<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 2월 21일

담당자	연구관	연구관	과 장
최임섭	조창희	홍정희	서경원

① 신청자	명문제약(주)
② 접수번호	20130160243(2013.10.1), 20130162079(2013.10.04.), 20130162098(2013.10.04.), 20140019057(2014.01.28.), 20130162118 (2013.10.04.)
③ 제품명	아트렉스캡슐10밀리그램(아토목세틴염산염) 아트렉스캡슐18밀리그램(아토목세틴염산염) 아트렉스캡슐25밀리그램(아토목세틴염산염) 아트렉스캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염) 아트렉스캡슐60밀리그램(아토목세틴염산염)
④ 원료약품 분량	1정(294.0mg) 중 아토목세틴염산염(별규) 11.43mg (아토목세틴으로서 10.0mg) 1정(294.0mg) 중 아토목세틴염산염(별규) 20.57mg (아토목세틴으로서 18.0mg) 1정(294.0mg) 중 아토목세틴염산염(별규) 28.57mg (아토목세틴으로서 25.0mg) 1정(294.0mg) 중 아토목세틴염산염(별규) 45.71mg (아토목세틴으로서 40.0mg) 1정(422.0mg) 중 아토목세틴염산염(별규) 68.56mg (아토목세틴으로서 60.0mg)
⑤ 효능・효과	종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제. 진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.
⑥ 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 소아/청소년에 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. 소아 및 청소년에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다. - 성인 및 70 kg 체중을 초과하는 소아/청소년에 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 한다

	는 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 소아와 청소년에게, 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 소아, 청소년에게, 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.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~25℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국릴리(유) 스트라테라캡슐 40밀리그램) 비교용출시험자료 (대조약 : 명문제약(주) 아트렉스캡슐 40밀리그램)
⑩ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 아토목세틴염산염 : 의약품동등성 확보 대상성분 아님, '89.1.1. 이후 신약 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제2항 및 제7조제2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 명문제약㈜ 아트렉스캡슐40밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국릴리(유) 스트라테라캡슐40밀리그램(아토목세틴염산염)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 아트렉스캡슐10밀리그램, 아트렉스캡슐18밀리그램, 아트렉스캡슐25밀리그램, 아트렉스캡슐60밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 아트렉스캡슐40밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 아트렉스캡슐40밀리그램(명문제약㈜)과 대조약 스트라테라캡슐40밀리그램(한국릴리(유))을 2×2 교차시험으로 대조약 1캡슐, 시험약 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 아토목세틴을 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	
		$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	스트라테라캡슐40mg (한국릴리(유))	1593.45±1103.76	341.06±138.41	0.9±0.42	3.08±1.25
시험약	아트렉스캡슐40밀리그램 (명문제약㈜)	1623.87±1161.95	324.82±135.17	0.85±0.38	3.11±1.36
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.96~1.05*	*log 0.87~1.02*	-	-

(평균값±표준편차, n=40)

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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 근거 문헌을 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 아토목세틴염산염의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- FDA review 자료(STRATTERIA, Lilly, 2002.11.26)

2) 비교용출시험자료

· 시험약 아트렉스캡슐10밀리그램, 아트렉스캡슐18밀리그램, 아트렉스캡슐25밀리그램, 아트렉스캡슐60밀리그램(명문제약㈜)은 대조약 아트렉스캡슐40밀리그램(명문제약㈜)과의 의약품동등성시험 기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.