안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2010 년 12 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	홍정희	최기환

종류: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	부광약품(주), 이성구	② 문서번호	20100089786(2010.8.23.)
③ 제 품 명	익셀캡슐12.5mg (밀나시프란염산염)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 117
⑤ 원료약품분량 (주성분)	. 1캡슐(92.5밀리그램) 중 주성분 밀나시프란염산염(별규) 12.5밀리그램		
⑥ 성 상	백색 내지 크림백색의 분말이 든 상하연갈색의 불투명 경질캅셀		
⑦ 신청효능·효과	우울증의 치료 섬유근육통의 치료		
⑧ 신청용법·용량	**1. 성인** **- 우울증의 치료** 1) 1회 50mg을 1일 2회, 아침저녁으로 복용하며, 식사시 복용하는 것이 좋다 2) 증세 정도를 고려하여 치료기간을 정하되, 최소한 몇 달(통상 6개월)간의 치료를 받아야 우울증 재발 위험을 방지할 수 있다. 다른 우울제와 마찬가지로 이 약의 효능은 투여 1-3주 후에야 나타난다. 이 약을 중단할 경우 점차적으로 그 양을 줄여야 한다. 신경안정제 또는 항불안제를 초기 치료와 병행할 때, 불안증세를 예방하거나 악화되는 것을 방지할 수 있다. 그러나, 항불안제가 자살 시도를 반드시 억제한다고 볼수는 없다. **- 섬유근육통의 치료** 이 약의 권장용량은 1회 50mg씩 1일 2회(1일 100mg) 투여이다. 환자가 약물에 적응할 수 있도록 1주일동안 1일 1회 12.5mg으로 투여를 시작하여 1일 2회 50mg (1일 100mg)까지 증량한다. 첫째날 1일 1회 12.5mg으로 투여를 시작하여 2-3일간 12.5mg씩 1일 2회 (1일 25mg) 으로 증량하고 이후 4-7일간 25mg씩 1일 2회 (1일 50mg)으로 증량한다. 7일 이후부터 50mg씩 1일 2회 (1일 100mg)으로 증량하여 투여한다. 용량 증량 방법은 환자의 상태에 따라 조절이 가능하다. 환자 반응에 따라서 1일 200mg (1회 100mg씩 1일2회)까지 증량할 수 있다. **2. 신부전 환자** 1) 신부전환자는 용량조절이 필요하다. 신장 기능 악화 정도에 따라 50mg에서 25mg으로 감량한다. 2) 다음표에 따라 용량을 조절한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관. 제조일로부터 36 개월 [직접포장용기 : PTP(알루미늄호일+PVC), 고밀도폴리에틸렌병]		

크레아티닌 청소율 (Clcr) (ml/분)	용량/24시간
Clcr≥ 60	50mg × 2
60 > Clcr ≥ 30	25mg × 2
30 > Clcr ≥ 10	25mg

⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	Norepinephrine-Serotonin reuptake inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	
⑬ 관련조항	○ 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정(2010. 12. 31 식약청고시 제2009-222호)의 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)
⑭ 검토결과	시정적합 - 제조방법, 사용시간, 용법용량, 사용상의 주의사항 시정

<붙임 1> 시정사항

1. 신청 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

- 다 음 -

<용법용량>

1. 성인

- 우울증의 치료

1) 1회 50mg을 1일 2회, 아침저녁으로 복용하며, 식사시 복용하는 것이 좋다

2) 증세 정도를 고려하여 치료기간을 정하되, 최소한 몇 달(통상 6개월)간의 치료를 받아야 우울증 재발 위험을 방지할 수 있다. 다른 우울제와 마찬가지로 이 약의 효능은 투여 1-3주 후에야 나타난다. 이 약을 중단할 경우 점차적으로 그 양을 줄여야 한다. 신경안정제 또는 항불안제를 초기 치료와 병행할 때, 불안증세를 예방하거나 악화되는 것을 방지할 수 있다. 그러나, 항불안제가 자살 시도를 반드시 억제한다고 볼수는 없다.

- 섬유근육통의 치료

이 약의 권장용량은 1회 50mg씩 1일 2회(1일 100mg) 투여이다.
이 약은 개개 환자에서의 유효성과 내약성에 근거하여 다음과 같이 증량할 수 있다.
시작용량으로 1일 1회 12.5mg을 투여하고, 2-3일에 12.5mg씩 1일 2회 (1일 25mg), 4-7일에 25mg씩 1일 2회 (1일 50mg)로 증량한다. 7일 이후부터 50mg씩 1일 2회 (1일 100mg)로 증량하여 투여한다.
환자 반응에 따라서 100mg씩 1일 2회 (1일 200mg)까지 증량할 수 있다.
이 약의 섬유근육통 치료에 대한 위약 대조 시험에서 3개월을 초과하는 장기 시험에서는 유효성이 관찰되지 않았다.

