

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2014.12.30.	접수번호	20140226211 20140225841 20140225969 20140226168 20140226171
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)		(주)한국팜비오		
제 품 명		펜타칸설하정 133,267,400,533,800마이크로그램(펜타닐시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		펜타닐시트르산염		
제조/수입 품목		수입품목		
제 형/함량		이 약 1정 중 펜타닐시트르산염 0.21, 0.42, 0.63, 0.84, 1.26밀리그램(펜타닐로서 0.133, 0.267, 0.400, 0.533, 0.800밀리그램)		
신청 사항	효능효과	현재 지속성 통증에 대한 아편양제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증		
	용법용량	[용법] 블리스터로부터 이 약을 꺼낸 후 혀 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야 한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 음료를 마시지 않도록 한다. 30분 후에도 이 약이 남아 있을 경우에는 삼킬 수 있다. 입이 마른 환자의 경우 이 약 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다. [용량] 환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 설정해야 한다. 이 약은 암환자의 돌발성통증을 적응증으로 하는 다른 속효성 펜타닐 제제와 용량(mcg)대 용량 기준으로 상호 호환되지 않으며 약동학 프로파일 및 투약일정에 유의한 차이가 있다. 환자들은 두 개의 다른 펜타닐 제제를 동시에 사용하지 못하도록 지시		

받아야 하며, 이 약으로 전환할 시 다른 펜타닐 제제는 폐기해야 한다. 혼동과 과다복용의 가능성을 방지하기 위해 적정 용량은 항상 최소화해야 한다.

1. 용량 적정

1) 투여 시작

암성 돌발성 통증 치료를 위한 이약의 초기 용량은 133 μ g이다.

이 약은 펜타닐을 포함하는 다른 제제와 약동학적 프로파일이 동등하지 않으므로, 용량 대 용량 기준으로 약물을 전환해서는 안된다.

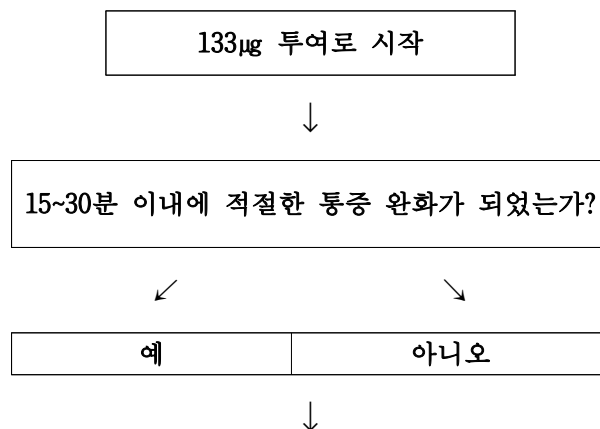
2) 통증 1회 발생시의 재투여

15 ~ 30분 내에 충분한 진통효과를 얻지 못했다면, 두 번째 용량을 투여 받을 수 있다. 환자는 1회의 돌발성 통증에 대해 이 약을 2회 이상 투여해서는 안된다.

3) 용량의 증량

만약 돌발성 통증의 치료에 1회 이상의 투여가 필요하다면 아래의 표에 따라 용량 증가가 고려되어야 한다. 일단 적절한 용량이 확인되었다면, 이 용량을 유지한다. 더 높은 용량에서 충분한 진통 효과가 나타나지만 이상반응의 증가가 고려된다면 중간 용량(67 μ g 또는 133 μ g)으로 투여될 수 있다.

적정 과정



다음 돌발성 통증 발생 시
이 용량을 사용

두 번째 용량 투여*
(아래 표 참고)



다음 돌발성 통증 발생 시 한
단계 위의 용량으로 증량한
다.

* 두 번째 용량 투여

돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량 (mcg)	초기 복용 15~30분 후 추가 복용할 용량 (mcg)
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

4) 1일 제한량

1일 4회를 초과하여 돌발성 통증이 발생할 경우, 지속적인 암성
통증에 사용되는 장기 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조절해
야 한다. 이 약의 투여는 1일 4회 이하로 제한되어야 한다.

2. 용량 재조절

용량 조절된 이 약의 반응에 현저한 변화가 있을 경우 최적 용
량을 확인하기 위한 용량 조절이 필요할 수 있다. (용량 조절을
위해 3)용량의 증량 항목을 참고한다.) 만약 돌발성 통증이 1일
4회를 초과하여 나타난 경우 정기적으로 복용하는 아편양 제제
의 투여량을 재평가해야 한다. 또한, 정기적으로 복용하는 아편
양 제제의 투여량에 변화가 있는 경우에도 이 약의 용량을 재평
가하고 재조절해야 한다.

3. 복용의 중단

돌발성 통증은 더 이상 없으며, 지속적 통증에 대한 만성적 진통
제 치료를 계속 받는 환자는 즉시 중단이 가능하다. 더 이상 진
통제 치료가 필요하지 않은 경우, 중단에 따른 효과를 줄이기 위
해 이 약은 점차적으로 감량되어야 한다.

최종

허가일자

2016.03.31.

허가 사항	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		• 프랑스: Recivit 67('15.11.19 허가), 133, 267, 400, 533, 800μg ('14.1.27 허가, Ethypharm) • 영국: Recivit 133/267/400/533/800mcg sublingual tablets('13.4.2 허가, Grunenthal Ltd) • 스웨덴: Fentelene 67, 133, 267, 400, 533, 800μg('13.6.25 허가)	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	강서정, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정훈, 박재현, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	권용남, 서진주, 김상봉

* 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

현재 지속성 통증에 대한 아편양제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증

○ 용법·용량

[용법]

블리스터로부터 이 약을 꺼낸 후 혀 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야 한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 음료를 마시지 않도록 한다. 30분 후에도 이 약이 남아 있을 경우에는 삼킬 수 있다. 입이 마른 환자의 경우 이 약 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다.

