

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2022. 12. 09	<b>접수번호</b>	20220233669 20220233589 20220233408
<b>신청구분</b>	자료제출의약품 3. 유효성분의 함량 증감, 7. 새로운 제형		
<b>신청인 (회사명)</b>	명인제약(주)		
<b>제품명</b>	뉴프람오디정5밀리그램(에스시탈로프람옥살산염) 뉴프람오디정10밀리그램(에스시탈로프람옥살산염) 뉴프람오디정20밀리그램(에스시탈로프람옥살산염)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	에스시탈로프람옥살산염 (20211123-209-J-1156)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	구강붕해정 / 1정 (75.0mg) 중 에스시탈로프람옥살산염 6.385mg(에스시탈로프람 5mg) 1정 (150.0mg) 중 에스시탈로프람옥살산염 12.77mg(에스시탈로프람 10mg) 1정 (300.0mg) 중 에스시탈로프람옥살산염 25.54mg(에스시탈로프람 20mg)		
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2023. 05. 16.	
	<b>효능·효과</b>	불임 참조	
	<b>용법·용량</b>	불임 참조	
	<b>사용상의 주의사항</b>	불임 참조	
	<b>저장방법 및 사용기간</b>	불임 참조	
	<b>제조원</b>	불임 참조	
	<b>허가조건</b>	해당 없음	
<b>국외 허가현황</b>	7번 참조		
<b>허가부서</b>	허가총괄담당관	<b>허가담당자</b>	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
<b>심사부서</b>	순환신경계약품과  약효동등성과  첨단의약품품질심사과	<b>심사담당자</b>	(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 김지선 심사원, 박소라 연구관, 김소희 과장 (기시) 홍상미 주무관, 이경신 연구관, 박상애 과장
<b>GMP* 평가부서</b>	-	<b>GMP 담당자</b>	-

\* 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

주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료

#### ○ 용법·용량

1일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않다.  
이 약은 1일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투여한다.  
이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다.

##### 1) 성인

###### (1) 주요우울장애:

상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 용량을 20mg으로 증량하고자 할 경우, 최소 1주 이상의 간격을 두고 증량하여야 한다. 일반적으로 항우울제의 효과 발현에는 2-4주가 필요하다. 증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실하게 하기 위하여 최소 6개월의 약물치료가 필요하다.

###### (2) 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애:

초기용량으로 1일 5mg을 1주간 투여한 후 1일 10mg으로 증량하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다.

최대 효과는 약 3개월 후에 나타난다. 공황장애의 치료에서 이 약의 10주 이상의 장기간 투여시의 안전성 및 유효성에 대해서는 체계적으로 연구되지 않았다. 의사는 각각의 환자들을 주기적으로 재평가하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다.

###### (3) 사회불안장애:

상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 일반적으로 증상의 개선을 위해서 2-4주가 필요하다. 그 이후에 환자의 반응에 따라 1일 5mg으로 감량하거나 1일 최대 20mg으로 증량할 수 있다.

사회불안장애는 만성적 경과를 나타내는 질환으로 치료 효과를 확실하게 하기 위해 12주 동안 치료를 지속하는 것이 권장된다. 반응을 보이는 환자들에 대한 장기치료는 6개월간 연구되었으며 재발을 예방하기 위하여 개개의 환자별로 고려한다. 장기치료의 유용성에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다.

사회불안장애는 특정 장애에 대한 잘 규정된 진단 용어이며, 과도한 수줍음과는 혼동하지 않아야 한다. 약물치료는 사회불안장애가 유의하게 직업 및 사회 활동을 방해하는 경우에 한해 실시한다. 약물치료와 인지행동요법의 비교는 평가되지 않았다. 약물치료는 전체적인 치료 전략의 한 부분이다.

###### (4) 범불안장애:

초기용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 최소 1주간 투여 후 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다.

12주 공개투여에 반응한 환자에 대해 최소 6개월간 1일 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 의사는 각각의 환자에 있어서 이 약의 장기치료의 유용성에 대하여 정기적으로 재평가하여야 한다.

###### (5) 강박장애:

상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg으로 증량할 수 있다.

16주 공개투여에 반응한 환자들에 대해 최소 24주간 1일 10mg 또는 20mg을 투여한 장기 투여 시험이 실시되었다. 강박장애는 만성질환이므로 증상의 회복을 확신할 수 있도록 충분한 기간 동안 투여

해야 하며, 이 약을 장기 투여할 경우에는 개개 환자에 대한 유용성과 투여용량을 정기적으로 재평가한다.

#### 2) 신장에 환자

경미하거나 중등도의 신장에 환자의 경우 용량 조정이 필요하지 않다. 중증의 신장에 환자 (CLCR <30ml/min)의 경우 주의해야 한다.

#### 3) 간장에 환자

초회량으로 1일 5mg을 처음 2주간 투여하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 10mg까지 증량할 수 있다.

#### 4) 투여 중단

이 약의 투여를 중단하는 경우, 금단증상 발생 가능성을 피하기 위해 최소 1-2주에 걸쳐 점차적으로 감량해야 한다.

#### 5) 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 14일이 경과해야 한다.

#### 6) 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 특정환자에서 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 2주 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.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

##### 1) 자살성향 및 항우울제

주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한

경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것.

