11	4
어지러움	5	2
피부 및 피하 조직 이상		
발진	2	1

a이 약을 투여 한 환자 중 최소 2% 이상에서 이상 반응이 보고되었으며, 이는 위약군보다 큰 수치이다.
기준에는 부합되지 않았으나, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고되었으며, 아토목세틴과 관련 가능성이 있는 이상반응들은 혈압 상승, 이른 아침에 잠에서 깸(말기불면증), 홍조, 동공 산대, 동결절 빈맥, 무기력, 두근거림, 기분동요, 변비이다. 이 약을 투여한 환자의 최소 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 적거나 같은 빈도로 보고된 이상반응은 인후통, 불면증(초기 불면증, 중기불면증 포함)이다. 이러한 기준에는 맞지 않지만 통계적으로 유의한 용량반응관계를 보인 이상반응은 가려움증이다.
b 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다:
c 졸림은 진정, 졸림을 포함한다.

Table 3: 소아의 급성시험(18주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응	BID 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)		QD 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=715)	위약 (N=434)	아토목세틴 (N=882)	위약 (N=500)
위장관 이상				
복통[a]	17	13	18	7
구토	11	8	11	4
구역	7	6	13	4
변비[b]	2	1	1	0
전신이상				
피로	6	4	9	2
정신계 이상				
기분동요(mood swings)[c]	2	0	1	1

a 복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다.
b 변비는 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 약리학적 가능성이 있으므로 테이블안에 포함되었다.
c 기분 동요는 0.05수준에서 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 p값은 0.1이하였다(경향).
소아 CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자에 비하여 PM 환자에게 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.
불면증(PMs의 11%, EMs의 6%); 체중 감소(PMs의 7%, EMs의 4%); 변비(PMs의 7%, EMs의 4%); 우울1(PMs의 7% EMs의 4%), 떨림(PMs의 5%, EMs의 1%); 찰과상(PMs의 4%, EMs의 2%); 중기 불면증(PMs의 3%, EMs의 1%); 결막염(PMs의 3%, EMs의 1%); 실신(PMs의 3%, EMs의 1%); 이른 아침에 잠에서 깸(PMs의 2%, EMs의 1%); 동공 산대(PMs의 2%, EMs의 1%); 진정(PMs의 4%, EMs의 2%) 1우울은 다음 용어를 포함한다: 우울, 주요우울, 우울증상, 우울한 기분, 불쾌감
3) 성인의 임상 시험 :
○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 이상 반응 때문에 치료를 중단했을 경우, 그 원인
성인의 위약 대조 급성 시험에서, 11.3%(61/541)의 이 약 투여군과 3.0%(12/405)의 위약군이 이상 반응 때문에 시험을 중단하였다. 이 약 투여 환자 중, 1명 이상이 불면증(0.9%, N=5); 구역(0.9%, N=5); 흉통(0.6%, N=3); 피로(0.6%, N=3); 불안(0.4%, N=2); 발기부전(0.4%, N=2), 기분동요(0.4%, N=2); 신경질(0.9%, N=2), 두근거림(0.4%, N=2 0.7%, N=2); 및 뇨 저류(0.4%, N=2)로 치료를 중단하였다.
○ 발작

이 약은 시판전 임상에서 발작질환을 가진 성인 환자들이 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 임상 개발 프로그램에서 발작은 성인환자의 0.1%(1/748)에서 보고되었다.
임상시험에서 poor metabolizer에서 발작은 없었던 것에 비해(0/43) extensive metabolizer에서 0.1%(1/705)가 보고되었다.

○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 일반적으로 관찰 되는 이상 반응

이 약의 사용과 관련하여 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 혹은 그 이상의 발생률)과 위약 투여 환자에서 같은 빈도로 발생하지 않는 이상 반응(위약군보다 이 약 투여군에서 더 많이 발생)을 Table 4에 나타냈다. 이 약을 투여한 환자에게서 일반적으로 가장 많이 관찰되는 이상 반응은(5% 혹은 그 이상의 발생률 및 위약군 발생률의 최소 2배) 변비, 구강건조, 구역, 식욕저하, 어지러움, 발기 불능, 배뇨 지연 및/혹은 뇨 저류이다(Table 4 참조).
임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 성인환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥20 bpm) 또는 혈압((≥15～20 mmHg)의 증가를 경험하였다.

Table4: 성인의 급성시험(25주까지)에서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-급성 이상 반응

이상 반응a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
장기 분류/ 이상 반응	아토목세틴(N=1697)	위약(N=1560)
심장 이상		
두근거림	3	1
위장관 이상		
구강건조	20	5
구역	26	6
변비	8	3
복통[b]	7	4
소화 불량	4	2
구토	4	2
전신 이상		
피로	10	6
오한	3	0
신경과민	2	1
과민성	5	3
구갈	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	2	1
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	3
신경계 이상		
어지러움	8	3
졸림[c]	8	5
감각이상	3	0
정신계 이상		
비정상적인 꿈	4	3
불면증[d]	15	8
성욕 저하	3	1
수면 이상	3	1
신장 및 비뇨기 이상		
배뇨 지연[e]	6	1
배뇨곤란	2	0
생식계 및 유방 이상		
발기 장애[f]	8	1
월경통[g]	3	2
사정지연[f] 및/또는 사정장애[f]	4	1
피부 및 피하 조직 이상		
다한증	4	1
혈관 이상		
안면 홍조	3	0