[용량]

환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 설정해야 한다.

이 약은 암성 돌발성통증에 사용하는 다른 속효성 펜타닐 제제와 약동학적 프로파일과 용법용량이 다르므로 용량(μg)대 용량 기준으로 전환할 수 없다. 환자는 돌발성 통증 치료에 두 개의 다른 펜타닐 제제를 동시에 사용하지 않도록 하며, 이 약으로 전환 시 다른 펜타닐 제제는 폐기해야 한다. 혼동과 과량투여 가능성을 방지하기 위해 이용 가능한 용량별 정제 개수를 항상 최소화해야 한다.

1. 용량 적정

1) 투여 시작

암성 돌발성 통증 치료를 위한 이약의 초기 용량은 $133\mu\text{g}$ 이다.

이 약은 다른 펜타닐 제제와 흡수 프로파일이 다르므로 1:1 비율로 전환해서는 안 되며, 아래의 용량 적정을 따라야 한다.

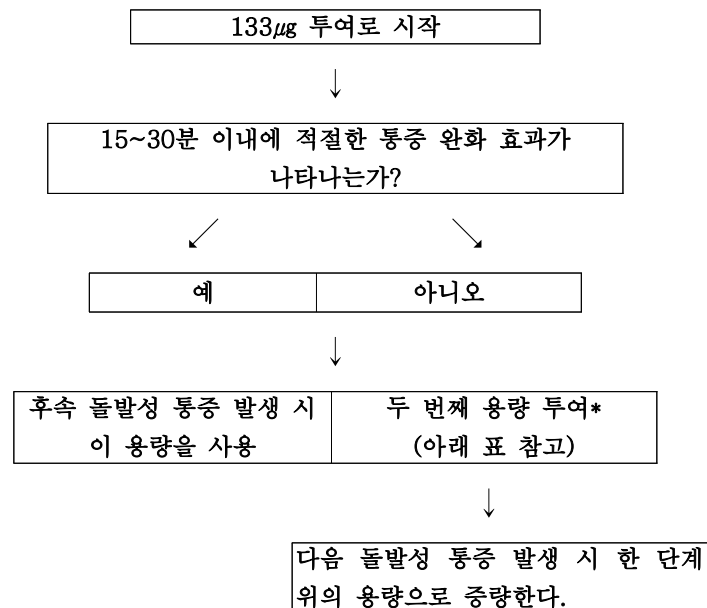
2) 통증 1회 발생시의 재투여

15 ~ 30분 내에 적절한 진통효과를 얻지 못했다면, 두 번째 용량을 투여할 수 있다. 환자는 1회의 돌발성 통증에 대해 이 약 2정을 초과하여 투여해서는 안 된다. 또 다른 돌발성 통증에 대한 이 약의 투여는 최소 2시간 이후여야 한다.

3) 용량의 증량

만약 돌발성 통증의 치료에 1회 용량을 초과하는 투여가 필요하다면 아래의 표에 따라 다음 용량으로의 증가가 고려되어야 한다. 용량 증량은 적절한 진통이 얻어질 때까지 순차적으로 지속되어야 한다. 533 μ g에서 추가(두 번째) 복용할 용량은 133 μ g~267 μ g으로 증량한다. 일단 적절한 용량이 확인되었다면, 이 용량을 유지한다.

적정 과정



* 두 번째 용량 투여

돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량 (μ g)	초기 복용 15~30분 후 추가 복용할 용량 (μ g)
133	133
267	133
400	133
533	267
800	-

4) 1일 제한량

1일 4회를 초과하여 돌발성 통증이 발생할 경우, 지속적인 암성 통증에 사용되는 장시간 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조정해야 한다. 이 약의 투여는 1일 4회 이하로 제한되어야 한다.

2. 용량 재조정

용량 조절된 이 약의 반응에 현저한 변화가 있을 경우 최적 용량을 확인하기 위한 용량 조절이 필요할 수 있다. (용량 조절을 위해 3)용량의 증량 항목을 참고한다.) 만약 돌발성 통증이 1일 4회를 초과하여 나타난 경우 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량을 재평가해야 한다. 또한, 정기적으로 복용하는 아편양 제제와 투여량에 변화가 있는 경우에도 이 약의 용량을 재평가하고 재조정해야 한다.

3. 복용의 중단

돌발성 통증이 더 이상 나타나지 않을 경우 이 약의 투여는 즉각 중단한다. 지속적인 배경 통증의 치료는 유지되어야 한다. 만약 모든 아편양 제제 투여를 중단할 필요가 있는 경우, 갑작스러운 금단 효과를 피하기 위해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 현재 지속성 통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증에 사용하는 제제이다. 아편양 제제 약물에 내약성이 있는 환자는 적어도 모르핀 60mg/일, 적어도 경피흡수형 펜타닐 25 μ g/시간, 적어도 1일 옥시코돈 30mg, 적어도 1일 하이드로모르폰 경구제제 8mg 또는 1주일 이상의 동등 진통 용량의 다른 아편양 제제를 복용하고 있는 환자이다.
- 2) 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에게는 이 약을 투여 시 호흡억제와 사망의 위험이 나타날 수 있으므로 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여하기 전, 환자는 지속성 통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있어야 하며, 이 약을 복용하는 동안에도 지속성 통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 계속하여야 한다.
- 3) 이 약은 암 통증치료에 전문적 지식 및 기술을 가지고 있는 전문가에 의해 암 환자의 치료에만 사용되어야 한다.
- 4) 환자 및 이 약을 다루는 사람은 이 약이 어린이에게 치명적일 수 있는 양의 주성분을 함유하고 있으므로 어린이와 비환자들의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 하고, 개봉하고 남은 의약품은 적절히 처리하여야 한다.
- 5) 이 약을 사용하는 동안 다른 아편양 제제, 진정, 수면제, 전신 마취제, 페노치아진계 약물, 정신 안정제, 근이완제, 진정 작용이 있는 항히스타민제, 시토크롬 P450 3A4 동종효소의 강력한 저해제(예를 들어 에리스로마이신, 케토코나졸, 일부 프로테아제 저해제) 등을 포함한 다른 중추 신경 억제제를 병용하거나 또는 알코올을 섭취할 경우, 억제 작용이 증가될