- 1일 허용량제한 : 아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정(가능한한 최소량 사용) 할 것(60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g)

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 에스시탈로프람, 라세미체인 시탈로프람 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자

2) MAO저해제를 투여하고 있는 환자

정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO 저해제를 병용투여하거나 이 약 투여 중단 후 14일 이내에 MAO저해제를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기 때문에 금기이다. 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것 또한 금기이다. (용법·용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조)

리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자에게 이 약 투여를 시작하는 것 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금기이다.(용법·용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조)

3) 피모자이드를 투여하고 있는 환자

4) 선천성 QT 연장 증후군 또는 QT 간격 연장이 있는 것으로 알려진 환자

5) QT 간격 연장을 유발하는 약물을 복용중인 환자

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 폐쇄우각녹내장 환자 또는 녹내장 병력이 있는 환자: 이 약을 포함한 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs)가 동공 크기에 영향을 미쳐 산동을 유발할 수 있다. 이러한 산동 효과는 안각을 좁혀 특히 질병 소인이 있는 환자들에게 안구내압을 상승시키고 폐쇄우각녹내장을 유발할 가능성이 있다. 따라서 폐쇄우각녹내장 환자 또는 녹내장 병력이 있는 환자는 이 약을 주의하여 사용하여야 한다.

## 4. 이상반응

에스시탈로프람옥살산염 정제의 이상반응은 투여 시작 후 처음 1-2주에 가장 빈번하게 발생하였으며, 대체로 투여를 지속하면 강도와 횟수가 감소하였다.

1) SSRIs계 약물에서 알려지고, 에스시탈로프람옥살산염 정제의 위약-대조 임상 시험 또는 시판 후 자발 보고에서 나타난 이상반응을 아래 표에 기관계와 빈도 별로 정리하였다.

발생빈도는 임상시험에서 얻어진 결과이며, 위약-보정된 (placebo-corrected) 값은 아니다. 발생빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함( $\geq 1/10$ ), 흔함( $\geq 1/100$  에서  $<1/10$ ), 흔하지 않음( $\geq 1/1000$  에서  $\leq 1/100$ ), 드물( $\geq 1/10000$  에서  $\leq 1/1000$ ), 매우 드물( $\leq 1/10000$ ), 또는 알려지지 않음(주어진 자료에서 측정 불가능)

기관계 분류	빈도	이상반응
혈액 및 림프계장애	알려지지 않음	저혈소판증
면역체계 장애	드물	아나필락시스반응
내분비계 장애	알려지지 않음	부적절한 항이노호르몬(ADH) 분비
대사 및 영양장애	흔함	식욕감소, 식욕증가, 체중증가
	흔하지 않음	체중감소
	알려지지 않음	저나트륨혈증, 식욕부진 <sup>2</sup>
정신계장애	흔함	불안, 안절부절, 비정상꿈,

	혼하지 않음	여성과 남성: 성욕감소, 여성: 성불감증
	드물	이갈이, 초조, 신경과민, 공황발작, 혼돈상태
	알려지지 않음	공격, 이인증, 환각
	알려지지 않음	조증, 자살관념, 자살행동 <sup>1</sup>
신경계장애	혼합	불면증, 졸립, 어지러움, 지각이상, 떨림
	혼하지 않음	미각장애, 수면장애, 실신
	드물	세로토닌 증후군
	알려지지 않음	운동이상증, 운동장애, 경련, 정신운동불안/정좌불능증 <sup>2</sup>
안질환	혼하지 않음	산동, 시각장애
귀 및 미로계 장애	혼하지 않음	이명
심질환	혼하지 않음	빈맥
	드물	서맥
	알려지지 않음	심전도QT연장, 다형성심실빈맥(Torsade de Pointes)을 포
혈관계 장애	알려지지 않음	한 심실성 부정맥
	알려지지 않음	기립성저혈압
호흡기계, 흉곽, 종격동 장애	혼합	부비동염, 하품
	혼하지 않음	코피
위장관 장애	매우 혼합	구역
	혼합	설사, 변비, 구토, 구갈
	혼하지 않음	위장관내 출혈(직장출혈 포함)
간담도계 장애	알려지지 않음	간염, 간기능검사 이상
피부, 피하조직 장애	혼합	발한증가
	혼하지 않음	두드러기, 탈모, 발진, 가려움
	알려지지 않음	반상출혈, 혈관부종
근골격계, 결합조직장애	혼합	관절통, 근육통
	알려지지 않음	횡문근융해
신장, 요로계 장애	알려지지 않음	요저류
생식기계, 유방장애	혼합	남성: 사정장애, 발기불능
	혼하지 않음	여성: 자궁출혈, 월경과다
	알려지지 않음	유즙누설, 여성: 산후 출혈 <sup>3</sup> , 남성: 지속발기증
전신장애 및 투여부위 상태	혼합	피로, 발열
	혼하지 않음	부종

1 자살관념과 자살행동은 에스시탈로프람옥살산염 정제 투여 도중 또는 투여 중단 직후에 보고되었다.

2 이들 이상반응은 SSRIs계 약물에서 보고되었다.

3 이들 이상반응은 SSRI/SNRIs계 약물에서 보고되었다.

2) 다음은 SSRIs계 약물에서 나타나는 이상반응이다: 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가

3) 시판 후에 주로 여성, 저칼륨혈증, 기존에 QT 간격 연장이 있거나 심장질환이 있는 환자에서 QT 간격 연장 및 다형성심실빈맥(Torsade de Pointes)을 포함한 심실성 부정맥이 보고되었다.

4) 주로 50세 이상의 환자를 대상으로 한 역학조사에서 SSRIs 및 TCAs를 복용 중인 환자의 경우 골절 위험이 증가하는 것으로 나타났다.