2. 신부전 환자

1) 신부전환자는 용량조절이 필요하다.
신장 기능 악화 정도에 따라 50mg에서 25mg으로 감량한다.

2) 다음표에 따라 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율 (Clcr) (ml/분)	용량/24시간
Clcr≥ 60	50mg × 2

60 > Clcr ≥ 30	25mg × 2
30 > Clcr ≥ 10	25mg

3. 투여의 중단

현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여 중단시 다른 세로토닌 노르에피네프린 재흡수억제제(SNRI)나 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI)와 마찬가지로 금단 증상이 관찰되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단할 경우 갑작스런 투여중지보다는 이러한 증상에 대해 면밀히 관찰하면서 최소 1~2주에 걸쳐 점진적으로 감량해야 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 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 세로토닌증후군(Serotonin Syndrome, SS) 또는 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS): 이 약을 포함한 SNRIs, SSRIs 사용 시 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 세로토닌증후군(SS) 또는 신경이완제악성증후군(NMS)의 발생이 보고되었다. 세로토닌의 대사를 손상시키는 MAO(monoamine oxidase) 저해제, 항정신병약물 그리고 다른 도파민길항제를 트립탄(triptans)과 같은 세로토닌성 약물과 병용할 경우 이러한 세로토닌증후군 또는 신경이완제악성증후군의 위험이 증가한다. 세로토닌증후군의 증상으로는 정신상태 변화(예를 들어 초조, 환각, 혼수), 자율신경불안증(예를 들어 빈맥, 불안정 혈압, 고체온), 신경근육이상(예를 들어 과다반사, 협동운동장애) 및/또는 위장관계 증상(예를 들어 구역, 구토, 설사)이 있다. 고체온, 근육경직, 활력징후의 빠른 변동을 수반한 자율신경불안증, 정신상태 변화와 같은 일부 증상들은 신경이완제악성증후군의 증상과 유사하다. 따라서 환자들은 세로토닌증후군 또는 신경이완제악성증후군의 증상이 나타나는 위급

상황에 대하여 모니터링되어야 한다.

3) 혈압상승

이약을 포함한 SNRIs는 혈압의 상승과 관련이 있음이 보고되었다. 3개월간의 위약대조 섬유근육통 임상시험에서 이 약의 치료와 관련하여 수축기혈압(SBP)과 이완기혈압(DBP)이 평균 3.1mmHg 증가했다. 위약대조시험에서 시험시작시 혈압이 정상인 섬유근육통환자 중에서 시험종료시에 고혈압(SBP≥140mmHg 또는 DBP≥90mmHg)이 된 경우는 밀나시프란 투여군이 위약군에 비해 거의 2배였다;위약군 7.2%, 밀나시프란 투여군 19.5%(100mg/일), 16.6%(200mg/일). 시험시작시 고혈압전단계(SBP 120-139mmHg)인 섬유근육통 환자 중에서 시험종료시에 고혈압이 된 경우 역시 밀나시프란 투여군이 위약군보다 높았다;위약군 9%, 밀나시프란 투여군(100mg/일, 200mg/일) 각각 14%. 시험시작시 고혈압인 섬유근육통 환자 중에서 시험종료시에 수축기혈압이 15mmHg이상 증가한 경우는 밀나시프란 투여군이 위약군보다 높았다;위약군 1%, 밀나시프란투여군 7%(100mg/일), 2%(200mg/일). 이완기혈압이 10mmHg이상 증가한 경우도 밀나시프란투여군이 위약군보다 높았다;위약군 3%, 밀나시프란 투여군 8%(100mg/일), 6%(200mg/일). 수축기혈압의 지속적 상승(세번의 방문에서 15mmHg이상 증가)은 위약군 2%, 밀나시프란투여군 9%(100mg/일), 6%(200mg/일)였다. 이완기혈압의 지속적 상승(세번의 방문에서 10mmHg이상 증가)은 위약군 4%, 밀나시프란투여군 13%(100mg/일), 10%(200mg/일)였다. 혈압의 지속적 상승은 이상반응을 유발할 수 있다. 즉각적인 치료가 필요한 혈압상승의 경우가 보고되었다. 이 약과 혈압이나 맥박이 증가되는 약의 병용 투여는 평가되지 않았으므로 주의해서 사용되어야 한다. 심각한 고혈압이나 심장 질환이 있는 환자에서 혈압에 대한 이 약의 영향에 대해서는 아직 체계적으로 평가되지 않았다. 이러한 환자들에게 이 약은 주의해서 사용되어야 한다. 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 주기적으로 혈압을 측정해야한다. 고혈압과 다른 심장 질환이 있는 경우 이 약을 투여하기 전에 치료되어야 한다. 이 약을 투여받는 동안 지속적인 혈압상승을 경험한 환자들에 대해서는 용량을 줄이거나 투여중단을 고려해야 한다.