a아토목세틴 투여 환자에서 위약군 보다 최소 2% 이상 더 많이 보고된 반응.
기준에는 적합하지 않았지만, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고된 반응으로 아토목세틴 치료와의 관련 가능성이 있는 이상반응은 말초한랭, 빈맥, 전립선염, 고환통증, 비정상 오르가즘, 고창, 무기력, 냉감, 근경련, 미각이상, 초조, 안절부절증, 뇨절박, 빈뇨, 가려움증, 두드러기, 홍조, 진전, 불규칙한 월경, 발진, 그리고 뇨저류이다. 아토목세틴 투여 환자에서 위약군보다 최소 2% 적거나 같다고 보고된 반응은 불안, 설사, 등의 통증, 두통, 그리고 구인두통이다.
b복통은 상부 복통, 복통, 위의 불쾌감, 복부 불쾌감, 상복부 불쾌감을 포함한다:
c졸림은 진정, 졸림을 포함한다:
d불면은 불면증, 초기 불면증, 중기불면증, 그리고 말기불면증을 포함한다:
e 뇨 저류는 배뇨 지연, 뇨 흐름감소를 포함한다:
f 총 남성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=943; 위약, N=869)
g 총 여성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=754; 위약, N=691)
CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자에 비하여 PM환자에게 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.
시야흐림(PMs의 4%, EMs의 1%); 구강건조(PMs의 35%, EMs의 17%); 변비(PMs의 11%, EMs의 7%); 신경과민(PMs의 5% EMs의 2%); 식욕감소(PMs의 23%, EMs의 15%); 진전(PMs의 5%, EMs의 1%); 불면증(PMs의 19%, EMs의 11%); 수면 이상(PMs의 7%, EMs의 3%); 중기 불면증(PMs의 5%, EMs의 3%); 말기 불면증(PMs의 3%, EMs의 1%); 뇨저류(PMs의 6%, EMs의 1%); 발기 장애(PMs의 21%, EMs의 9%); 사정장애(PMs의 6%, EMs의 2%); 다한증(PMs의 15%, EMs의 7%); 말초한랭(PMs의 3%, EMs의 1%)

○ 남성 및 여성의 성기능 장애: 이 약은 몇몇 환자에게서 성기능에 손상을 주는 것으로 나타났다. 성욕, 성행위 및 성만족도의 변화는 의사와 환자간에 서로 다루기 힘든 부분이고 특별한 주의를 요하기 때문에, 대부분의 임상시험에서 잘 평가되지 못했다. 따라서 제품라벨에 언급되어 있는 부적당한 성경험과 성행위 발생률의 평가는 실제 발생률보다 낮게 측정되었을 수 있다. Table 4에 위약대조시험에서 이 약 투여 환자의 최소 2% 이상 보고된 성적 이상 반응의 발생률이 나타나 있다. 이 약과 관련된 성기능 장애 조사에 대해 적절하게 잘 관리된 연구는 없다. 이 약 사용과 관련된 성기능 장애의 위험성을 정확하게 알기 힘들기 때문에, 의사는 이러한 이상 반응에 대해 정기적으로 조사해야 한다.

4) 한국 소아를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아토목세틴 복용환자에서 일반적으로 나타나는 이상반응은 다음과 같다.
이 약 투여에 관련되어 나타난 이상 반응

이 약 투여에 관련되어 나타난 이상 반응	0.01~0.35 mg/kg/day N=51명 n(%)	0.36~0.85 mg/kg/day N=54 명 n(%)	>0.85 mg/kg/day N=48 명 n(%)
이 약 투여에 관련되어 나타난 1회 이상의 이상 반응을 보인 환자수	15 (29.41)	22 (40.74)	28 (58.33)
복통	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
상부 복통	0 (0)	5 (9.26)	4 (8.33)
분노	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
감정둔마	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
식욕부진	2 (3.92)	2 (3.70)	6 (12.50)
불안	1 (1.96)	1 (1.85)	0 (0)
충수염	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
천식	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
가슴 불쾌감	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
결막염	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
변비	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
식욕감소	1 (1.96)	4 (7.41)	6 (12.50)
흥미감소	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
수면위상지연	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)
설사	0 (0)	0 (0)	2 (4.17)
어지러움	1 (1.96)	3 (5.56)	0 (0)
소화불량	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
말더듬	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
정서장애	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
야뇨증	2 (3.92)	0 (0)	0 (0)
트림	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
피곤	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
두통	0 (0)	2 (3.70)	2 (4.17)
식욕증가	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
불면증	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
짜증	2 (3.92)	2 (3.70)	4 (8.33)
관절염좌	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
비인두염	3 (5.88)	4 (7.41)	2 (4.17)
구역	2 (3.92)	3 (5.56)	2 (4.17)
악몽	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
기립성 저혈압	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
인후통	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
폐렴	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
두드러기	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)
정신운동 과행동	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)
교통사고	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
진정	1 (1.96)	0 (0)	1 (2.08)
부비동염	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
수면장애	4 (7.84)	0 (0)	1 (2.08)
플럼	0 (0)	1 (1.85)	4 (8.33)
틱	1 (1.96)	0 (0)	1 (2.08)
진전	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
상부 호흡기계 감염	0 (0)	1 (1.85)	1 (2.08)
수두	1 (1.96)	0 (0)	1 (2.08)
구토	2 (3.92)	0 (0)	1 (2.08)
체중감소	1 (1.96)	1 (1.85)	0 (0)

5) 외국에서의 시판 후 사용 경험

다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 연관이 있는 것으로 보고되었고 이것은 이 약의 시판 전 임상과는 연관이 없었다. 자발적 보고라는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵다.

