

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 3월 12일

담당자	연구관	과 장
신보람	이윤숙	서경원

① 신청자	파마사이언스코리아(주)
② 접수번호	20140081801(2014.5.2.) 20140086864(2014.5.14.)
③ 제품명	피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램 피엠에스플루옥세틴캡슐10밀리그램
④ 원료약품 분량	1캡슐(217밀리그램) 중 플루옥세틴염산염(USP) 22.36밀리그램(플루옥세틴으로서 20밀리그램) 1캡슐(217밀리그램) 중 플루옥세틴염산염(USP) 11.18밀리그램(플루옥세틴으로서 10밀리그램)
⑤ 효능·효과	<p>1. 우울증</p> <p>이 약의 효과는 DSM-III 범주의 우울증과 매우 유사한 것으로 진단 받은 우울증 외래환자의 치료시 5-6주 이내에 나타났다. 우울증은 보통 일상 기능을 방해하는 정도로 현저한 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, 일상생활에 흥미의 결여 또는 성적 욕구의 감소, 피로감의 증가, 죄의식 또는 쓸모 없다는 느낌, 사고의 둔화 또는 집중력의 저하, 자살시도 또는 자살에 대한 생각</p> <p>입원한 우울증 환자에 대한 이 약의 항우울 작용은 지금까지 적절히 연구되지 않았으며 5~6주 이상 장기 투여에 대한 유효성은 대조 시험을 통해 체계적으로 평가되지 않았으므로 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성을 정기적으로 재평가한다.</p> <p>2. 신경성 식욕과항진증</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 직장 생활이 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 정기적으로 재평가한다.</p> <p>4. 월경전 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, 체중증가등을 수반한다. 일반적인 월경 전 긴장 및 항우울제 치료로 인한 주기적인 정신적 장애는 월경전 불쾌감 증상에서 제외한다. 이 약을 6개월이상 장기간 사용하였을 때의 유효성에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았다. 따라서 이 약을 장기간 사용하고자 하는 의사는 각각의 환자에 대하여 장기간 사용시의 유효성에 대하여 정기적으로 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</p>

효과의 발현은 치료 4주 후 또는 그 이상까지 지연될 수 있다.

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.

2. 신경성 식욕과향진증

이 약으로서 1일 60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.

치료시작 전에 전해질 농도를 측정한다.

3. 강박반응성 질환

이 약으로서 1일 20~60mg을 투여한다. 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는다.

4. 월경전 불쾌장애

이 약으로서 1일 20mg을 투여한다.

6개월간 치료한 후 지속적인 치료가 필요한지 재평가한다.

- 신장 및/또는 간손상 환자, 여러 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자 및 병발질환이 있는 환자 : 저용량을 투여하거나 투여횟수를 줄인다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

- 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 투약을 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 5주가 경과해야 한다.

- 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제

리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는

	<p>안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다.</p> <p>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 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.</p> <p>비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상외는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<p>피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램 기밀용기, 실온(1-30℃이하)보관 / 제조일로부터 36개월</p> <p>피엠에스플루옥세틴캡슐10밀리그램 밀폐용기, 실온(1-30℃)보관 / 제조일로부터 36개월</p>
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국릴리(유), 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)) 비교용출시험자료 (대조약: 한국과마사이언스(주), 피엠에스플루옥세틴캡슐10밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가신청</p> <p>- 플루옥세틴염산염 : 의약품동등성확보필요대상의약품 [별표1] 상용의약품 112번, 의약품동등성확보필요대상의약품 [별표2] 고가의약품 71번</p>	
<p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 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 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 파마사이언스코리아(주) 피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국틸리(유) 푸로작캡슐20밀리그램(플루옥세틴염산염)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 피엠에스플루옥세틴캡슐 10밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생물학적동등성을 인정받은 동일 제조업자의 피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램과 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램(파마사이언스코리아(주))과 대조약 푸로작캡슐20밀리그램(한국틸리(유))을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 플루옥세틴을 측정된 결과, 28명의 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 _{0-96hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	푸로작캡슐 20밀리그램 (한국틸리(유))	452.89±151.7	14.50±5.4	5.0±1.2	33.2±9.2

시험약	피엠에스플루옥세틴캡슐 20밀리그램 (파마사이언스코리아(주))	438.30±149.5	14.02±4.4	5.1±1.1	33.3±9.7
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.94~1.00	log 0.89~1.08	-	-

(평균값±표준편차, n=28)

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

- 시험약 피엠에스플루옥세틴캡슐10밀리그램(파마사이언스코리아(주))은 대조약 피엠에스플루옥세틴캡슐20밀리그램(파마사이언스코리아(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적 동등성을 입증하였음.