4) 심박수 증가

이약을 포함한 SNRIs는 심박수 증가와 관련있음이 보고되었다. 위약대조 임상시험에서, 이 약의 투여는 약 평균 7-8 bpm 정도의 심박수 증가와 관련이 있었다. 심박수가 20bpm이상 증가한 환자는 밀나시프란투여군이 위약군보다 많았다; 위약군 0.3%, 밀나시프란투여군(100mg/일, 200mg/일) 각각 8%. 심박수에 대한 이 약의 영향은 용량에 비례하여 증가하지 않았다. 심박 이상 환자에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 평가되지 않았다. 심박수는 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 주기적으로 측정해야 한다. 부정빈맥과 다른 심장질환이 있는 경우 이 약을 투여하기 전에 치료되어야 한다. 이 약을 투여받는 동안 지속적인 심박수 증가를 경험한 환자들에 대해서는 용량을 줄이거나 투여중단을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 성분 밀나시프란에 과민증인 환자
2) 비선택적 MAO 억제제, B선택성 MAO 억제제, 디기탈리스, 5-HT1D 작용약(수마트립탄)과의 병용 환자
3) 비경구적인 방법으로 투여되는 아드레날린, 노르아드레날린 및 클로니딘, 클로니딘 유사물질, A선택성 MAO 억제제를 투여받는 환자(6. 상호작용항 참조)

4) 전립선 비대와 기타 비뇨생식기계 질환자
5) 18세 미만 환자
6) 임부, 수유부
7) 조절되지 않는 협우각 녹내장 환자 : 임상시험에서 이 약은 산동의 위험증가와 관련이 있으므로 조절되지 않은 협우각 녹내장 환자에게 투여하지 말아야 한다.
8) 고혈압 발작의 잠재적 위험이 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자에게는 투여하지 않는다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 신부전 환자 : 소실반감기의 지연 때문에 용량을 줄여야 한다.
2) 요 배출이 어려운 환자, 전립선 비대증 환자 그리고 기타 생식-비뇨기계 장애 환자 : 밀나시프란 작용 기전의 노르아드레날린성 성분 때문에 배뇨 장애에 대한 모니터링이 필수적이다.
3) 고혈압 또는 심장 질환자 : 이 약을 포함한 SNRI는 혈압 상승과 심박수 상승 보고와 관련이 있다. 고혈압 그리고/또는 다른 심장질환을 가진 환자들은 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 주기적으로 혈압 및 심박수에 대해 모니터링 해야한다. 이 약을 복용하는 동안 지속적으로 혈압이 증가하는 사람의 경우 용량을 감소하거나 점진적으로 투여를 중단할 것이 고려되어야 한다. 이 약은 조절되지 않는 고혈압 환자에게 투여하지 않는다.
4) 협우각 녹내장 환자 : 이 약을 포함하여 SNRI와 연관된 동공산대가 보고된 바 있다. 조절되는 협우각 녹내장 환자에 투여할 때 주의하여 사용되어야 한다. 조절되지 않은 협우각 녹내장 환자에는 투여해서는 안된다.
5) 간질환자 또는 간질 기왕력이 있는 환자 : 이 약을 주의해서 사용하고 발작을 일으킨 환자는 투여를 중지해야 한다.
6) 세로토닌 재흡수 저해제를 투여받고 있는 환자에게 부적절한 항이뇨 호르몬 배출 증후군으로 인한 저나트륨혈증이 있을 수 있다. 고령자, 이뇨제 또는 저나트륨혈증을 유발한다고 알려진 기타 약물 치료를 받는 환자, 경변 또는 영양실조 환자에게 투여시 주의해야 한다.
7) 세로토닌 재흡수 저해제를 사용하는 환자에게서 때때로 심각한 출혈이 보고된 적이 있다. 경구용 항응고제 또는 혈소판 작용에 영향을 미치는 약물(예, NSAIDs, 아스피린), 기타 출혈위험을 증가시키는 약물치료를 받는 환자에게 병용투여시 주의해야 한다. 또한, 이전에 출혈 이상이 있었던 환자의 경우도 주의해야 한다.