수 있으며, 호흡 저하와 저혈압, 강한 진정 작용이 나타날 수 있다. 중추신경 억제제를 병용하는 환자에서는 아편양 제제의 효과 변화에 대해 모니터 해야 한다. 타당한 경우, 이 약의 용량 조절이 고려되어야 한다.

6) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.

7) 모든 아편양 제제와 마찬가지로 내성, 육체적 및/또는 정신적 의존성 그리고 펜타닐의 남용등이 나타날 수 있다. 그러나 치료학적 사용 후 의원성 중독은 드물다. 돌발성 통증의 암환자들에게서 위험이 낮다고 고려되어지지만, 약물남용과 알콜중독의 병력을 가진 환자들에게서는 높을 수 있다. 아편양 제제 약물 치료를 받는 모든 환자는 남용과 중독의 징후에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

8) 펜타닐과 같은 아편양 제제의 반복 투여에 있어서, 내약성과 물리적, 심리적 관계가 설정될 수 있다. 아편양 제제의 치료적 사용에 따르는 의원성 중독은 드물다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 펜타닐 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 아편양 제제에 내약성이 없는 환자 (호흡 억제의 위험 증가)
- 3) 심각한 호흡억제 또는 중증의 폐색성 폐질환 상태의 환자
- 4) 아편양제제를 만성적으로 복용하는 환자가 아닌 경우의 급성 통증 또는 수술 후 통증에 대한 투여

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 호흡억제환자

호흡저하는 이 약의 주성분인 펜타닐을 포함한 아편효능약의 주요 위험요소이다. 호흡억제는 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에게 높은 초기용량을 투여하였을 때, 특히 노약자에게 나타나기 쉽고, 또는 아편양 제제를 다른 호흡저하 약물과 병용투여하였을 때 문제가 된다.

아편양 제제로 인한 호흡저하는 호흡하는 힘이 약해지고 호흡수가 감소하는 것이 특징이며, '한숨'과 같은 호흡의 형태와도 관련이 있다(깊은 호흡 사이의 비정상적인 긴 호흡중지). 아편양 제제에 의한 호흡억제로 인한 CO₂ 정체는 아편양 제제의 진정 효과를 악화시킬 수 있다. 이는 진정효과를 가진 약물 및 아편양 제제의 과량투여를 유발하므로 특히 위험하다.

2) 만성 폐 질환 환자

강력한 아편양 제제는 호흡 저하를 일으킬 수 있기 때문에, 만성 폐색성 폐질환을 가진 환자나 호흡 저하가 쉽게 발현될 수 있는 상태인 환자에게 이 약의 용량을 설정할 경우에는 주의가 요구된다. 그러한 환자의 경우, 이 약의 일상적인 투여 용량에 의해서도 호흡능 저

하로 인한 호흡 부전이 나타날 수 있다.

3) 두부 손상 및 뇌압 상승 환자

이 약은 특히 뇌압의 증가 또는 의식 손상 등 CO₂ 정체에 의한 두개내 효과가 나타날 가능성이 있는 환자의 경우에는 매우 조심스럽게 투여해야 한다. 아편양 제제는 두부 손상 환자의 임상 경과를 불명확하게 할 수 있으므로, 임상적으로 타당한 경우에만 투여하여야 한다.

4) 심장질환 환자

펜타닐은 서맥을 유도할 수 있다. 따라서 이 약은 서맥성 부정맥을 가지고 있거나, 이전에 서맥성 부정맥이 있었던 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.

5) 신장애 또는 간장애 환자

신기능이나 간기능 장애가 있는 환자에서 이 약의 투여에 대한 정보는 충분하지 않다. 펜타닐은 주로 시토크롬 P450 3A4 동중효소계를 통해 대사되어 대부분이 소변으로 배설된다. 신장애나 간장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 펜타닐의 간대사 및 신배설로 인하여 주의가 필요하다.

6) 저혈량증과 저혈압 환자

7) 구강 질환 환자

구강 내 상처나 점막염이 있는 환자에서 연구된 바 없다. 이러한 환자에서 약의 전신노출 증가의 위험이 있으므로 용량 설정 시에 추가적인 주의가 요구된다.

8) 세로토닌 증후군

세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 및 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRIs) 및 세로토닌 대사를 저해하는 약물들(MAO 저해제 포함)을 병용투여했을 때, 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 세로토닌 증후군으로 발전이 보고되었다. 이것은 권장 용량에서도 일어날 수 있다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 혼수), 자율신경불안정(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근이상(예: 과다반사, 조화불능, 경축), 위장관계 증상(예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다.

세로토닌 증후군이 의심될 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

4. 이상반응

이 약은 아편양 제제의 이상반응이 나타날 수 있다.