5) 국내에서 4년 동안 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관 없이 4.39%(60례/1,368례)로 보고되었다. '구역'과 '두통'이 0.37%(5/1,368명, 5건)로 가장 많았고, '변비'와 '어지러움'이 0.29%(4/1,368명, 4건), '구장건조증', '복통', '불면증', '체중증가'가 0.22%(3/1,368명, 3건), '발열', '구토', '소화불량', '장염', '감각이상', '기침', '성기능이상', '두근거림'이 0.15%(2/1,368명, 2건), 그 외 '설사', '마비', '추체외로장애', '편두통', '성욕감소', '식욕부진', '환각', '천식', '호흡곤란', '골절', '관절통', '고혈압'이 각각 0.07%(1/1,368명, 1건)으로 보고되었다. 그 중 약물유해반응 발현율은 0.80%(11/1,368명, 12건)로 '구역'이 0.22%(3/1,368명, 3건), '복통', '졸립', '성기능이상'이 각각 0.15%(2/1,368명, 2건), 그 외 '어지러움', '성욕감소', '체중증가'가 각각 0.07%(1/1,368명, 1건)로 보고되었다.

보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- ① 위장관계 : 구역, 변비, 구강건조증, 복통, 구토, 소화불량, 장염, 설사
- ② 중추 및 말초신경계 : 두통, 어지러움, 감각이상, 마비, 추체외로장애, 편두통
- ③ 정신신경계 : 졸림, 불면증, 공격적 반응, 성욕 감소, 식욕부진, 환각
- ④ 호흡기계 : 기침, 천식, 호흡곤란
- ⑤ 대사 및 영양이상 : 체중증가
- ⑥ 전신이상 : 가슴 통증, 발열
- ⑦ 근골격계 : 골절, 관절통
- ⑧ 생식기계 (남성) : 성기능 이상
- ⑨ 심혈관계 : 두근거림, 고혈압

6) 국내에서 시판 후 사용성적조사와 별도로 보고된 이상반응이 80명의 환자에서 88건이 있었으며, 구역 15건, 두통 14건, 어지러움 9건, 졸음 8건, 위장장애 6건, 속쓰림 5건, 진전 4건, 구갈, 성욕감소, 식욕감소 각각 3건, 구강건조, 소화불량, 발한, 빈뇨, 성기능이상, 진전, 체중증가 각각 2건 및 복부불쾌감, 불안, 불면증, 환시 각각 1건이 보고되었다. 이 중 두통, 빈뇨는 예상하지 못한 이상반응이었다.

## 5. 일반적 주의

다음의 주의사항은 모든 SSRIs계(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제) 항우울제에 적용된다.

### 1) 역행성 불안

공황장애 환자 중 일부에서 항우울제 투여 시작 초기에 불안 증상의 증가가 경험될 수 있다. 이러한 역행성 반응은 일반적으로 치료 시작 후 처음 2주 이내에 사라진다. 불안 발생 가능성을 줄이기 위해 더 낮은 최초 투여용량으로 치료를 시작하는 것이 권장된다.

### 2) 뇌전증발작

뇌전증발작이 처음으로 나타난 환자 또는 발작 횟수가 증가한 경우(기존에 뇌전증으로 진단된 환자에서)에는 이 약의 투여를 중단해야 한다. SSRIs는 불안정형 뇌전증 환자에는 투여를 피하고 조절 가능한 뇌전증 환자의 경우에는 투여 후 면밀하게 관찰해야 한다.

### 3) 조증

SSRIs는 조증/경조증의 경험이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 한다. 조증 상태로 활성화된 환자의 경우에는 SSRIs의 투여를 중단해야 한다.

대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화 기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다.

### 4) 당뇨병

당뇨병 환자에게 SSRIs를 투여하는 경우 혈당 조절을 변경할 수 있다. 인슐린 및 경구용 혈당강하제의 용량을 조정해야 할 필요가 있을 수 있다.

### 5) 자살

(1) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.

(2) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서

는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

(3) 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
25-64	1예 적음
≥65	6예 적음

(4) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 장기간(즉, 여러달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

(5) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 또는 용량 변경 (증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현 및/또는 악화를 주의깊게 모니터링 하여야 한다.

(6) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향, 임상적 악화에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다.

(7) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

(8) 다른 정신질환을 가진 환자를 치료할 때에도 주요 우울증 환자를 치료할 때와 동일한 예방조치를 취해야 한다.

(9) 자살 관련 사건의 기왕력이 있거나 투여 개시 전에 자살 관념이 유의하게 나타났던 환자들은 자살 충동 또는 자살 시도의 위험성이 더 크므로 투여기간 동안 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

#### 6) 정좌불능증/정신운동불안

SSRIs/SNRIs의 투여는 불쾌감과 불안감을 동반하고 가만히 앉거나 서있을 수 없어 가끔씩 움직여야 하는 증상을 특징으로 하는 정좌불능증의 발현과 연관이 있으며, 이는 투여 첫 수주 이내에 나타난다. 이러한 증상이 나타나는 환자에게 용량을 늘리는 것은 해로울 수 있다.

#### 7) 저나트륨혈증

SSRIs의 사용시 대개 항이노호르몬 분비 이상 증후군 (SIADH)으로 인한 저나트륨혈증이 드물게 보고되었으며, 일반적으로 약물 투여 중단으로 회복되었다. 노인, 간경변증 환자 또는 저나트륨혈증을 유발할 수 있는 약물을 병용투여 중인 환자 등과 같은 고위험군 환자의 경우 주의해야 한다.

#### 8) 출혈

SSRIs에 의해 반상출혈, 자반병과 같은 피부 출혈 이상이 보고되었다. SSRIs 또는 SNRIs는 산후 출혈 위험을 증가시킬 수 있다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조). 특히 경구용 항응고제나 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물 (예 비스테로이드계 항염증제(NSAIDs), 티클로피딘, 디피리다몰)을 투여 중인 환자나 출혈 경향이 알려진 환자에게 SSRIs를 투여하는 경우 주의해야 한다.