- 심혈관계: QT 지연, 실신, 레이노 현상
- 전신이상: 기면
- 신경계 이상: 지각감퇴, 소아에서의 감각이상; 이상감각, 틱
- 정신 이상: 우울증과 우울한 기분, 불안, 정신병(환각 포함), 초조, 자살관련 사건, 공격, 적개심, 감정적 불안정
- 발작: 발작은 시판 후 기간 동안 보고되었다. 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작장애와

밝혀진 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 밝혀지지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함한다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘들다.

- 피부, 피하조직 이상: 다한증
- 비뇨생식기계: 남성 골반 통증; 소아에서의 뇨지체; 소아에서의 뇨저류, 지속발기증, 남성생식기 통증
- 간-담도 이상: 간기능 검사 이상, 황달, 간염

6) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 654명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 16.67%(109/654명, 139건)로 주로 졸림 3.21%(21명), 구역 3.21%(21명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.75%(18명) 등이 나타났다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 15.75%(103/654명, 129건)이었으며, 주로 구역 3.21%(21명), 졸림 3.06%(20명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.45%(16명) 등이 나타났다.

이 약과의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례로 비정상적 꿈, 주의산만, 빈뇨, 구강건조가 각 1건씩 보고되었다.

② 재심사 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 78건이 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례가 시력 감소, 안압상승, 익사, 자살시도가 각 1건씩 있었고, 주 유해사례로 두통 및 효과 부족이 각 9건, 구역 7건, 식욕감소 6건, 발작 및 틱 각 4건, 복통, 구토 및 졸림 각 3건, 불면증 및 안압상승 각 2건 등이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기는 어렵다.

5. 일반적인 주의

1) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)(DSM-IV)의 진단은, 손상을 초래하는 충동적 과잉행동 또는 부주의한 증상을 포함하며, 이는 7세 이전에 나타날 수 있다. 증상은 지속적이어야 하고, 유사한 발달 과정에 있는 개개인에서 전형적으로 보여지는 것보다 심해야 하며, 임상적으로 유의한 손상을 일으켜야 하고(예: 사회적, 학문적 혹은 직업 기능 등), 2가지 혹은 그 이상의 환경에서 나타나야 한다(예: 학교(혹은 직장)와 집). 다른 정신 질환에 의한 증상이 더 많은 비율을 차지해서는 안된다. 충동적 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지 이상이 최소 6개월 이상 지속되어야 한다.: 세부적인 주의력 부족/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 청취능력 부족, 업무수행 능력 부족, 단체 부적응, 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 잦은 분실, 주의 산만, 건망증. 충동적 과잉행동 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지가 최소 6개월 이상 지속되어야 한다.: 조바심/부주의한 실수, 자리를 벗어남, 부적절한 질주/기어오름, 조용하게 행동하는데 어려움, “끊임없이 활동함“, 말수가 과도하게 많음, 엉겁결에 대답함, 차례를 기다리지 못함, 잦은 참견. 복합적 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의 기준에 모두 부합해야 한다.

2) 특별히 진단적으로 고려해야 할 사항 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렷한 병인은 알려져 있지 않고, 단일 진단 방법도 없다. 적절한 진단을 위해서는 의학적뿐만 아니라 특별한 정신학적, 교육적 및 사회적 자료가 필요 하다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다. 진단은 환자의 완전한 기록과 평가에 기반 해야 하며, DSM-IV 기준에서 요구되는 점수를 만족하는 것만으로 진단되어서는 안된다.

3) 심화 치료 프로그램의 필요성 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, 이 증후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 소아에게는 적절한 교육이