가장 중대한 이상반응인 호흡억제(무호흡증 또는 호흡정지로 이어질 수 있음), 혈액 순환 장애, 저혈압, 쇼크와 아나필락시스 반응 등은 면밀히 관찰되어야 한다.

가장 빈번하게 관측되는 이상반응은 구역, 구토, 변비, 두통, 졸음/피로, 어지러움 이다.

이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 임상시험은 돌발성 통증이 있는 암환자를 대상으로 실시되었다. 모든 환자들은 지속적인 통증에 서방형 모르핀, 서방형 옥시코돈 혹은 경

피흡수 펜타닐과 같은 아편양 약물을 동시에 투여하고 있었다. 따라서, 이 약에 대한 이상 반응만을 구분하여 기술할 수는 없다.

이 약 및/또는 다른 펜타닐 함유제제에 대한 임상시험과 외국의 시판후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, <1/100	빈도불명
대사 및 영양 이상			식욕 부진	
정신계 이상		혼란, 불안, 환각, 비정상적 인 사고	비정상적인 꿈, 이인 증, 우울증, 정서적 불안정, 도취감	불면증
신경계 이상	졸음, 진정, 어지러움	의식상실, 현기증, 두통, 근 육간대경련, 미각 도착	혼수상태, 경련, 감각 이상(과민성/구강주위 지각이상 포함), 비정 상적 보행/불균형	
안구 이상			비정상 시력(흐릿함, 복시)	
혈관 장애		저혈압		홍조 및 안면홍조
호흡, 흉부 및 종격동 이상			호흡 곤란, 호흡 억 제	
소화기계 이상	구역, 변비	구토, 구강 건조, 복통, 소 화불량	장폐색, 고창, 복부팽 만, 충치	설사, 구강질환, 잇 몸뒤물림
피부 및 피하조직계 이상		가려움증, 땀	발진	
신장 및 비뇨기계 이상			요폐	
일반적 증상 및 투여 부위 증상		무력증	권태감	피로, 말초부종, 금 단 증후군, 발열
기타		체중 감소		
부상, 중독, 처치 합병증		사고로 인한 손상 (예 : 낙 상)		

구역, 구토, 설사, 불안, 오한, 떨림, 땀과 같은 약물 금단 증상이 점막 흡수형 펜타닐 제제
에서 발견되었다.

5. 일반적 주의

1) 펜타닐은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구가 수행된 바는 없으나, 위
험성이 있는 작업(예를 들어 자동차 운전 또는 기계 조작)을 수행하는데 필요한 정신적, 신
체적 기능을 저하시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 졸음이나 나른함 또는 흐리게 보
이거나 겹쳐 보이는 시각 효과를 경험할 수 있으므로 기계 조작 또는 운전을 하지 말아야

함을 숙지하고 있어야 한다.

2) 다른 목적으로 전환되는 것을 최소화하기 위해 이 약의 접근 제한 등이 필요하다. 남용, 중독(addiction) 및 전환되어 사용되는 것에 대한 우려가 통증의 적절한 조절을 막아서는 안 된다. 그러나 아편양 진통제는 적절하게 의료용으로 사용하더라도 중독의 위험성을 가지고 있기 때문에 이 약을 투여받는 모든 환자는 남용, 중독 증후에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다.

6. 상호작용

1) 펜타닐은 주로 사람 CYP3A4 동종효소에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 CYP3A4 활성화에 영향을 주는 물질과 병용시 잠재적인 상호작용이 일어날 수 있다.

이 약과 CYP3A4 억제제(예. 마크로라이드 항생제(예를 들어 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 테리트로마이신), 아졸계 항진균제(예를 들어 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸) 또는 특정 단백질 분해 효소 억제제(예를 들어 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 퀴나비르) 및 자몽주스) 병용은 잠재적으로 위험한 펜타닐 혈중 농도 증가를 일으켜 약물 이상반응을 증가시키거나 연장시키고 잠재적으로 치명적인 호흡저하를 일으킬 수 있다.

이 약을 투여받으면서 CYP3A4 억제제 치료를 시작하거나 용량을 증가시키는 환자는 더 장기간 동안 아편양 제제의 독성 징후에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 용량 증가는 주의해서 이루어져야 한다. 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용(예. 리팜피신, 리파부틴, 카르바마제, 페노바르비탈 또는 페니토인)은 펜타닐 혈중 농도를 감소시켜 이 약의 효과를 낮출 수 있다. 이 약을 투여받으면서 CYP3A4 유도제를 중단하거나 용량을 감소시키는 환자는 이 약의 활성 증가 징후에 대해 모니터링하고 이 약의 용량을 그에 맞춰 조절해야 한다.

2) 다른 모르핀 유도제(진통제, 진해제), 전신마취제, 골격근이완제, 진정작용이 있는 항우울제, 진정 작용이 있는 H1 항히스타민제, 바르비트루산제, 항불안제(예를 들어 벤조디아제핀), 수면제, 정신병 치료제, 클로니딘 또는 그 관련물질 같은 중추신경계 억제제의 부수적 사용은 중추신경계 억제제 효과의 증대를 일으킬 수 있다. 호흡 저하, 저혈압, 그리고 강한 진정 작용이 나타날 수 있다.

3) 알코올은 모르핀 기반의 진통제의 진정 작용이 증가될 수 있으므로, 알코올 음료나 약품과 이 약을 함께 섭취는 권장되지 않는다.

4) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.