#### 9) 전기 경련 요법 (Electroconvulsive Therapy)

SSRIs와 전기 경련 요법의 병행 치료에 대한 사용 경험이 제한적이기 때문에 주의해야 한다.

#### 10) 심장 관상혈관질환

임상 경험이 충분하지 않기 때문에 관상혈관질환이 있는 환자의 경우 주의하도록 한다.

#### 11) 세로토닌 증후군

동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라 특히 다른 세로토닌 작용성 약물들[트립탄계열약물(수마트립탄 등), 삼환계 항우울제, 아편계(펜타닐 등), 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론, 세인트존스워트(St. John's Wort) 포함] 및 세로토닌대사를 저해하는 약물들(특히 둘 다 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 다른 제제)을 병용투여했을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌증후군 발진이 보고되었다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태변화(예, 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열), 신경근증상(예, 떨림, 경축, 간대성 근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예, 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링받아야 한다.

정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여경로정보가 제공된 메칠렌블루 제제의 모든 시판후 보고는 용량범위가 1mg/kg~8mg/kg인 정맥투여를 포함한다. 보고 중에 메칠렌블루 제제를 다른 투여경로(정제 또는 국소 주사와 같은) 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여받는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법·용량 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)

예를 들어 트립탄 계열 약물(수마트립탄 등), 삼환계 항우울제, 아편계(펜타닐 등), 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 세인트존스워트(St. John's Wort)와 같은 다른 세로토닌 작용성 약물들과 동 제제를 병용투여하는 것이 임상적으로 유의성이 있다면 환자들은, 특히 치료개시 중 및 용량을 증가할 때, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다.

동 제제 및 세로토닌작용성약물들을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투

여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작해야 한다.

## 12) 금단 증상

갑작스러운 투여중단으로 어지러움, 수면장애, 불안 등과 같은 금단증상을 경험할 위험이 있으므로 처방의사와 상담 없이 환자나 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안된다. 이 약의 투여를 중단하는 경우에는 수주나 수개월에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량할 것이 권장된다.

투여 중단, 특히 갑작스러운 투여 중단으로 인한 금단증상은 빈번하다. 임상시험에서 에스시탈로프람 옥살산염 정제를 투여한 환자의 약 25% 그리고 위약을 투여한 환자의 약 15%에서 투여 중단시 이상반응이 발생하였다.

금단 증상의 위험성은 투여 기간과 용량 그리고 용량 감소의 속도를 포함한 몇 가지 요인에 의한다. 어지러움, 감각이상 (지각이상, 전기 충격 감각 포함), 수면장애 (불면증과 격렬한 꿈), 초조 또는 불안, 구역 그리고/또는 구토, 떨림, 혼돈, 발한, 두통, 설사, 두근거림, 감정불안, 과민성, 시각장애가 가장 흔히 보고된 이상반응이었다. 대부분 이러한 증상은 경증 내지 중등증이지만 일부 환자에서는 그 정도가 심할 수 있다.

이러한 이상반응들은 대개 투여 중단 후 초기 며칠 이내에 발생하지만, 부주의하게 1회 복용을 놓친 환자들에서 이와 같은 증상이 매우 드물게 보고되었다. 일반적으로 이러한 증상은 자기 한정적이며 대개 2주내에 소실되지만 일부 환자에서는 연장될 수 있다 (2-3개월 이상).

## 13) QT 간격 연장

에스시탈로프람옥살산염 정제는 용량 의존적으로 QT 간격 연장을 유발하는 것으로 나타났다. 시판 후에 주로 여성, 저칼륨혈증, 기존에 QT 간격 연장이 있거나 심장질환이 있는 환자에서 QT 간격 연장 및 다형성심실빈맥(Torsade de Pointes)을 포함한 심실성 부정맥이 보고되었다. 중대한 서맥 환자 또는 최근 급성 심근경색증이나 비대상성(uncompensated) 심부전이 있었던 환자에서는 주의해야 한다. 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증과 같은 전해질 불균형은 악성 부정맥의 위험을 증가시키므로 이 약의 투여 전에 조절되어야 한다. 만약 환자가 심장질환 관련 치료를 받고 있다면 이 약 투여 시작 전에 ECG 검토를 고려해야 한다. 만약 이 약을 투여하는 동안 심장 부정맥 발생 징후가 있으면, 치료를 중단하고 ECG를 실시해야 한다.

14) 성기능 장애 : 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs) 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRIs)는 성기능 장애 증상을 일으킬 수 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs) 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRIs)를 중단한 이후에도 증상이 계속되는 지속성 성기능 장애가 보고된 바 있다.

## 6. 상호작용

### 1) 약물동력학적 상호작용

#### (1) 병용금지:

① MAO 저해제 : 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의 항을 참조한다.

#### ② 피모자이드

11일간 라세미체인 시탈로프람 40mg/day을 투여한 환자에서 단회 용량 피모자이드 2mg를 병용투여 시 시험기간동안 일관되지는 않았지만 피모자이드의 AUC와 Cmax가 증가하였다. 피모자이드와 시탈로프람의 병용투여는 QTc 간격을 약 10msec 증가시켰다. 저용량의 피모자이드에서 나타난 상호작용으로 인하여 에스시탈로프람옥살산염과 피모자이드는 병용투여해서는 안된다.

#### ③ QT 간격 연장

QT 간격을 연장하는 다른 약물과 에스시탈로프람옥살산염 병용투여에 대한 약물동태학적 및 약물동

력학적 연구는 실시되지 않았지만, 이 약의 부가적인 작용을 배제할 수 없다. 따라서, Class IA 및 III의 항부정맥약, 항정신병약 (예; 페노치아진 유도체, 피모자이드, 할로페리돌), 삼환계 항우울제, 특정 항생제 (예; 스파플록사신, 목시플록사신, 에리스로마이신 IV, 펜타미딘, 항말라리아 치료제 (특히, 할로판트린)), 특정 항히스타민제 (아스테미졸, 미졸라스틴)와 같이 QT 간격을 연장하는 약물과 이 약을 병용투여하지 않는다.