필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자의 증상이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.
4) 본제의 안전한 사용을 위한 추가 정보 : 종합적 치료 프로그램에는 전형적으로 심리학적, 교육적 및 사회적 조치를 포함하며, 짧은 집중력 기간(short attention span), 주의 산만, 감정의 불안정성, 충동성, 중등도 내지 중증의 과잉행동, 경미한 신경학적 징후 및 비정상적 뇌파의 만성적인 병력을 포함하는 증상들로 특징 지워지는 행동적 증후군을 가진 소아들을 안정화시키는데 목적이 있다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다.
약물학적 치료는 이러한 증후군을 가진 모든 소아에게 적용되지 않으며, 약물 사용에 대한 결정은 소아의 연령 및 증상의 지속성과 관련하여 해당 소아에게서 나타나는 증상의 중증도를 철저하게 평가한 후 이루어져야 한다.
5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. 연구 프로그램에서, 뚜렷한 금단 증상은 나타나지 않았다. 유의한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 서서히 감량할 수도 있다.
증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 12세 이상의 소아에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적합할 수 있다. 하지만, 성인기에 이 약 투여를 시작하는 것은 적절하지 않다.
6) 장기사용 : 이 약의 장기 사용에 대한 효과는(예 소아에게 9주 이상 및 성인에게 10주 이상) 아직까지 대조 시험에서 체계적으로 평가되지 못했다. 따라서, 이 약을 연장하여 사용하기로 결정한 의사는, 각 환자에 대해 약물의 장기 사용의 효용성을 기간별로 재평가해야 한다.
7) 양극성장애 또는 양극성장애의 위험 요소가 있는 환자의 경우 이 약의 치료 중 조증 또는 혼합형 에피소드가 발생할 위험성이 높을 수 있다. 이 약의 치료 중 발생한 조증 또는 혼합형 에피소드가 이 약에 대한 이상반응으로 발생했는지 환자의 기저질환인 양극성장애로 인한 것인지 불명확할 수 있다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 환자는 조증 및 우울증의 개인 또는 가족력과 같은 양극성 장애의 위험 요소에 대해 적절하게 선별되어야 한다.
6. 상호 작용
1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용
○ MAO억제제 : 이 약을 MAO억제제와 사용해서는 안된다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).
○ CYP2D6 저해제 (선택적세로토닌재흡수억제제(SSRIs, 플루옥세틴, 파록세틴), 퀴니딘, 테르비나핀) : 이 약은 CYP2D6 경로에 의해 주로 4-히드록시아토목세틴으로 대사된다. CYP2D6 Extensive metabolizer인 환자들은 CYP2D6의 강력한 저해제에 노출 시, CYP2D6 Poor metabolizer에게 관찰되는 것과 유사한 정도까지 아토목세틴의 항정상태 혈장농도를 증가시킨다. 파록세틴이나 플루옥세틴을 투여받은 extensive metabolizer는 아토목세틴 단독투여군보다 아토목세틴의 AUC가 6~8배, Css, max가 약 3~4배 더 크다. In vitro 시험에서, CYP2D6 poor metabolizer에 대한 Cytochrome P450 저해제의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시키지 않을 것이라는 것을 시사하였다. CYP2D6 저해제를 함께 투여하고 있는 환자에 대해서는 이 약의 용량을 서서히 단계적으로 증가시킬 필요가 있다.
○ 살부타몰 : 이 약은 살부타몰의 심혈관계에 대한 작용이 강화될 수 있으므로, 고용량의 살부타몰(또는 기타 beta2 효능제)의 분무 투여 또는 전신 투여(경구 또는 정맥내)를 받고 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 전신 투여된 살부타몰(두시간동안 600㎍ i.v)은 심박동과 혈압의 증가를 유도한다. 이 효력은 아토목세틴(5일동안 60mg 1일 2회 투여)에 의해 증가되고 살부타몰과 아토목세틴의 초기 병용투여에 의해 가장 두드러졌다. 아토목세틴의 extensive metabolizer인 건강한

아시아 성인을 대상으로 한 임상시험에서 살부타몰 표준 흡인량(200㎍)에 대한 혈압과 심박동에 대한 효력은 정맥투여와 비교하여 임상적으로 유의하지 않았고 아토목세틴의 단기 병용투여(5일동안 80mg 1일 2회 투여)에 의해 증가하지 않았다. 살부타몰(800㎍)의 다회 흡입 후의 심박동은 아토목세틴의 투여와 관계없이 유사했다.

○ 이 약이 QT 연장시킬 수 있는 약물(예. 신경이완제, class IA와 III 항부정맥제, 목시플로사신, 에리스로마이신, 메사돈 메플로퀸, 삼환계 항우울제, 리튬 또는 시사프라이드)이나 전해질 불균형을 야기시키는 약물(예. 티아지드 이뇨제) 또는 CYP2D6 억제제와 함께 투여 시 QT 간격 연장에 대한 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.

○ 이 약은 발작에 대한 잠재적 위험을 가지고 있다. 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 약물(예. 항우울제, 신경이완제, 메플로퀸, 부프로피온 또는 트라마돌)과 병용투여 시 주의가 필요하다.

○ 고혈압치료제 및 혈압상승제

이 약은 혈압에 영향을 미칠수 있으므로, 고혈압치료제 및 혈압상승제(예. 도파민, 도부타민) 또는 혈압을 증가시킬 수 있는 기타 약물과 함께 사용하는 경우 주의하여 사용해야 한다.

○ 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물 : 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물은 이 약과 병용투여시 추가적 또는 상승적 약리 작용의 가능성이 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 이러한 예로는 이미프라민(imipramine), 벤라팍신(venlafaxine)및 멀타자핀(mirtazapine)과 같은 항우울제 또는 충혈제거제인 슈도에페드린 또는 페닐에프린이 포함된다.

○ 위의 pH에 영향을 미치는 약물 : 위의 pH를 상승시키는 약물(수산화마그네슘/수산화알루미늄, 오메프라졸)은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.

○ 혈장 단백질에 강하게 결합하는 약물 : 치료적 농도의 이 약과 기타 단백 결합력이 높은 약물을 이용하여 In vitro 약물 치환 시험을 수행하였다. 와파린, 아세틸살리실산, 페니토인 및 디아제팜은 이 약의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다. 이와 마찬가지로, 이 약은 이러한 약물의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다.

2) 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용

○ Cytochrome P450 효소 : 이 약은 CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 등 Cytochrome P450 효소를 임상적으로 유의한 저해 또는 유도를 일으키지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 관리된 연구는 없었다. 이 약은 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 임신 기간 동안 사용해서는 안된다. 동물 시험에서는 일반적으로 임신, 배아/태아 발달, 분만 또는 출산 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 작용을 나타내지 않았다.

2) 랫트에서 이 약 및/또는 그 대사물은 유즙으로 분비되었다. 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약의 투여는 수유기간 동안에는 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 6세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안된다.

2) 9주 이상의 투여에서 이 약의 효과와 1년 이상 투여에서의 이 약의 안전성은 체계적으로 평가된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 사용능력에 미치는 영향

운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 위약보다 상대적으로 피로 발생율이 증가하였고, 소아 환자에 대해서는 위약보다 기면 발생율이 증가하였다.