5) 일부 진통 작용물질/길항제(예를 들어 부프레노르핀, 날부핀, 펜타조신)의 부수적 사용은 권장되지 않는다. 이 물질들은 상대적으로 낮은 내인성활성과 함께 아편양 제제 수용체와의 높은 결합력을 가지고 있으므로 부분적으로 펜타닐의 진통 작용에 대한 길항작용을 하고 아편양 제제에 의존하는 환자에서 금단 증상을 유도한다.

6) 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 또는 MAO 저해제와 같은 세로토닌계 약물을 병용투여했을 때, 잠재적으로 생명을

위협하는 세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1)임부

임부에 대한 적절하고 적절히 통제된 연구자료는 없다. 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 위험을 정당화할 경우에만 임신 중에 투여되어야 한다. 이 약을 임신 중에 투여한 여성에서 태어난 신생아에서 선천적 기형이 보고된 역학조사 연구는 없다.

임신기간 중 펜타닐의 모체 만성 투여는 신생아에서 신생아 금단증상의 특징인 일시적인 호흡저하, 행동 변화, 발작과 관련이 있다. 선천성 호흡저하나 신경계 저하 증세는 진통 중에 펜타닐을 정맥이나 경막외로 급성 투여를 받은 여성에서 태어난 신생아에 대한 연구에서 예상된 것보다 더 흔하지는 않다.

펜타닐 정맥투여를 받은 임부에서 태어난 신생아에서 일시적인 신생아 근육 강직이 관찰된 바 있다.

이 약의 배아독성(embryocidal)은 임신 랫드에 펜타닐 30 mcg/kg 정맥주사나 160 mcg/kg 피하주사시 배아의 흡수 증가에 의해 증명되었다.

인간에서 동등한 용량으로 환산시 이는 이 약의 권장 투여량 범위 내에 있다.

펜타닐 시트르산염은 임신 동물에 투여시 최기형성을 유발하지 않았다. 발표된 연구들은 임신한 쥐에 21일간의 임신 기간 중 7-21일간 주입된 미세 삼투 소형펌프를 통해 펜타닐 투여시(10, 100, or 500 mcg/kg/day) 최기형성을 유발하지 않았다(고용량은 mg/m² 기준으로 인간에서 통증 발생 당 1600mcg 투여 용량의 약 3배임).

임신 6-18일에 걸쳐 임신한 암컷 쥐에 펜타닐 정맥투여(10 or 30 mcg/kg)시 배아나 태아에 독성이 있었고 30 mcg/kg/day 투여 군에서 평균 출산 시간이 약간 증가했으나 최기형성을 유발하지 않았다.

이 약은 쉽게 태반을 통과하여 태아에 전달된다. 따라서 진통이나 출산시에 이 약을 진통제로 사용해서는 안된다(제왕절개 포함). 이는 태아나 신생아의 호흡저하를 일으킬 수 있다.

2)수유부

펜타닐은 모유로 분비된다. 따라서 임신한 여성은 신생아의 진정효과나 호흡저하 가능성으로 인해 이 약을 사용하지 않는다. 아편양 진통제 금단증상은 이 약을 사용하는 여성이 수유 중단시 수유를 받는 영아에서 발생할 수 있다. 펜타닐은 모자 모두에 잠재적인 위험성보다 치료 유익이 명백히 상회하는 경우에 한하여 수유부에 사용될 수 있다.

펜타닐은 모유로 분비된다. 따라서 모유 수유중인 아이에게 진정 및 호흡억제를 초래할 수 있다. 펜타닐은 수유부에게 사용되어서는 안되며 펜타닐 마지막 투여 후 적어도 5일까지는 수유를 다시 시작하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

펜타닐을 정맥 주사한 기존의 시험결과에 따르면, 고령의 환자는 청소율이 낮고, 반감기가 지연되며 젊은 환자에 비하여 펜타닐에 대한 감수성이 더 강한 것으로 보였다. 따라서, 노인 또는 노약자는 펜타닐 독성에 대한 징후를 주의하여 관찰하여야 하며, 필요하면 복용량을 줄인다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 이 약 과량 투여시의 증후는 펜타닐 정맥주사나 다른 아편양 제제를 투여한 경우와 사실상 유사할 것으로 예측된다. 가장 중증의 이상반응은 호흡저하이며 이와 함께 약물의 약리학적 반응이 연장될 것으로 예상된다.

2) 아편양 제제의 과량투여시의 응급치치법에는 만약 약물이 입안에 남아있을 경우 이 약을 제거하고, 기도를 유지하고 환자의 신체적 및 언어 자극, 의식상태의 평가와 호흡계 및 순환기계 상태의 평가 등을 포함한다. 필요한 경우, 기계적인 환기를 적절히 시켜준다.

3) 아편양 제제에 대한 내약성이 없는 환자에게 과량 투여시의 치료(사고로 인한 섭취) : 호흡 보조와 정맥(내)접근, 임상 적응증에 따른 날록손 또는 다른 아편 길항제의 투여가 필요하다. 과량 투여로 인한 호흡억제 기간은 아편 길항제의 효과보다 더 길게 나타날 수도 있으므로(예 : 날록손의 반감기는 30~81분 사이임), 반복 투여가 필요할 수도 있다.

4) 아편양 제제에 대한 내약성이 있는 환자에게 과량 투여시의 치료 : 환기 보조와 임상 적응증에 따른 정맥(내)접근이 필요하다. 상황에 따라서는 날록손이나 다른 아편 길항제를 적절히 투여하는 것이 필요할 수도 있으나, 그러한 경우 급성 금단 증상이 축적될 위험성이 있다.

5) 펜타닐과 다른 아편양 제제 투여시 근육강직이 나타날 가능성이 있다. 만약 그러한 증상이 나타난다면, 근육 이완제 투여 및 기관내 삽관, 보조 환기 또는 환기 조절의 실시, 아편 길항제 투여로 조치하여야 한다.