## (2) 주의해야 하는 병용투여

① 세로토닌성 약물: 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의 항을 참조한다.

② 뇌전증발작 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물: SSRIs는 발작 역치를 낮출 수 있다. 발작의 역치를 낮출 가능성이 있는 다른 약물(항우울제(삼환계, SSRIs), 신경이완제(페노치아진, 부티로페논, 치오잔틴(thioxanthenes)), 메프로킨, 부프로피온, 트라마돌)과 병용투여하는 경우 주의해야 한다.

③ 리튬, 트립토판: 리튬 또는 트립토판과 병용 투여하는 경우 SSRIs의 효과가 증가되었다는 보고가 있으므로 이들 약물과 SSRIs를 병용투여할 경우 주의해야 한다.

④ St. John's Wort (성요한의 풀): SSRIs와 St. John's Wort(Hypericum perforatum: 고추나물)를 함유한 생약제제를 병용 투여하는 경우, 이상반응의 발생이 증가할 수 있다.

⑤ 출혈: 에스시탈로프람옥살산염과 경구용 항응고제를 병용투여 하는 경우, 항응고 효과가 영향받을 수 있다. 경구용 항응고제를 투여중인 환자의 경우 이 약의 투여 시작 또는 투여 중단시 항응고 효과를 주의해서 모니터링해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs)와 병용 투여하는 경우 출혈 경향을 증가시킬 수 있다.

⑥ 알코올: 에스시탈로프람옥살산염과 알코올은 어떠한 약물동태학적 또는 약물동력학적 상호작용이 예상되지는 않는다. 그러나 다른 정신작용성 약물들과 마찬가지로 이 약은 알코올과는 병용하지 않는 것이 좋다.

## 2) 약물동태학적 상호작용

### (1) 다른 약물이 에스시탈로프람옥살산염의 약물동태학에 미치는 영향

에스시탈로프람옥살산염은 주로 CYP2C19에 의해 대사된다. CYP3A4 및 CYP2D6 또한 에스시탈로프람옥살산염의 대사에 관여할 수 있으나 매우 미약하다. 에스시탈로프람옥살산염의 주요 대사체인 S-DCT(demethylated escitalopram)의 일부분은 CYP2D6에 의해 다시 대사되는 것으로 보인다.

에스시탈로프람옥살산염과 오메프라졸(CYP2C19 저해제)의 병용투여에 의해 에스시탈로프람옥살산염의 혈중 농도가 중등도(약 50%) 증가하였고, 에스시탈로프람옥살산염과 시메티딘 (중등도의 전반적인 효소 억제제)의 병용투여에 의해 에스시탈로프람옥살산염의 혈중 농도가 중등도(약 70%) 증가하였다. 시메티딘과 에스시탈로프람옥살산염을 병용투여시 주의해야 하며, 용량 조절이 필요할 수 있다.

CYP2C19 저해제(예 플루옥세틴, 플루복사민, 란소프라졸, 티클로피딘) 또는 시메티딘을 병용 투여하는 경우, 에스시탈로프람옥살산염의 최고용량 투여시 주의해야 하며, 임상적 판단에 근거하여 에스시탈로프람옥살산염의 용량을 감량할 필요가 있다.

### (2) 에스시탈로프람옥살산염이 다른 약물의 약물동태학에 미치는 영향

에스시탈로프람옥살산염은 CYP2D6의 저해제이다. 에스시탈로프람옥살산염과 CYP2D6 효소에 의해 주로 대사되는 약물을 병용 투여하는 경우 주의해야 한다. 특히 플레카이니드(flecainide), 프로파페논(propafenone), 메토프로롤(metoprolol)(심부전에 사용시)과 같은 치료 지수(Therapeutic index)가 좁은 약물 또는 데시프라민(desipramine), 클로미프라민(clomipramine) 및 노르트립틸린(nortriptyline)과 같은 항우울제와 리스페리돈, 치오리다진(thioridazine) 및 할로페리돌과 같은 항정신병약물 등 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 중추신경계 작용 약물의 경우 에스시탈로프람옥살산염과 병용투여시 주의한다. 용량 조절이 필요할 수 있다.

CYP2D6의 기질인 데시프라민(desipramine) 또는 메토프로롤(metoprolol)과 병용투여하는 경우, 이 두 약물의 혈중 농도가 2배로 증가하였다.

생체의외 (in vitro) 시험에서 에스시탈로프람옥살산염은 CYP2C19에 대해 약한 저해작용을 유발할 수 있는 것으로 나타났으므로 CYP2C19에 의해 대사되는 약물과 병용투여하는 경우 주의한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

에스시탈로프람옥살산염 정제를 임부에게 사용한 임상자료는 없다.

랫트를 대상으로 한 생식독성시험에서 배·태자 독성 (태아 체중 감소 및 경미한 골화 지연)이 나타났다나 기형 발생 증가는 관찰되지 않았다. 사람에게 대한 위험성은 알려져 있지 않다. 따라서 임부의 경우 이 약이 명백히 필요하며 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

임신 3기에 SSRI의 투여는 신생아의 정신행동장애를 포함해서 신생아에게 영향을 미칠 수 있다. 임신 후기, 특히 임신 3기까지 이 약을 투여한 임부의 신생아는 관찰이 필요하다. 만약 이 약을 출산까지 또는 출산 바로 전까지 투여한 경우, 신생아에서 금단 효과가 나타날 수 있다.