따라서 환자들에게 자동차 운전 또는 위험한 기계를 작동할 때 주의하도록 지도해야 한다.
11. 실험실적 검사
정기적인 실험실적 검사는 필요하지 않다.
CYP2D6 대사- CYP2D6 poor metabolizer 환자(PMs)는 extensive metabolizer 환자(EMs)에 비해, 주어진 이 약 용량에 대해 10배 높은 AUC와 5배 높은 피크 농도를 나타낸다. 코카서스인의 약 7%가 PMs이다. 실험실적 검사는 CYP2D6 PMs를 가려내는데 유용하다. PMs에서의 이 약의 혈중 농도는 CYP2D6의 강력 저해제에 의한 혈중 농도와 유사하다. PMs에서 이 약의 높은 혈중약물농도는 이상반응 발생률을 높인다(사용상의 주의사항 4. 이상반응 항 참조).
12. 과량 투여시의 처치
1) 이 약 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다. 시판 후 조사에서 이 약과 최소 하나의 다른 약을 함께 과량 복용한 것과 관련하여 사망사건이 보고되었다. 고의적으로 1400mg까지 과량투여 한 경우를 포함하여 이 약을 단독으로 과량 투여한 것과 관련된 사망보고는 없었다.
이 약 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 졸림, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었다. 과잉행동과 초조도 보고되었다. 경도에서 중등도의 교감신경계 활성에 상응하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, 구강건조)도 보고되었다. 대부분의 반응은 경도 내지 중등도였으며 일반적이지 않지만 QT연장 및 방향감각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화도 보고되었다.
2) 과량 투여의 처치는 기도를 확립해야 한다. 적절한 증상적 및 보조적 조치와 함께 심장 및 활력 징후의 모니터링을 권장한다. 투여 직후라면 위세척이 필요할 수도 있다. 흡수를 제한하기 위해서 약용탄이 유용할 수도 있다. 이 약은 단백 결합율이 높으므로, 투석은 유용하지 않을 것이다.
13. 발암원, 변이원성, 수태능력 손상
1) 발암원 : 이 약은 2년 동안 랫트와 마우스의 시간-체중당 평균 47 및 체중 당 평균 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았다. 랫트에서 최대 용량은 mg/m2 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였다. 같은 용량에서 랫트의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였다. 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m2 를 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 39배 및 26배였다.
2) 변이원성 : 이 약은, 복귀 돌연변이 시험(Ames Test), in vitro 마우스 림프종 시험, 중국 햄스터의 난소세포 염색체변이시험, 랫트 간세포에서의 부정기 DNA합성 시험, 마우스에서의 in vivo 소핵 시험을 포함하는, 유전자 독성 종합 연구에서 음성을 나타냈다. 그러나, 중국 햄스터의 난소 세포에서 이배체 염색체 (diplochromosome) 비율의 미세한 증가가 있었고, 이것은 핵내변화(수적 변이)를 시사하는 것이다.
대사체인 N-데스메틸아토목세틴염산염은 Ames Test, 마우스 림프종 시험, 부정기 DNA합성 시험에서 음성이었다.
3) 수태능력의 손상 : 이 약은, 랫트에게 mg/m2 를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day 까지 투여했을 때, 생식력에 손상을 주지 않았다.
14. 신체적 및 정신적 의존
1) 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과를 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.
2) 2000명 이상의 소아 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1200명 이상의 우울증이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전환 또는 부적절한 자가투여가 나타났다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.
3) 랫트와 원숭이에서 실시한 약물 식별 연구는 이 약과 코카인 간에 자극 일반화현상이 일치하지

않음을 보였다.
15. 기타
1) 약력학적 특성
아토목세틴은 시냅스 전 노르아드레날린 수송체의 매우 선택적이고 유효한 저해제로, 세로토닌이나 도파민 수송체에 직접적으로 영향을 미치지 않으면서 작용한다. 아토목세틴은 다른 노르아드레날린 수용체 또는 다른 신경 전달물질 수송체 또는 수용체에 대해 경미한 결합력을 나타낸다.
아토목세틴은 2개의 주요 산화 대사체가 있다: 4-히드록시아토목세틴 및 N-데스메틸아토목세틴. 4-히드록시아토목세틴은 노르아드레날린 수송체의 저해제로서 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 아토목세틴과 달리 세로토닌 수송체에서 약간의 저해 작용을 나타낸다. 하지만, 대부분의 4-히드록시아토목세틴이 추가로 대사되어, 혈장에서는 매우 낮은 농도로 순환하기 때문에(extensive metabolizer는 아토목세틴 농도의 1%, poor metabolizer는 아토목세틴 농도의 0.1%) 이러한 수송체에 대한 영향은 경미할 것으로 보인다. N-데스메틸아토목세틴은 아토목세틴에 비해 상당히 낮은 약리 작용을 나타낸다. 이것은 정상 상태에서 extensive metabolizer는 모성분보다 낮은 농도로, poor metabolizer는 모성분과 동등한 농도로 혈장에서 순환한다.
아토목세틴은 정신 자극제가 아니며, 암페타민 유도체가 아니다. 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과를 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.
아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000명 이상의 소아를 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD의 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6 ~ 9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험을 통해 확립되었다. ADHD의 징후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6개의 시험 각각에서, 아토목세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 또한, 주로 유럽에서 진행된 400명의 환자에 대한 1년간의 위약 대조 시험에서(약 3개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토목세틴의 유효성이 입증되었다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였다. 1년간의 아토목세틴 투여 후, 6개월 더 아토목세틴을 계속 투여한 환자들은 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2%와 12%로 더 적게 나타났다. 소아에 대하여, 장기간 치료에서 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어져야 한다.
아토목세틴은 1일 1회 투여 및 오전과 늦은 오후/이른 저녁의 분할 투여가 효과적이었다. 1일 1회 투여한 아토목세틴은 선생님과 부모님에 의해 평가되었을 때, 위약에 비해 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 증상의 중증도를 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰다.
아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 함께 동반 만성 운동 틱 또는 뚜렛장애(Tourette’s Disorder)가 있는 환자에서 틱을 악화시키지 않는다.
주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 536명의 성인 환자가 2개의 10주간의 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험에 등록하였다. 60 ~ 120mg/day의 용량 범위에서 1일 2회 아토목세틴을 투여하였고, 임상 반응에 따라 용량을 단계적으로 증가시켰다. 두 시험에서 아토목세틴의 평균 최종 용량은 약 95 mg/day였다. 두 시험에서, ADHD 증상은 CAARS scale로부터 ADHD 증상 점수에 대해 평가하였을 때, 아토목세틴에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 성인에서 증상 개선의 크기는 소아에게서 관찰된 것보다 낮았다. 성인에 대한 장기간의 효과 유지는 확인되지 않았다.
건강한 성인 CYP2D6 poor metabolizer(PM) 피험자를 대상으로 QT/QTc 시험을 실시한 결과, 아토목세틴 1일 2회, 1회 60mg 투여시 최고 혈장농도(예측값)에서 위약에 비해 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한, 아토목세틴 용량 증량시(저용량: 1회 20mg 투여, 고용량: 1회 60mg