6) 과용량 투여에 대한 일반적인 주의사항

환자의 기도 확보, 환기 보조 또는 조절, 정맥(내)보급 설치, 환자의 기도가 안전한 상태인 경우 체척과(또는) 활성탄을 통한 위장관의 오염 제거, 호흡 저하 또는 무호흡 증세가 있을 경우, 환기 보조 또는 환기 조절이 필요하며 지시사항에 따라 산소를 주입한다.

과량 복용한 환자의 경우, 임상적 상태 조절이 잘 이루어질 때까지 신중하게 관찰하고 적절한 조치가 이루어져야 한다.

비록 이 약을 투여한 이후 호흡을 방해하는 근육 강직이 나타나지는 않았지만, 펜타닐과 다른 아편양제제 투여시 그러한 증상이 나타날 가능성이 있다. 만약 그러한 증상이 나타난다면, 보조 환기 또는 환기 조절의 실시, 아편 길항제 투여로 조치하여야 하며, 대안으로 신경근 차단제를 투여하여야 한다.

11. 적용상의 주의

이약은 암 환자의 치료 목적으로만 투여할 수 있으며, 암성 통증 치료를 위한 아편양 제제

의 투여에 대한 지식과 숙련된 기술을 가진 암 또는 통증 부문 전문가에 의해서만 투여가 이루어져야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이와 비환자들의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 개개 밀봉 포장된 상태로 보관한다.
- 3) 이 약에 함유된 분량의 펜타닐은 소아에게 치명적일 수 있다. 환자 및 보호자에게 이 약이 소아의 손이 닿지 않도록 지시해야 한다.

13. 기타

1) 펜타닐의 발암성에 대해 랫드에서 104주 투여 및 Tg.AC transgenic 마우스에서 6개월간 투여한 연구에서 평가되었다. 랫드 시험에서 수컷에서 50 mcg/kg 및 암컷에서 100 mcg/kg 까지 피하로 투여되었으며 투여와 관련한 종양은 관찰되지 않았다(사람에서 발생한 통증에 대해 800 mcg 단회 투여시 AUC에 따른 비교시 각각 2.3배, 3.4배에 해당하는 용량임). 마우스에서는 50 mcg까지 국소투여시 치료와 관련한 종양의 발생은 나타나지 않았다.

2) 변이원성

펜타닐 시트르산염은 Ames 복귀돌연변이 시험 혹은 마우스 림포마 시험에서 변이원성이 나타나지 않았다. 또한, 생체내 마우스 소핵시험에서도 염색체이상유발성이 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성 및 유효성에 관한 자료 사전검토

- 접수번호: 20140101433(접수일:2014.06.10.), [마약정책과-4207호, (2014.12.03.)]

- 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

- 접수번호: 20140104603(접수일:2014.12.03.), [마약정책과-4208호, (2014.12.03.)]

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제) 5. 새로운 용법·용량 의약품

제출 자료	자료번호																																			
	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)	1)	2)
구분	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	비고	
제출 범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
제출 여부	○	x	x	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		

면제여부 : 의약품의 품목허가신고심사규정 제7조제5호에 따라 약리시험에 관한 자료는 임상시험결과로 같음

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성적에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 완제의약품에 관한 자료
 - 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 제조방법에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 임상시험자료집
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청 품목은 프랑스 Ethypharm사에서 개발한 펜타닐 경구제(설하정)임(프랑스: 2014.1.27 허가, 영국: 2013.4.2. 허가).
- 환자대상의 위약대조, 이중눈가림 3상 임상시험에서 돌발성 통증에 대해 30분 후 SPID의 유의적 개선효과가 입증되었으며, 안전성 프로파일은 펜타닐 구강정 투여로 알려진 이상반응과 유사하였음.

[약어 및 정의]

- BTP(breakthrough pain): 돌발성통증
- SPID 30(sum of pain intensity difference at 30minutes after dosing)
- Dwell Time: 구강 내에서 약이 완전히 녹기까지 소요되는 시간(체류시간)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 레시비트정 133, 267, 400, 533, 800마이크로그램(펜타닐시트르산염)
- 마약성 진통제
- 효능효과: 현재 지속성 통증에 대한 아편양제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자에 대한 돌발성 통증 - 대상환자: 성인
- 약리작용 기전: opioid receptor agonist

1.2. 기원 및 개발경위

- 레시비트정은 프랑스의 Ethypharm에서 개발한 아편계 진통제로 설하정으로 개발됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 돌발성통증(breakthrough pain, BTP): 갑작스럽게 발생하는 통증으로 매우 급심한 정도의 강도 높은 통증을 의미. 만성적으로 마약성 진통제를 복용하는 환자에서 지속적인 통증(persistent pain)을 넘어 일시적으로 악화되어 돌발적으로 발생하는 통증을 말하며, 중등도에서 매우 급심한 통증 강도까지 나타날 수 있음. 빠른 발병으로 3분 이내 최대 강도의 통증 단계까지 올라가며, 평균적으로 30분에서 1시간 정도 지속됨. 또한 일반적으로 1일 평균 4회 이하의 빈도로 특별한 전조증상 없이 갑작스럽게 특발성으로 발현되는 특징을 가지고 있음.
이상적인 돌발성 통증 조절 약물은 약효 발현이 빠르고, 효과 발현시간이 짧아야 함.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 동 적응증 치료 목적으로 허가된 펜타닐 제제는 구강용 정제와 정량 액상 분무제가 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음. 기허가된 펜타닐 구강용 정제와 유사

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안유 및 기시 사전검토
가. 안유 사전검토(마약정책과-4207호, 2014.12.3): 팜비오펜타닐설하정133마이크로그램(펜타닐시트르산염)
나. 기시 사전검토(마약정책과-4208호, 2014.12.3): 팜비오펜타닐설하정133마이크로그램(펜타닐시트르산염)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- 유럽약전

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.
제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 포장	36개월의 시험결과 제출
중간조건	30℃/65% RH		12개월의 시험결과 제출
가속시험	40℃/75% RH		6개월 시험결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 안정성 시험결과에 근거하여 '의약품등의 안정성시험기준'에 따라 신청 저장방법(차광기밀용기, 실온보관)과 사용기한(제조일로부터 36개월)을 설정하였음.