임신후기까지 SSRI/SNRI를 투여한 임부의 신생아에서 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다: 호흡곤란, 청색증, 무호흡, 발작, 체온 불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 과다반사, 진전, 초조, 과민성, 기면증, 지속적인 울음, 졸림, 수면곤란. 이러한 증상은 세로토닌성 작용 또는 금단 증후군에 의한 것일 수 있다. 대부분의 경우 이는 출산 직후 또는 24시간 내에 나타난다.

역학조사에서 임신 중에, 특히 임신 후기에 임신부에게 SSRI의 투여는 신생아폐동맥고혈압존속증(PPHN)의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다. 관찰된 위험성은 임부 1,000명 당 약 5건이었다. 일반적으로 신생아폐동맥고혈압존속증은 임부 1,000명당 1~2건의 비율로 발생한다.

관찰연구 데이터에서 출산 전 한달 이내에 SSRI 또는 SNRI 노출에 따른 산후 출혈의 위험성 증가(2배 미만)가 보고되었다.

### 2) 수유부

에스시탈로프람옥살산염은 모유로의 이행이 예상된다. 따라서 수유부에게는 이 약을 투여하지 않거나 이 약을 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

### 3) 수태능

동물 시험에서 시탈로프람이 정자의 질에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 일부 SSRI와 연관된 사람 대상 사례 보고에서 정자의 질에 대한 영향은 가역적인 것으로 나타났다. 사람의 가임 능력에 미치는 영향은 아직 관찰되지 않았다.

## 8. 소아에 대한 투여 (< 18세)

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.(경고항 참조)

## 9. 고령자에 대한 투여 (> 65세)

초기용량은 권장량의 절반으로 감량하는 것이 좋으며 더 낮은 최대 용량을 고려해야 한다.

## 10. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향

에스시탈로프람옥살산염 정제는 지적능력 또는 정신운동 수행에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 어떤 정신활성 약물의 경우 판단 또는 기능을 손상시킬 수도 있다. 환자는 이 약이 운전 및 기

계 조작능에 미칠 수 있는 잠재적인 위험성에 대하여 주의하도록 한다.

## 11. 과량투여시의 처치

### 1) 독성

에스시탈로프람옥살산염 정제의 과량 투여에 대한 임상자료는 제한적이며 다른 약물과 과량 병용된 경우가 많았다. 대부분의 경우 경도의 증상이 나타나거나 증상이 없는 것으로 보고되었다. 에스시탈로프람옥살산염 정제 단독으로 과량 복용한 치명적인 경우는 드물게 보고되었다. 대부분의 경우는 병용약물의 과량투여를 수반하였다. 에스시탈로프람옥살산염 정제 단독으로 400-800mg의 용량을 과량 복용시 어떠한 심한 증상이 나타나지는 않았다.

### 2) 증상

에스시탈로프람옥살산염 정제의 과량 투여시에 나타나는 증상은 주로 중추신경계(어지러움, 떨림, 초조부터 드물게는 세로토닌 증후군, 경련, 혼수까지 나타남), 위장관계(구역/구토), 심혈관계(저혈압, 빈맥, QT 간격 연장, 부정맥) 및 전해질/체액 평형상태(저칼륨혈증, 저나트륨혈증)와 관련된 증상들을 포함한다.

### 3) 처치

이 약의 특별한 해독제는 없다. 기도를 확보하고 적절한 산소 공급과 호흡을 유지시킨다. 위세척과 약용탄의 사용이 효과적일 수 있다. 이 약을 경구로 섭취한 경우 가능한 신속하게 위세척을 실시해야 한다. 일반적인 대증적 보조 요법과 함께 심장 및 활력 징후를 모니터링한다.

울혈성 심부전/부정서맥 환자, QT 간격을 연장하는 약물을 병용투여 중인 환자 또는 대사가 변경된 환자(예; 간장애 환자)에서 과량 투여한 경우에는 ECG 모니터링이 권장된다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

## 13. 기타

1) CYP2C19 대사 저하 환자 (CYP2C19 poor metabolizers):

CYP2C19에 대하여 대사 저하자로 알려진 환자 (CYP2C19 poor metabolizer)의 경우 초회량으로 1일 5mg을 처음 2주간 투여하는 것이 권장된다. 환자의 반응에 따라 1일 10mg까지 증량할 수 있다.

2) 간장애 환자:

경미 또는 중등도의 간장애 환자 (Child-Pugh Criteria A and B)에서 에스시탈로프람옥살산염 정제의 반감기가 약 2배 증가하였으며, 약물 노출은 정상 간기능 환자에 비해 약 60% 높았다.

3) 작용기전

에스시탈로프람은 일차결합부위(primary binding site)에 높은 친화력으로 결합하여 선택적으로 세로토닌 재흡수를 억제한다. 또한 세로토닌 수송체(serotonin transporter)의 알로스테릭 결합부위(allosteric site)에도 1000배 낮은 친화력으로 결합한다. 세로토닌 수송체의 알로스테릭 조절(allosteric modulation)은 일차결합부위와 에스시탈로프람옥살산염의 결합을 강화시켜 더욱 완전한 세로토닌 재흡수 억제 효과를 나타낸다.

에스시탈로프람은 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-아드레날린성 수용체, 히스타민 H<sub>1</sub>, 무스카린 콜린성, 벤조디아제핀 및 마약성 수용체를 포함한 많은 수용체에 대해 친화력이 없거나 낮다.

따라서 5-HT의 재흡수 억제는 에스시탈로프람의 약리학적 및 임상적 효과를 설명하는 유일한 작용기전이다.