투여) QTc 간격이 약간 증가하였다.
2) 약동학적 특성
소아에 대한 아토목세틴의 약동학은 성인에서와 유사하다. 아토목세틴의 약동학은 6세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다.
○ 흡수: 아토목세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(Cmax) 투여 후 약 1 ~ 2시간에 관찰된다. 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용율은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63% ~ 94%이다. 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
○ 분포: 아토목세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당한(98%) 결합을 나타낸다.
○ 생체 변환: 아토목세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 한다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토목세틴이며, 이는 신속하게 글루쿠론산으로 포합된다. 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 순환한다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 활성이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느리다. 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6를 저해하거나 유도하지 않는다.
○ 배설: 경구 투여 후 아토목세틴의 평균 소실 반감기는 extensive metabolizer에서 3.6시간이며, poor metaboliser에서 21시간이다. 아토목세틴은 주로 뇨에서 주로 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide의 형태로 배설된다.
○ 선형성/비-선형성: 아토목세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 선형성을 나타낸다.
3) 비임상시험
○ 임신한 토끼에게 기관 형성기에 위관 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연구에서 태자생존률의 감소와 조산의 증가가 관찰되었다. 경동맥의 부정형적 기원과 쇄골하 동맥의 부재도 약간 증가했다. 미약한 모계 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였다. 100mg/kg 용량은 mg/m2를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배다.; 100mg/kg/day를 투여한 토끼에서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 최대 용량을 투여한 사람에서의 결과의 약 3.3배 (extensive metabolizer) 및 0.4배(poor metabolizer)로 측정되었다. 랫트는 교미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관 형성기와 수유기동안 이 약을 50mg/kg/day까지(mg/m2기준으로 최고인체용량 약 6배) 투여받았다. 2개 중 1개의 연구에서, 새끼의 체중과 생존률이 감소되었다. 새끼의 생존률 감소는 25mg/kg(13mg/kg은 아님)에서도 관찰되었다. 교미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관형성기 동안 이 약을 투여 받은 랫트 연구에서, 태자체중(암컷만)의 감소와 태자 추골궁의 불완전한 골형성 발생이 40mg/kg/day에서 (mg/m2기준으로 최고인체용량 약 5배) 관찰되었으나, 20mg/kg/day에서는 관찰되지 않았다. 기관형성기 동안 이 약을 위관 영양법을 통해 150mg/kg/day (mg/m2기준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17배)까지 투여 했을 때, 치명적인 이상반응은 없었다.
○ 성장과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랫트에서 연구가 실시되었다. 랫트는 출생 초기부터(생후 10일) 성인기 내내, 이 약 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m2기준으로 인체에 대한 최대 용량의 각각, 약 0.2, 2, 8배)용량을 투여 받았다. 질 열림(모든 용량) 귀두표피 분리 시기가(10, 50mg/kg) 다소 지연되었고, 부고환 중량과 정자 수(10, 50mg/kg)가 조금 감소하고, 황체(50mg/kg)가 약간 감소하였으나, 수태능력이나 생식능력에 대한 영향은 없었다. 50mg/kg에서 앞니 발생 시기가 다소 느려졌다. 생후 15일째와 (수컷은 10, 50mg/kg, 암컷은50mg/kg) 30일째에 (암컷 50mg/kg) 운동성이 약간 증가 하였으나, 60일째에는 증가하지 않았다. 학습과 기억력 시험에서

이 약이 미치는 영향은 없었다. 이런 결과의 사람에 대한 유의성은 알려지지 않았다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

시험약 환인아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염)[환인제약㈜]과 대조약 환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염)[환인제약㈜]을 2×2 교차시험으로 각 시험약 1정 또는 대조약 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 49명의 혈중 아토목세틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_t (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(h)	$t_{1/2}$(h)
대조약	환인아토목세틴캡슐 40밀리그램 (아토목세틴염산염) [환인제약(주)]	2061±1389	389.8±153.0	0.83(0.50~3.00)	3.42±1.68
시험약	환인아토목세틴정 40밀리그램 (아토목세틴염산염) [환인제약(주)]	2103±1426	428.4±209.4	0.83(0.25~3.00)	3.52±1.55
90% 신뢰구간* (기준: 80.00%~125.00%)		98.77%~ 104.36%	98.73%~ 121.79%	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=49)

AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max}: 최고혈중농도

T_{max}: 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 소실반감기 (데이터가 허용되는 경우)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(25 ℃ 이하)보관, 제조일로부터 18개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	환인제약(주)	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 45

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 ※민원인의 요청에 의해서 일부 비공개되었습니다.