4. 이상반응
1) 우울증 치료를 위한 임상시험에서 보고된 이상반응
① 이상반응은 주로 치료 시작 첫 주 또는 2주에 나타났으며 그 후 우울증 증세가 완화되면서 사라졌다. 그 증세는 대부분 경미하여 투약 중지에게 이르는 경우는 거의 없었다.
② 임상시험에서 이 약 단독 또는 다른 정신병약과의 병행 치료시 나타난 가장 일반적인 이상반응은 현기증, 다한증, 불안, 갑작스런 얼굴의 상기, 배뇨 곤란이었다.
③ 그 외에 가끔 나타나는 이상반응으로 오심, 구토, 구강 건조, 변비, 진전, 심계항진, 흥분, 두통, 두드러기, 발진, 때때로 반점구진, 홍반, 가려움증 등이 발생할 수 있다.
④ 심혈관계 질환 병력이 있는 환자나 심장약을 복용중인 환자는 심혈관계 이상반응(예: 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압, 빈맥, 심계항진)이 증가할 수 있다.

⑤ 드물게 다음과 같은 증상이 발생할 수 있다.
- 병용투여시 세로토닌 증후 발생(6. 상호작용항 참조)
- 트랜스아미나제의 완만한 상승
- 뇨축적
- 간질 기왕력이 있는 환자에게서 특히 경련
- 고환 통증, 사정 장애

⑥ 예외적으로 다음의 증상이 나타날 수 있다.
- 저나트륨혈증
- 반상출혈, 기타 표피 또는 점막 출혈
- 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향 증가

⑦ 다음과 같은 경우의 이상반응은 우울증 자체와 관계가 있다.
- 정신 운동 장애에 따른 자살 기도
- 조증 발현과 같은 기분 변화
- 정신병 환자들의 정신 섬망 재발
- 발작적인 불안 증가(정신 자극성 항우울제 사용시)

⑧ 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6,130명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 3.4%(207례/6,130례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.9%(176례/6,130례)이다. 오심이 0.8%(52례/6,130례)로 가장 많았고, 현기증 0.6%(37례/6,130례), 두통 0.4%(26례/6,130례), 졸음, 구토, 배뇨곤란이 각 0.2%, 소화불량, 변비, 불안, 구갈, 발기부전, 불면, 발한이 각 0.1%로 보고되었으며, 0.1% 미만에서 진정, 가려움증, 무력감, 부종, 설사, 복통, 혀둔함, 혼미(멍함), 국소마비, 신경통, 지각이상(작열감), 혼수, 신경과민, 최면, 흥분, 조증, 안면부종, 회음통, 안면홍조, 성욕저하, 혈압상승, 체위성 저혈압, 흉통, 가슴답답, 경직, 발열, 피부염(얼굴부스럼), 심계항진, 시력저하가 보고되었다.

이 중 시판후 사용성적조사에서 새롭게 보고된 이상반응으로 소화불량 9례, 발기부전 7례, 진정 3례, 무력감, 부종 각 2례, 복통, 혀둔함, 착란, 혼미(멍함), 국소마비, 신경통, 지각이상(작열감), 혼수, 최면, 안면부종, 회음통, 성욕저하, 흉통, 가슴답답, 경직, 발열, 피부염(얼굴부스럼), 시력저하 각 1례씩 나타났으며, 과량투여한 경우가 아니었음에도 15례에서 졸음이 나타났다,

2) 섬유근육통치료를 위한 임상시험에서 보고된 이상반응

① 섬유근육통환자를 대상으로 실시한 위약 대조시험에서 이상반응으로 인해 조기에 투여를 중단한 환자는 위약군 12%, 밀나시프란투여군 23%(100mg/일), 26%(200mg/일) 였다. 이상반응으로 인한 투여중단에서 밀나시프란 투여군에서 1%이상 발생하고 위약군보다 발생빈도가 높은 이상반응은 구역(밀나시프란 6%, 위약 1%), 심계항진(밀나시프란 3%, 위약 1%), 두통(밀나시프란 2%, 위약 0%), 변비(밀나시프란 1%, 위약 0%), 심박수 증가(밀나시프란 1%, 위약 0%), 다한증(밀나시프란 1%, 위약 0%), 구토(밀나시프란 1%, 위약 0%), 현기증(밀나시프란 1%, 위약 0.5%)였다. 이상 반응에 의한 투여중단은 일반적으로 밀나시프란 200mg/일 투여군에서 100mg/일 투여군보다 더 높게 나타났다.