에스시탈로프람은 라세미체 시탈로프람의 S-이성질체(S-enantiomer)이며 치료 활성을 나타내는 이성질체(enantiomer)이다. 약리학적 연구에서 R-이성질체(R-enantiomer)는 불활성 물질이 아니라 S-이성질체(S-enantiomer)의 궁극적인 약리학적 특성인 세로토닌 증강 효과를 방해하는 것으로 나타났다.

#### 4) 약물동력학적 작용

건강한 피험자를 대상으로 한 이중-눈가림, 위약-대조 ECG 시험에서 기준치(baseline)로부터 QTc(Fridericia-correction) 변화는 10mg/일 용량에서 4.3 msec, 30 mg/일 용량에서 10.7 msec 이었다.

### 14. 전문가를 위한 정보

#### 약동학적 정보

시험약 뉴프람오디정20밀리그램[명인제약(주)]과 대조약 렉사프로정20밀리그램[한국룬드벡(주)]을 2군 2기 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 29명의 혈중 에스시탈로프람을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 등등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	렉사프로정20밀리그램 [한국룬드벡(주)]	758.045 ± 212.915	27.274 ± 6.354	3 (2.00~5.00)	32.60 ± 9.20
시험약	뉴프람오디정20밀리그램 [명인제약(주)]	771.335 ± 217.567	26.852 ± 5.677	3 (1.50~6.00)	32.16 ± 9.53
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9948 ~ log 1.0412	log 0.9546 ~ log 1.0282	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=29)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

끝.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 18개월

#### ○ 제조원

자사제조, 명인제약(주), 경기도 화성시 팔탄면 노하길 361-12

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 에스시탈로프람옥살산염
- 등록번호 : 20211123-209-J-1156
- 제조소 명칭 및 소재지 : (주)국전약품, 경기도 화성시 향남읍 발안공단로 8

### 1.4 허가조건 (해당 없음)

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당 없음)

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당 없음)

### 1.7 사전검토 (해당 없음)

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료
신청일자	2022.12.09			-
보완요청일자	2023.03.08	2023.02.28	2023.03.02	-
보완접수일자	2023.04.05			-
최종처리일자	2023.05.16.	2023.05.03	2023.05.11	-

[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		자 료 번 호 <sup>주1)</sup>																																										
		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)	가	나	다	라				마	(1)	(2)	(3)	가	나	다	가	나	7	8					
3. 함량증감	○	*	*	△	○	○	○	×	△	△	△	○	○	○	×	△	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○									
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	×	△	△	△	○	○	○	×	△	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○									
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○									
면제사유	1) 국소독성 미제출 사유서 제출																																											

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 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
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 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]

- 신청 품목은 국내 허가된 에스시탈로프람옥살산염 정제의 제형을 정제에서 구강붕해정으로 변경하여 개발한 품목임. 20mg 제제에 대하여 렉사프로정20mg과 생물학적동등성 자료 제출함. 5mg, 10mg 제제에 대해서는 20mg제제와의 비교용출시험자료가 제출됨. 공고대조약인 렉사프로정20mg(한국룬드벡(주))과 신청 품목인 뉴프람오디정20mg은 '의약품동등성시험기준'에 따라 생물학적동등성을 입증함
- '에스시탈로프람' 성분의 렉사프로멜트구강붕해정10mg, 20mg이 기허가(2013.02.14.)된 바 있으며 현재는 제품 취소취하된 상태임
- 신청품목의 활성성분인 에스시탈로프람의 경우 국내에서 구강붕해정으로 기허가된 바 있으며, 첨가제의 기사용례 검토 및 생물학적동등성시험의 안전성 결과를 고려하여 구강점막 자극에 의한 국소독성 가능성은 낮다고 판단함
- '에스시탈로프람' 성분의 렉사프로멜트구강붕해정10mg, 20mg 최초 허가 시 구강내 흡수여부가 확인되었으며, 신청 품목으로 수행한 생물학적동등성시험에서 초기 5분 시간대 구강내 흡수는 유의미하지 않는 수준인 것으로 판단함

## [약어 및 정의]

- 해당없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 117 정신신경용제
- 약리작용 기전 : 라세믹 화합물인 시탈로프람의 S체로서 항우울작용은 세로토닌 (5-HT) 재흡수 억제제를 통한 세로토닌 활성 강화
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 물 없이 복용할 수 있는 구강붕해정으로 복용 순응도 향상 기대

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목의 주성분인 에스시탈로프람옥살산염 정제는 2004년 12월 허가되어 렉사프로정으로 시판되고 있으며 현재 미국, 영국, 일본 등에 허가 및 시판되고 있음. 독일, 스위스, 일본 등에서는 구강붕해정이 허가 및 시판되고 있음.
- 신청 품목은 국내 기 허가된 에스시탈로프람옥살산염 정제의 제형을 정제에서 구강붕해정으로 변경하여 개발하는 품목임

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료
- 치료법 : 대부분의 주요우울장애는 정신치료나 인지치료만으로는 회복되지 않으며 약물치료를 필요로 함. 항우울제는 신경전달물질에 작용하는 기전에 따라 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 노르에피네프린

재흡수 억제제, 단가아민 산화억제제, 삼환계 항우울제 등으로 구분할 수 있음.