○ 주성분명 및 등록번호 : 아토목세틴염산염([redacted])

○ 제조소 명칭 및 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토

- 접수번호 20240162606(2024.09.02.)
  - 기 허가된 캡슐제의 제형을 변경하여 환인아토목세틴정 개발을 위한 허가요건과 대조약 선정에 대한 타당성 문의

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025.7.2.	-	-	-
보완요청 일자	2025.9.22.	2025.9.15.	2025.9.18.	-
보완접수 일자	2025.11.21.	2025.11.21.	2025.11.21.	-
최종처리 일자	2026.1.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 동 품목은 기허가 ADHD 치료제 아토목세틴염산염 캡슐제제를 정제로 제형 변경하여 개발한 의약품임

- 임상시험성적에 관한 자료로서 기허가 품목인 '환인아토목세틴캡슐40밀리그램'을 대조약으로 하여 생물학적동등성을 입증한 자료를 제출함
  - 건강한 성인 자원자에서 대조약(환인아토목세틴캡슐40밀리그램 투여)과 시험약(환인아토목세틴정40밀리그램 투여)의 생물학적동등성을 평가한 결과, AUCt 및 Cmax 모두 약동학적 동등성 기준인 90% 신뢰구간으로서 0.8~1.25 범위 이내를 만족함(AUCt : 0.9877-1.0436, Cmax : 0.9873-1.2179) (약효동등성과-2012, 2025.09.08.)

- 사용상의 주의사항에 임상시험 정보는 본 신청 건의 경우, [별표 8의4] 사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 추가 내용 작성요령(의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제17조제2항 관련) 중 5. 의약품동등성시험 정보에 해당하는 생물학적동등성 시험 결과 정보에 해당하며, 이에 대한 기재는 사용상의 주의사항 '16. 전문가를 위한 정보'항에 기재함

- 캡슐제에 기재된 유당 함유 금기사항, 취급상의 주의사항 삭제됨
  - 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 6) 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.
  - 16. 취급상의 주의 이 약의 캡슐을 열어서는 안된다. 아토목세틴은 안자극성이다. 캡슐 내용물이 눈 안으로 들어갈 경우, 눈을 물로 즉시 헹구고 의학적 자문을 얻어야 한다. 손과 이 약이 묻은 곳은 가능한 한 빨리 씻어야 한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 환인아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전: 시냅스 전 노르에피네프린 수송체에 대한 강력한 선택적 차단제
- 효능·효과: 종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상 소아 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동장애(ADHD)의 치료제. 진단은 DSM-Ⅳ기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 국내에서 아토목세틴염산염을 주성분으로 하는 정제가 허가된 사례가 없어, 본 제품 개발로 환자들에게 추가적인 치료 선택의 기회를 제공할 수 있을 것으로 기대됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 환인제약(주) 국내 허가된 '환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염)'을 정제로 제형 변경한 '환인아토목세틴정40밀리그램'을 개발하였으며, 대조약(환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염, 환인제약(주)))과 생물학적 동등성을 확보함

- 국내·외 개발현황: 현재 아토목세틴염산염의 정제는 일본에서 시판 중인 것으로 확인됨(5, 10, 25, 40mg)
  * 현재 FDA 및 EMA 허가된 아토목세틴염산염 정제는 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD; Attention deficit hyperactivity disorder)
  - ADHD는 부주의, 과잉행동 및 충동성과 함께 실행기능 장애와 같은 주요 특징들로 정의되는 질환으로 소아기에 시작되며, 학업·사회성·행동문제로 인해 종종 취학 연령의 소아에서 처음 진단됨. 성인의 증상은 부주의 및 과잉행동·충동성에서 부주의 및 불안정으로 변화할 수 있으며, 과잉행동이 주 증상은 아님.
  - ADHD의 치료를 위해 약물 요법과 비약물적 치료 병행이 권장되며, 도파민이 주의력 결핍·과잉행동·충동성 등의 ADHD 핵심 증상을 개선함이 알려지며 도파민 자극제 계열의 약물이 주로 처방되며 보조제로 비도파민성 약물이 사용됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 자살과 관련된 행동, 공격적인 행동, 적개심 또는 감정적 불안정성, 중대한 간 손상 등
  - 환인제약(주), 환인아토목세틴캡슐 사용상의주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

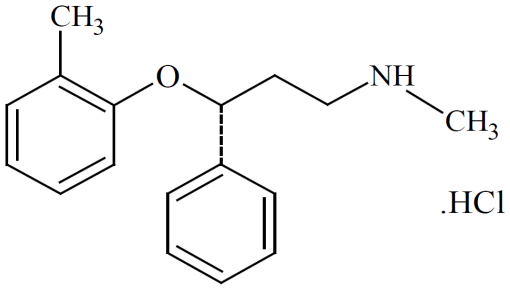
- 사전검토(접수번호 20240162606, 2024.09.02.)
  - 기 허가된 캡슐제의 제형을 변경하여 환인아토목세틴정 개발을 위한 허가요건과 대조약 선정에 대한 타당성 문의
- 생물학적동등성시험계획서 승인(WIG-2401(아토목세틴염산염)),(2025.01.07.)
  - 접수번호 20240176739, 계획서 No. BICT2024-034 (Ver. 1.2, 2024.11.13.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아토목세틴염산염
- 일반명 : Atomoxetine Hydrochloride
- 분자식 : $C_{17}H_{21}NO.HCl$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ **아토목세틴염산염 :** 별첨규격에 따름