② 섬유근육통환자를 대상으로 실시한 위약대조시험에서 가장 빈번하게 일어난 이상 반응

은 구역이었다. 밀나시프란 투여군에서 발생빈도가 5%이상이고, 위약군보다 2배이상 높은 이상반응은 변비, 안면홍조, 다한증, 구토, 심계항진, 심박수 증가, 구갈, 고혈압이었다.

표1. 섬유근육통환자를 대상으로 실시한 위약대조시험에서 발생빈도가 2%이상이고, 위약군보다 높은 이상반응

전신기관계 /이상반응	밀나시프란 100mg/일 (n=623)%	밀나시프란 200mg/일 (n=934)%	전체밀나시프란 (n=1557)%	위약 (n=652)%
심장질환				
심계항진	8	7	7	2
빈맥	3	2	2	1
시각장애				
시야흐림	1	2	2	1
위장관계 장애				
오심	35	39	37	20
변비	16	15	16	4
구토	6	7	7	2
구강건조	5	5	5	2
복통	3	3	3	2
전신장애				
흉통	3	2	2	2
오한	1	2	2	0
흉부불편	2	1	1	1
감염				
상기도감염	7	6	6	0
신체검사				
심박수증가	5	6	6	1
혈압상승	3	3	3	1
대사 및 영양장애				
식욕감소	1	2	2	0
신경계 장애				
두통	19	17	18	14
현기증	11	10	10	6
편두통	6	4	5	3
감각이상	2	3	2	2
진전	2	2	2	1
감각저하	1	2	1	1
긴장두통	2	1	1	1
정신계장애				
불면증	12	12	12	10
불안	5	3	4	4
호흡기계 장애				
호흡곤란	2	2	2	1
피부 장애				
다한증	8	9	9	2
발진	3	4	3	2
가려움증	3	2	2	2
혈관계 장애				

안면홍조	11	12	12	2
고혈압	7	4	5	2
홍조	2	3	3	1

③ 체중변화

섬유근육통에 대한 위약대조 임상시험에서 평균체중이 위약군에서 약 0.2kg 감소한 반면, 3개월간의 밀나시프란 투여군(100mg/일, 200mg/일)에서는 약 0.8kg 정도 감소했다.

④ 남성의 비뇨생식기계 이상반응

섬유근육통에 대한 위약대조 임상시험에서 위약군의 남성환자보다 발생빈도가 높고, 밀나시프란투여군의 남성환자 2%이상에서 관찰된 비뇨생식기계 이상 반응은 다음과 같다.
: 배뇨장애, 사정장애, 발기부전, 사정불능, 성욕감소, 전립선염, 음낭통, 고환통증, 고환부종, 뇨주저, 뇨정체, 요도통, 요속감소.

⑤ 섬유근육통 임상시험에서 보고된 기타 이상반응

68주까지의 기간동안 이 약을 투여한 1824명의 섬유근육통 환자에서 흔하게(적어도 1/100 이상 발생) 보고된 치료에 따른 이상 반응은 다음과 같다. 이 중 표1에 제시된 이상반응이나, 이 약과 관련이 적거나, 일반적이거나, 생명을 위협할만한 상당한 개연성 없이 한번만 보고된 이상반응은 포함하지 않았다. 이상 반응은 발현기관에 따라 빈도가 감소하는 순으로 기재하였다.

- 위장관계 장애 : 설사, 소화불량, 식도역류 질환, 고창, 복부팽만
- 전신 장애 : 피로, 말초부종, 자극과민, 발열
- 감염 : 요로감염, 방광염
- 상해, 중독 및 그로 인해 수반되는 합병증 : 타박상, 낙상
- 검사이상 : 체중 감소 또는 증가
- 대사 및 영양 장애 : 고콜레스테롤혈증
- 신경계 장애 : 졸음, 미각장애
- 정신계 장애 : 우울, 스트레스
- 피부 장애 : 야간발한

⑥ 시판후 자발적 보고

전세계적으로 수집된 이 약의 자발적인 보고로부터 확인된 추가적인 이상 반응은 다음과 같다. 이러한 이상반응들은 심각성, 보고된 빈도 또는 이 약과의 잠재적 관련 가능성을 고려하여 선택되었다.

