

생물학적동등성시험 심사결과

2020년 11월 11일

담당자	연구관	과 장
서정원	이경신	김호정

① 신청자	주식회사제뉴원사이언스
② 접수번호	20200170025 (2020.09.28.)
③ 제품명	플록틴정20밀리그램(플루옥세틴염산염)
④ 원료약품 분량	1정(204mg) 중 플루옥세틴염산염(EP) 22.4mg(플루옥세틴으로서 22mg)
⑤ 효능·효과	<p>1. 우울증</p> <p>이 약의 효과는 DSM-III 범주의 우울증과 매우 유사한 것으로 진단받은 우울증 외래 환자의 치료시 5-6주 이내에 나타났다. 우울증은 보통 일상기능을 방해하는 정도로 현 저한 지속적인 우울상태 또는 불쾌감(최소한 2주간 거의 매일)을 말하며 최소한 다음 8가지 증상 중 4가지 이상을 포함해야 한다 : 식욕의 변화, 수면의 변화, 정신운동의 걱정 또는 지둔, 일상생활에서의 흥미의 결여 또는 성적 욕구의 감소, 피로감의 증가, 죄의식 또는 쓸모없다는 느낌, 사고의 둔화 또는 집중력의 저하, 자살시도 또는 자살 에 대한 생각, 입원한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5-6주 이상 장기투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.</p> <p>2. 신경성 식욕 과항진증</p> <p>이 약은 위약 투여군과 비교했을 때 탐식과 사하행동에서 유의성 있는 감소를 나타냈다. 이 약의 16주 이상 장기투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.</p> <p>3. 강박반응성 질환</p> <p>이 약은 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 강박반응성 질환의 증상을 유의성 있게 감소시켰다. 강박관념 또는 강박행위를 갑자기 경험하게 되고, 개인의 사회생활 또는 직장생활이 상당히 고통스럽게 되며 시간을 소비하게 되거나 상당히 방해받게 된다. 이 약의 13주 이상 장기투여에 대한 유효성은 대조시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을</p>

	<p>정기적으로 재평가한다.</p> <p>4. 월경 전 불쾌장애</p> <p>월경 전 불쾌감 증상은 우울, 불안, 정서적 불안정과 같은 증상이 뚜렷하고 증상들이 주기적(월경주기에서 황체기의 마지막주)으로 나타나고 월경이 시작되면 며칠이내에 없어진다. 이러한 증상들은 사회적 역할 및 직업수행 능력에 지장을 주며 육체적 증상인 유방통증, 두통, 관절통 또는 근육통, 복부팽만감, 체중 증가 등을 수반한다. 일반적인 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인한 주기적인 정신적 장애는 월경 전 불쾌감 증상에서 제외한다. 이 약을 6개월 이상 장기간 사용하였을 때의 유효성에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았다. 따라서 이 약을 장기간 사용하고자 하는 의사는 각각의 환자에 대하여 장기간 사용시의 유효성에 대하여 장기적으로 재평가하여야 한다.</p>
⑥ 용법·용량	<p>- 성인</p> <p>1. 우울증</p> <p>1) 초기치료 : 초회량으로 염산플루옥세틴으로서 1일 1회 20mg을 오전에 경구투여한다.</p> <p>대조임상시험에서 1일 20 ~ 80mg의 용량이 투여되었다. 만일 개선이 관찰되지 않을 경우에는 수주일 후에 용량의 증가를 고려할 수 있다. 1일 20mg을 초과하는 용량은 1일 2회 (아침, 정오)투여해야 하며 1일 80mg의 최대 용량을 초과해서는 안된다. 충분한 항우울 효과의 발현은 치료 4주 후 또는 그 이상까지 지연될 수 있다.</p> <p>2) 유지/지속/연장치료 : 환자가 이 약에 얼마의 기간동안 치료를 받아야 하는지에 대한 확실한 자료는 없지만 정신약물학자들 사이에서는 우울증의 급성징후들은 수개월 또는 그 이상의 약물치료를 필요로 한다는 것이 인정된다. 증상의 경감에 필요한 항우울약의 양이 안정을 유지 또는 지속하는데 필요한 양과 동일한지는 알려지지 않았다.</p> <p>2. 신경성 식욕과향진증</p> <p>이 약으로서 1일 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.</p> <p>치료시작 전에 전해질 농도를 측정한다.</p> <p>3. 강박반응성 질환</p> <p>이 약으로서 1일 20 ~ 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.</p> <p>4. 월경전 불쾌장애</p> <p>이 약으로서 1일 20mg을 투여한다.</p> <p>6개월간 치료한 후 지속적인 치료가 필요한지 재평가한다.</p>

	<p>- 신장 및/또는 간손상 환자, 여러 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자 및 병발질환이 있는 환자 : 저용량을 투여하거나 투여횟수를 줄인다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.</p> <p>- 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 5주가 경과해야 한다.</p> <p>- 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 특정한 자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유의성이 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 5주 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 임상적은 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~25° C) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</p> <p>· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <p>[대조약 : 한국릴리(유), 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)]</p>
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 플루옥세틴 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품 [별표1] 71번</p>	

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 주식회사제뉴원사이언스, 플록틴정20밀리그램(플루옥세틴염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 제5호에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국릴리(유), 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 플록틴정20밀리그램(플루옥세틴염산염)[주식회사제뉴원사이언스]과 대조약 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)[한국릴리(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 플루옥세틴을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염) [한국릴리(유)]	435.3±153.4	12.91±2.60	5.00 (3.00~7.00)	32.13±10.19
시험약	플록틴정20밀리그램(플루옥세틴염산염) [주식회사제뉴원사이언스]	430.1±148.2	12.83±2.72	5.00 (3.00~7.03)	32.77±10.43
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9546 ~ 1.0182	log0.9475 ~ 1.0320	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 32)

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