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 : 결정형) 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)

- 해당사항 없음

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 등록번호로 갈음함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2°C, 60±5%RH	병 포장 용기(HDPE) / 캡(LDPE)	기준 내 적합함
가속시험	40±2°C, 75±5%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(25℃ 이하) 보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당 사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- **임상시험성적자료: 총 1건**

  - 생물학적동등성 1건

  * 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제7호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) 중 주9.나(4)에 따라 생물학적동등성시험자료 제출

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
(Enrolled/Treated)</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>[BE][BIBC2024-034_ver 1.0(2025.05.22.)] 건강한 성인 자원자를 대상으로 WIG-2401 과 WIG-2401-R 투여시 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회 경구, 2군 2 기 교차설계 1 상 임상시험(2025.02.24.~2025.03.20.)
-건강한 성인 환자
-무작위배정, 공개, 공복, 단회, 경구 투여, 2군 2기, 교차시험
-각 기별로 대조약 1정 또는 시험약 1정 물과 함께 경구투여
<table>
<tr><th rowspan="2">순서군</th><th colspan="3">기</th></tr>
<tr><th>1</th><th>휴약기</th><th>2</th></tr>
<tr><td>A(n=26): RT</td><td>R</td><td rowspan="2">7일</td><td>T</td></tr>
<tr><td>B(n=26): TR</td><td>T</td><td>R</td></tr>
</table>
R(대조약): WIG-2401-R – 환인제약㈜
T(시험약): WIG-2401 – 환인제약㈜</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>[약동학 평가결과] 비교평가 항목인 AUCt와 Cmax를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 의약품동등성시험기준(80-125%)를 충족하였음
<table>
<tr><td rowspan="5"><제출자료>
평균치
(n=49)</td><td colspan="2">AUC_t (ng·hr/mL)</td><td colspan="2">C_{max} (ng/mL)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">대조약</td><td>기하평균</td><td>1728.488</td><td rowspan="2">대조약</td><td>기하평균</td><td>360.201</td></tr>
<tr><td>산술평균</td><td>2061.291±1388.695</td><td>산술평균</td><td>389.755±153.009</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험약</td><td>기하평균</td><td>1754.826</td><td rowspan="2">시험약</td><td>기하평균</td><td>394.984</td></tr>
<tr><td>산술평균</td><td>2102.998±1425.627</td><td>산술평균</td><td>428.367±209.397</td></tr>
<tr><td>90% 신뢰구간
(80.00~125.00%)</td><td colspan="2">98.77~104.36%</td><td colspan="2">98.73~121.79%</td></tr>
<tr><td>Test / Ref</td><td colspan="2">101.52</td><td colspan="2">109.66</td></tr>
<tr><td>ANOVA-CV(%)</td><td colspan="2">8.1</td><td colspan="2">31.7</td></tr>
<tr><td>α</td><td>0.05</td><td>AUC_{last}/AUC_{inf}(%)</td><td>대조약
시험약</td><td>94.9
95.3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">평균치
(n=49)</td><td colspan="2">T_{max} (hr)</td><td colspan="2">반감기 (hr)</td></tr>
<tr><td>대조약</td><td>0.83(0.50~3.00)</td><td>대조약</td><td>3.42±1.68</td></tr>
<tr><td>시험약</td><td>0.83(0.25~3.00)</td><td>시험약</td><td>3.52±1.55</td></tr>
</table>

[안전성 평가결과]
총 52명의 시험대상자 중 14명에서 총 30건의 이상반응(대조약 10명(18건), 시험약 9명(12건)) 발생
- 중등도: 경증 30건
- 인과관계: 18건 관련성이 있음, 12건 관련성이 없음
- 관련성 있음으로 평가된 이상반응(어지럼증, 메스꺼움, 위장질환)은 대조약 사용상의 주의사항 내에서 예측 가능한 이상반응임.
- 결과: 회복됨/해결됨 30건(추적검사 12건, 관찰 18건)
- 중대한 약물이상반응: 없음
- 두 제제간 안전성 유의한 차이 없음</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

- 해당 사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 ADHD 치료제로, 기허가 품목(환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염))을 근거로 새로운 제형(캡슐제→정제)으로 개발한 품목임
- 제출한 임상시험성적자료와 관련하여, 신청 품목(환인아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염))은 기허가 품목(환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염))과 생물학적동등성평가 결과 동등하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (일본) ATOMOXETINE TABLETS 5, 10, 25, 40mg
  - 회사명: NIPRO, NIHON GENERIC, DAIICHI SANKYO ESPHA, TOWA, TAKATA Co.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- **환인아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염)[신청제품]** vs 환인아토목세틴캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염)
  - 금기: 캡슐제는 유당 함유로 관련 금기사항이 기재되어 있으나, 정제에는 해당 내용 없음
  - 사용상의주의사항
    · 캡슐제는 캡슐 열림과 관련한 취급상의 주의사항이 기재되어 있으며, 정제에는 해당 내용 없음.
    · 정제에는 전문가용 의약품동등성시험 정보가 기재되어 있음.