- 혈액, 림프계 장애 : 백혈구감소증, 호중구감소증, 저혈소판증
- 심장 질환 : 심실성 빈맥
- 시각 장애 : 조절 장애
- 내분비계 장애 : 고프로락틴혈증
- 간담도계 장애 : 간염
- 대사 및 영양 장애 : 식욕부진, 저나트륨혈증
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 횡문근융해
- 신경계 장애 : 경련(대발작 포함), 의식상실, 파킨슨병
- 정신계 장애 : 섬망, 환각

- 신장, 비뇨기계 장애 : 급성신부전
- 생식기계 및 유방 장애 : 유루증
- 피부 장애 : 다형홍반, 스티븐스존슨증후군
- 혈관계 장애 : 고혈압

5. 일반적 주의

1) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 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 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 섬유근육통의 위약대조임상시험에서 투여시작시 우울증 병력이 있는 환자 중에서 자살충동 발현율이 위약군 0.5%, 밀나시프란투여군 0%(100mg/일), 1.3%(200mg/일)였다. 단기간 또는 장기간의 섬유근육통 임상시험에서 자살은 발생하지 않았다. 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 2.에 나타내었다.

표2.

연령대	치료받은 환자 1000명 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 수개월동안 또는 용량 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 증상악화, 자살 성향, 비정상적인 행동변화, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 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 자살성향에 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) 일반적으로 항우울제 사용 시 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 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. 그리고 명백한 조증상태로 변할 경우에는 이 약 투여를 중지하고 일반적으로 신경안정제를 처방한다.
9) 일반적으로 항우울제 사용 시 갑작스러운 투여중단으로 어지러움, 수면장애, 불안 등과 같은 증상을 경험할 수 있으므로 처방의사와의 상담 없이 환자나 보호자가 일방적으로 이 약의 투여를 중단해서는 안된다. 투여를 중단하는 경우에는 수주나 수개월에 거쳐 점진적으로 용량을 감량할 것이 권장된다.
10) 치료 초기에 불면증 또는 신경과민 증세가 발생할 경우에는 일시적으로 대증 요법을 실시한다. 명백한 조증이 나타난다면 이 약의 사용을 중단하고 대부분 진정제를 처방한다.
11) 알코올과의 상호작용은 명확히 밝혀지지는 않았지만 다른 항정신성약과 마찬가지로 음주는 피하도록 한다.
12) 건강한 자원 대상자들 가운데 약물 복용으로 인한 정신 운동 또는 인식 기능의 저하가 관찰되지는 않았지만, 이 약은 기계 조작이나 운전 등과 같은 다소 위험한 활동 수행에

있어서 필요한 심신 기능을 약화시킬 수 있다.

13) 건강한 자원자에서 레보메프로마진과 병용 투여시 밀나시프란의 전신노출(systemic body exposure)이 20%정도 증가하였다. 고령자나 신부전 환자의 경우 더욱 증가할 수 있다.

14) 이 약은 과량투여에 대한 위험을 줄이기 위해 양호한 환자상태 유지에 필요한 최소한의 용량을 사용해야한다.

15) 간독성 : 섬유근육통에 대한 위약대조 시험에서 ALT 또는 AST의 경미한 상승(정상상한치의 1~3배)이 밀나시프란을 투여한 환자에서 보고되었다. ALT의 증가는 위약투여군(3%)에 비해 밀나시프란 100mg/일 투여군(6%), 밀나시프란 200mg/일 투여군(7%)에서 더 빈번하게 관찰되었다. 밀나시프란 100mg/일 투여받은 한 환자(0.2%)는 ALT 증가가 정상상한치의 5배이상 증가하였으나 10배를 초과하지는 않았다. AST의 증가 또한 위약투여군(2%)에 비해 밀나시프란 100mg/day 투여군(3%), 밀나시프란 200mg/day 투여군(5%)에서 더 빈번하게 관찰되었다. 황달이나 다른 간기능이상 증후를 보이는 환자에게 이 약은 중단되어야 한다. 또한 이 약은 보통 상당한 양의 알코올 음주환자나 만성 간질환을 가진 환자에게 처방해서는 안된다