4. 독성에 관한 자료 - 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건(1상 4건, 3상 1건)

1) 임상약리시험

- FYL/24019/004('09.12.29): A pivotal, two-way, crossover, single-dose, comparative bioavailability study of Fentanyl Ethylpharm 800µg buccal tablets versus Actiq® 1200µg tablet with buccal applicator in healthy human volunteers under fasting conditions
- FYL/24019/010('11.5.17): A pivotal, two-way, crossover, single-dose, comparative bioavailability study of fentanyl ethylpharm 133µg buccal tablets and Actiq® 200µg fentanyl tablet with buccal applicator in healthy volunteers in the fasting state

- ③ FYL/24019/009('11.6.13): A pivotal, three-way, crossover, single-dose, dose-proportionality study of fentanyl ethylpharm buccal tablets in healthy volunteers in the fasting state
- ④ FYL/24019/011('12.3.30): A three-way, crossover, single-dose comparative study to evaluate the impact of Dwell Time on the bioavailability of Fentanyl Ethylpharm 133µg buccal tablet versus Actiq® 200µg tablet buccal applicator in healthy volunteers in the fasting state

2) 치료적확증 임상시험

- ① FYL/24019/008('13.2.5): Randomized, placebo-controlled study of Fentanyl Ethylpharm for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer

● 임상시험성적자료 : 총 5건(1상 4건, 3상 1건)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
생물약제학시험								
1상	FYL/ 24019/ 004	Fentanyl Ethypharm 800mcg 구강정과 Actiq [®] 1200mcg 구강정의 생체이용률(BA) 비교	공개 단일기관 무작위배정 단회용량 2기간 교차	건강한 성인 44명 (41명 완료)	공복투여 · A군: Fentanyl Ethypharm 800 μ g 혀 밑 투여 · B군: Actiq [®] 1200 μ g 구강 점막 투여 - 휴약기: 14일 * 아편류 의존성 및 차단 위해 naltrexone 투여	단회	<약동학> AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUC _{max} , AUC/AUC _{inf} , Cmax, tmax, tmax' , kel, t1/2 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, ECGs	<약동학> ·AUC _{0-t} , AUC _{inf} , Cmax 분석결과 두 제제간 생동성 입증 ·Ethypharm(A)이 Actiq(B)보다 Tmax가 짧음 → 액틱구 강정보다 빠른 흡수 확인 <안전성> ·이상반응은 모두 경증이었고 주로 졸음, 두통, 구역 이었음
1상	FYL/ 24019/ 010	Fentanyl Ethypharm 133mcg 구강정과 Actiq [®] 200mcg 구강정의 생체이용률(BA) 비교	공개 단일기관 무작위배정 단회용량 2기간 교차	건강한 성인 44명 (40명 완료)	공복투여 · A군: Fentanyl Ethypharm 133 μ g 혀 밑 투여 · B군: Actiq [®] 200 μ g 구강 점막 투여 - 휴약기: 7일 * 아편류 의존성 및 차단 위해 naltrexone 투여	단회	<약동학> AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUC _{max} , AUC/AUC _{inf} , Cmax, tmax, tmax' , kel, t1/2 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, ECGs	<약동학> ·AUC _{0-t} , AUC _{inf} , Cmax 분석결과 두 제제간 생동성 입증 ·Ethypharm(A)이 Actiq(B)보다 Tmax가 짧음 → 액틱구 강정보다 빠른 흡수 확인 <안전성> ·1명의 피험자가 시험약 투여 전 날트렉손 투여에 따 른 중등도의 이상반응(미주신경성 실신)으로 시험 중 단되어 시험약과는 관련 없음. 혼한 이상반응: 구역
1상	FYL/ 24019/ 009	Fentanyl Ethypharm 구강정의 용량비례성 연구	공개 단일기관 무작위배정 단회용량 3기간 교차	건강한 성인 36명 (31명 완료)	공복투여 A군: 133 μ g, B군: 400 μ g, C군: 800 μ g 혀 밑 투여	단회	<약동학> AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUC _{max} , AUC/AUC _{inf} , Cmax, tmax, tmax' , kel, t1/2 <안전성>	<약동학> ·모든 용량군간 비교에서 PK 파라미터의 90% 신뢰 구간이 80.0~125.0% 이내였음 ·PK 파라미터((AUC _{0-t} , AUC _{0-t'} , C _{max})에 대해 용량 비 례성 관찰 <안전성>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					- 휴약기: 14일 * 아편류 의존성 및 차단 위해 naltrexone 투여		이상반응, 실험실 검사, 활력징후, ECGs	·2명의 피험자가 이상반응으로 중단: 1명(AST/ALT 상승)은 시험약과 관련 없음, 1명(구토)은 시험약과 관련이 있는 것으로 판단. 대부분의 이상반응이 경 증이었으며 가장 흔한 이상반응은 구역(16.7%)이었 음
1상	FYL/ 24019/ 011	Fentanyl Ethypharm 133mcg 구강정과 Actiq® 200mcg 구강정의 Dwell Time 영향 평가	공개 단일기관 무작위배정 단회용량 3기간 교차	건강한 성인 45명 (42명 완료)	공복투여 · A군: Fentanyl Ethypharm 133µg 혀 밑 투여. 10분간 녹인 후 남아있는 약 삼킴 · B군: Fentanyl Ethypharm 133µg 혀 밑 투여. 20분간 녹인 후 남아있는 약 삼킴 · C군: Actiq® 200µg 구강 점막 투여 - 휴약기: 7일 * 아편류 의존성 및 차단 위해 naltrexone 투여	단회	<약동학> AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUC _{max} , AUC/AUC _{inf} , Cmax, tmax, tmax', kel, t1/2 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, ECGs	<약동학> ·A vs C와 B vs C 비교에서 PK 파라미터의 90% 신뢰구간이 80.0~125.0%를 모두 벗어남 ·동 결과는 완전히 녹지 않았음을 제시하며, Actiq® 과 생동성을 위해서는 혀 밑에서 20분 보다 좀 더 길게 유지해야함 <안전성> ·액틱구강정 투여군에서 경미한 구강점막 출혈 관찰 (13.3%), 시험약에서는 관찰되지 않음. 하부 복통, 구 내염, 구토, 어지러움 등이 나타남.
치료적확증시험								
3상	FYL/ 24019/ 008	아편양제제 치료를 받고 있는 암환자의 돌발성통 증을 조절하기 위한 Fentanyl Ethypharm의 유효성 및 안전성 평가	이중눈가림 다기관 무작위배정 위약대조	지속적인 통증으로 인해 안정적인 아편양제제 를 받고 있는 암성통증 환자	133, 267, 400, 533, 800µg 설 하정 및 해당위약 - 공개라벨 적정: 2주 - 이중눈가림: 2주 (6:3) ·5개 펜타닐 용량군 ·해당 위약군	4주	<유효성> - 1차: SPID30 통증 강도 차이의 합 - 2차: 모든 시점에서의 SPID30, PID, 통증 경감(PR) 측정(5점 척도), 구제요법	●이중눈가림피험자 수 - 참여: 76명 - 시험약 복용: 75명 (ITT: 80명, PP: 72명, 완료: 70 명) <유효성> - 1차 유효성 평가변수인 SPID30에서 위약대비 통계 적으로 유의한 유효성이 관찰됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과																					
					- 혀 밑 투여(15-30분간 녹임. 30분 후 남아있는 경우 삼킬 수 있음) - 또다른 돌발성 통증이 발생 한 경우 투여간격: 2시간 <피험자수> ·공개라벨 적정기 91명 (적정기 중 중단 13명) ·이중눈가림 76명		사용, 33% 또는 50% 개선률 <안전성> 이상반응, 활력징 후, 신체검사	Figure 11.4.12.1.1 Evolution of SPID over time - mITT set: BTP episodes during double blind period with SPID available (N=646) <table><caption>Mean Score (± SE) evolution of SPID over time - mITT set</caption><thead><tr><th>Time after intake of study medication</th><th>Fentanyl (Mean ± SE)</th><th>Placebo (Mean ± SE)</th></tr></thead><tbody><tr><td>3</td><td>0.1 ± 2.1</td><td>0.1 ± 2.1</td></tr><tr><td>6</td><td>1.4 ± 2.1</td><td>0.1 ± 2.1</td></tr><tr><td>10</td><td>2.1 ± 2.1</td><td>0.1 ± 2.1</td></tr><tr><td>15</td><td>2.1 ± 2.1</td><td>0.1 ± 2.1</td></tr><tr><td>30</td><td>75 ± 2.1</td><td>25 ± 2.1</td></tr><tr><td>60</td><td>160 ± 2.1</td><td>125 ± 2.1</td></tr></tbody></table> Reference: Section 14.2.2, Figure 14.2.2.1 - SPID(3, 6, 10, 15, 60) 분석 결과, SPID3은 두 군간 유 사하였고, SPID6-60까지는 위약 대비 유의한 통증 개선 관찰 - PID(3, 6, 10, 15, 30, 60) 분석 결과, PID3은 두 군간 유사하였고, SPID6-60까지는 위약 대비 유의한 통증 개 선 관찰 - 통증 경감: 투여 후 6, 10, 15, 30, 60분 쯤 위약대 비 임상적으로 통계적인 유의성 관찰 <안전성> - 모든 용량에서 잘 내약되었으며, 예상하지 못한 안전성 문제는 확인되지 않음 - 치료기간 동안 보고된 흔한 TEAE: 구토(5.5%), 구 역(4.4%) - 사망은 없었으며, SAE 1건(졸음)이 관찰되었으나, 시험약과 관련 없음	Time after intake of study medication	Fentanyl (Mean ± SE)	Placebo (Mean ± SE)	3	0.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1	6	1.4 ± 2.1	0.1 ± 2.1	10	2.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1	15	2.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1	30	75 ± 2.1	25 ± 2.1	60	160 ± 2.1	125 ± 2.1
Time after intake of study medication	Fentanyl (Mean ± SE)	Placebo (Mean ± SE)																											
3	0.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1																											
6	1.4 ± 2.1	0.1 ± 2.1																											
10	2.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1																											
15	2.1 ± 2.1	0.1 ± 2.1																											
30	75 ± 2.1	25 ± 2.1																											
60	160 ± 2.1	125 ± 2.1																											