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

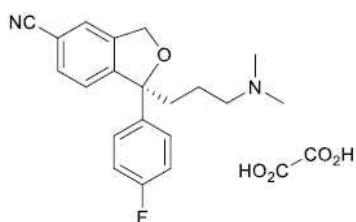
- 임상시험계획승인 (임상승인번호: 100169 (최초승인일자: 2021.08.12, 21-5587-BE030, Ver 4.0 (2022.03.07))

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭: 에스시탈로프람옥살산염(Escitalopram oxalate)
- 일반명(화학명): S-(+)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(p-fluorophenyl)-5- phthalan carbonitrile oxalate
- 분자식: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(414.43 g/mol)
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험(미생물한도시험)	■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험      시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(금속불순물) ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃±2℃/60%±5%RH	블리스터포장 (Al-PVC/Al-foil)	9개월에서 기준 내 적합
가속시험	40℃±2℃/75%±5%RH		6개월에서 기준 내 적합

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 18개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 브래케팅 디자인으로 설계한 5mg 및 20mg의 장기 9개월 및 가속 6개월 안정성 시험자료 제출하였고, 장기보존시험자료는 시간에 따른 변화 없고, 가속시험 자료는 모든 항목은 기준내 적합하여 ‘제조일로부터 18개월’ 사용기간 신청은 타당함

### 4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

#### 4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

5.2. 효력시험

- 해당 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

##### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

##### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

##### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

##### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

#### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

#### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 생물학적동등성시험 1건

#### 6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[21-5587-BE030] 명인제약(주) “뉴프람오디정20밀리그램(에스시탈로프람옥살산염)”(Escitalopram20mg)과 한국론드베(주) “렉사프로정20밀리그램(에스시탈로프람옥살산염)”(Escitalopram20mg)의 생물학적동등성평가를 위한 건강한 성인에서의 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구투여, 2 군, 2기, 교차시험								
생물학적동등성	21-5587-BE030	시험약과 대조약의 생물학적동등성 및 안전성 평가	공개, 무작위배정 2군 2기 교차시험	건강한 성인 총 32명 참여, 29명 완료	공복, 경구투여 -시험약: 뉴프람오디정 20mg(물없이 타액으로 녹인후 복용) -대조약: 렉사프로정	단회	<약동학> 혈장에서의 도네펜질의 AUC <sub>t</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , K <sub>a</sub>  <안전성> 이상반응, 병용약물, 실험실적 검사, 활력징후	AUC <sub>t</sub> 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9948에서 log 1.0412, C <sub>max</sub> 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9546에서 log 1.0282로서 생물학적동등성 입증함

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					20mg(물과 함께 경구투 여)  휴약기간: 14 일			안전성 결과는 전반적 으로 양호하였음

- 비교용출시험자료

- 뉴프람오디정10mg 및 뉴프람오디정5mg은 대조약 뉴프람오디정20mg과 의약품동등성시험기준 조건하에서 비교용출시험 결과 동등함을 확인함

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

##### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

##### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

##### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

##### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

##### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

#### 6.5. 유효성 및 안전성

##### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당 없음

##### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 생물학적동등성시험 (21-5587-BE030)에서 신청 품목과 공고 대조약과의 생물학적동등성 확인

##### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

##### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 생물학적동등성시험 (21-5587-BE030)에서 신청 품목과 공고 대조약과의 생물학적동등성 확인

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 결과는 전반적으로 양호했음.

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

### 6.6. 가교자료

#### 6.6.1 가교시험

- 해당 없음

#### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

#### 6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 생물학적동등성시험 결과는 신청 효능효과, 용법용량을 뒷받침하는 근거로서 인정됨. 용법·용량에서 ‘이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다’로 신청됨. 혀위에 올려 놓고 타액으로 약을 녹여 물없이 복용한 생동성 시험 결과를 고려할 때 신청한 용법용량은 인정 가능한 것으로 판단함

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가현황

	독일	스위스	일본
제품명	Escitalopram HEXAL 구강붕해정	Escitalopram Sandoz®구강붕해정	1. 에스시탈로프람OD정(DSEP) 2. 에스시탈로프람OD정(TOWA)

회사명	HEXAL AG	Sandoz Pharmaceuticals AG	1. Daiichi-Sankyo 2. Kyoso Mirai Pharma
주성분	에스시탈로프람옥살산염 6.3875mg, 12.775mg, 19.1625mg, 25.55mg (에스시탈로프람으로서 5mg, 10mg, 15mg, 20mg)	에스시탈로프람옥살산염 12.775mg, 25.55mg (에스시탈로프람으로서 10mg, 20mg)	에스시탈로프람옥살산염 12.77mg, 25.54mg (에스시탈로프람으로서 10mg, 20mg)

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	신청품목 뉴프람오디정20밀리그램(에스시탈로프람옥살산염)	렉사프로정20밀리그램 (에스시탈로프람옥살산염)
업소명	명인제약(주)	한국룬드벡(주)
허가일	-	2009.07.14.
주성분	1정 중 에스시탈로프람옥살산염 25.54mg (에스시탈로프람으로서 20mg)	1정 중 에스시탈로프람옥살산염 25.54mg (에스시탈로프람으로서 20mg)
효능효과	주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료	주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료
용법용량	<p>1일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않다. 이 약은 1일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투여한다.</p> <p><u>이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다.</u></p> <p>1) 성인 (1) 주요우울장애: 상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 용량을 20mg으로 증량하고자 할 경우, 최소 1주 이상의 간격을 두고 증량하여야 한다.</p> <p>일반적으로 항우울제의 효과 발현에는 2-4주가 필요하다. 증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월의 약물치료가 필요하다. (이하 생략)</p>	<p>1일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않다. 이 약은 1일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투여한다.</p> <p>1) 성인 (1) 주요우울장애: 상용량으로 1일 1회 10mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 용량을 20mg으로 증량하고자 할 경우, 최소 1주 이상의 간격을 두고 증량하여야 한다.</p> <p>일반적으로 항우울제의 효과 발현에는 2-4주가 필요하다. 증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실히 하기 위하여 최소 6개월의 약물치료가 필요하다. (이하 생략)</p>