16) 치료의 중단 : 다른 SNRIs 및 SSRIs와 마찬가지로 밀나시프란 치료를 중단한 경우 임상시험에서 금단증상이 관찰되었다. 시판후 자발적 보고로 알려진 이러한 약물들의 투여 중단, 특히 갑작스러운 투여 중단에 따른 금단증상과 신체적 의존성을 나타내는 이상반응은 다음과 같다 : 불쾌감, 화를 잘냄, 초조, 현기증, 감각이상(전기적 충격 느낌 같은 지각이상), 불안, 혼동, 두통, 무기력, 감정 불안정, 불면증, 경조증, 이명, 발작. 이러한 이상반응은 대부분 자기조절이 가능하지만, 몇몇에서는 심각하게 보고되었다. 이 약의 치료 중단시 환자들은 이러한 증상들에 대해 모니터링 되어야 한다. 이 약은 서서히 감량해야 하며, 갑작스럽게 중단하면 안 된다.

17) 이 약을 포함한 SNRIs 및 SSRIs 투여시 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 많은 경우에 이러한 저나트륨혈증은 항이뇨호르몬분비이상(SIADH)의 증상 때문인 것으로 보인다. 저나트륨혈증 증상이 있는 환자에게는 이 약 투여 중지를 고려해야 하고 두통, 집중곤란, 기억력 감퇴, 혼돈, 나약감 및 낙상을 야기할 수 있는 불안정성과 같은 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 적절한 의료적 치료를 시도해야 한다. 보다 심각하거나 급성인 경우로서 환각, 실신, 발작, 혼수, 호흡정지 및 사망이 관련 있다.

18) 조증의 활성화 : 섬유근육통 임상시험에서 조증이나 경조증의 활성은 보고되지 않았다. 그러나 이들 임상시험에서는 주요 우울 증상을 가진 환자는 제외되었다. 조증과 경조증의 활성은 주요 우울장애의 치료를 위한 다른 비슷한 약물 치료를 받고 있는 기분 장애 환자에서 보고되었다. 따라서 조증 병력을 가진 환자에게 이 약은 주의해서 투여해야 한다.

6. 상호작용

(1) 병용할 수 없는 약물 :

1) 비선택적 MAO 억제제(Iproniazide)

세로토닌 증후 발생의 위험 : MAO억제제의 투여를 중지한 후 밀나시프란 치료를 시작할 때에는, 2주간의 간격을 두고 반대의 경우에는 최소 1주간 간격을 둔다.

세로토닌 증후

몇몇 약품을 과다 복용하거나 일부 약품(리튬)등을 복용할 경우 세로토닌 증후를 유발할 수

있으며 이때에는 치료를 중단한다. 세로토닌 증후는 입원 또는 심하면 사망을 유발할 수 있는 여러가지 증세가 동시에 또는 연속적으로(경우에 따라서는 갑자기) 나타난다.

주요증후

- 정신적 장애(흥분, 착란, 경조증, 때때로 혼수상태)
- 근육 장애(간대성 근경련증, 경련, 과민 반사작용, 경직, 과활성화 상태)
- 순환기 장애(고혈압 또는 저혈압, 빈맥, 오한, 고열, 땀)
- 소화기 장애(설사)

처방된 용량을 엄격히 지키는 것이 세로토닌 증후 발생을 방지하는데 매우 중요하다.

2) B 선택성 MAO 억제제(selegiline)

발작성인 고혈압 위험 : B 선택성 MAO 억제제 중지 후 밀나시프란 치료를 시작할 때에는 2주간의 간격을 두고 반대의 경우에는 최소 1주간의 간격을 둔다.

3) 5-HT1D 작용약(수마트립탄 등)

일반적인 SSRI와 마찬가지로 부수적인 세로토닌 효과에 의해 고혈압, 관상 동맥 혈관 수축이 발생할 수 있다.

: 밀나시프란 중지후 5-HT1D 작용약(수마트립탄 등) 치료를 시작할 때에는 1주간의 간격을 둔다.

4) 디기탈리스(디곡신 등)

비경구 투입시 혈액 역학 측면에서 상승작용으로 약효를 강화시킬 수 있음.

(2) 병용이 추천되지 않는 약물 :

1) 아드레날린, 노르아드레날린(알파 및 베타 교감신경전달 물질)

비경구 투약에 의한 전신 작용의 경우 : 부정맥과 함께 발작적인 고혈압(교감신경 섬유내에 아드레날린과 노르아드레날린이 투입되는 것을 억제함)을 일으킬 수 있다.

2) 클로니딘과 클로니딘 유사물질(데시프라민, 이미프라민)

클로니딘의 항고혈압 효과를 저해(아드레날린 수용체에 대해 길항작용을 일으킴)한다.

3) A선택성 MAO억제제(moclobemide, toloxatone)

세로토닌 증후를 유발시킬 수 있음 : 불가피하게 병용할 경우 세심한 임상적 관찰이 필요하며, 최소량으로 투여를 시작한다.

(3) 병용시 주의해야할 기타 성분

1) 아드레날린, 노르아드레날린(알파 및 베타 교감신경전달물질)

피하 주사나 잇몸 주사에 의한 지혈작용의 경우 : 부정맥과 함께 발작적인 고혈압(교감 신경 섬유내에 아드레날린과 노르아드레날린이 투입되는 것을 억제함)이 발생할 수 있다. 성인 기준으로 10분간 0.1㎎, 또는 1시간 동안 0.3㎎ 미만의 아드레날린을 투여한다.

2) 리튬

세로토닌 증후가 발생할 수 있으므로, 규칙적인 임상적 관찰이 필요하다.

3) 클로미프라민

약물 상호작용 연구에서 클로미프라민으로부터 이 약으로 전환한 환자에서 이상행복감, 기립성 저혈압의 증가가 관찰되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 밀나시프란 소량이 태반을 통과한다고 입증되었다. 현재 임신기간동안 밀나

시프란의 기형발생 또는 태아기형 작용에 대한 적절한 자료가 없다. 사실 현재까지 2종의 관리가 잘된 동물 실험에서 인간에게 기형을 일으킬 수 있는 성분들이 기형발생을 나타낸 적이 있었다. 동물에서 입증된 기형발생 작용이 없기 때문에 인간에게 기형이 기대되지 않는다. 결과적으로 예방적으로 임신기간동안 밀나시프란의 투여는 바람직하지 않다.

2) 밀나시프란 소량이 모유 중으로 분비되므로 이 약 복용시 수유는 피한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는다(1. 경고항 참조)

9. 과량 투여시의 처치

1) 몇가지 밀나시프란의 과다 복용 사례가 관찰되었다. 높은 용량에서 구토가 발생하므로 과다 복용을 막을 수 있다.

2) 과량 투여시 증상

- 200 밀리그람을 복용했을 경우(>10%) : 오심, 다한증, 변비
- 800 밀리그람 ~ 1그람을 한번에 복용시 주요 증세 : 구토, 호흡장애(무호흡) 및 빈맥
- 다른 약물(특히 벤조디아제핀계)과 함께 1.9그람 ~ 2.8그람의 과다 약물을 복용시에는 다음 증세가 추가로 발생된다. : 졸음, 과탄산증, 의식 변화
- 심독성은 나타나지 않았다.

3) 과량 투여시 치료

밀나시프란의 특별한 해독제는 없다. 과량 투여시 증상에 따른 대증 요법을 실시하며 경구 복용시에는 가능한 한 빨리 위세척과 활성탄 투여를 실시하고 적어도 24시간 동안 상태를 관찰한다.

10. 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. 끝.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 제품명 : 익셀캡슐 12.5밀리그램, 부광약품(주)

<제출자료의 범위>

○ 의약품등의 품목허가・신고・심사규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)

자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
자료범위[1]	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○
제출여부[2]	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

- 주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 '의약품동등성시험관리규정'에 따른 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음
- 효력시험자료 : 신청용량은 용량 적정을 위한 시작용량으로 치료용량이 아니므로 효력시험자료 제출해당없음

○ 제출자료 목록

1. 비교용출시험자료 : 익셀캡슐 25mg을 대조약으로 한 비교용출시험 자료
2. 임상시험성적에 관한 자료
   1) A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia, Human Psychopharmacology. 19:S27-S35, 2004
   2) Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia, The Journal of Rheumatology 2005. 32:1975-1985
   3) Milnacipran for the treatment of Fibromyalgia in adults: A 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial, Clinical Therapeutics. 30:1988-2004, 2008
   4) The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, palcebo-controlled trial, The Journal of Rheumatology

1) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.
2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

2009. 36(2):398-409

5) Efficacy and safety of milnacipran 100mg/day in patient with fibromyalgia : Results of a randomized, double-blind, palcebo-controlled trial, Arthritis & Rheumatism 2010. 62(9):2745-2756

6) A European Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Monotherapy Clinical trials of milnacipran in treatment of Fibromyalgia, Journal of Rheumatology 2010. 37(4):doi:10.3899/jrheum.09884