

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 1월 일

종류 : 품목허가신청

담당자	연구관	과 장
서현옥	강주혜	손수정

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20130087647, 20130087648호 (2013.5.24)			
③ 제 품 명	프리스틱서방정50, 100밀리그램 (데스벤라팍신속신산염일수화물)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 117			
⑤ 원료약품분량 (주성분)	배합 목적	원료명	규 격	서방정50mg 1정(356.72mg)	서방정100mg 1정(353.59mg)	단 위
	주성분	데스벤라팍신속신산염 일수화물 (데스벤라팍신으로서)	별규	75.87 (50.00)	151.77 (100.00)	mg
⑥ 성 상	· 50 mg: 옅은 분홍색의 한면이 피라미드형인 정사각형 필름코팅정 · 100 mg: 붉은 빛을 띠는 주황색의 한면이 피라미드형인 정사각형 필름코팅정 주요 우울증. 이 약의 유효성은 주요 우울증에 대한 DSM-IV 기준을 만족하					
⑦ 신청효능·효과	는 성인 외래 환자를 대상으로 실시된 4건의 단기간 임상시험(8주, 위약대조 임상시험)과 2건의 유지 임상시험에서 입증되었다					
⑧ 신청용법·용량	1. 일반적 사용 지침 이 약의 권장 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 1일 1회 50mg 투여이다. 임상시험에서 1일 50-400mg의 용량이 유효한 것으로 나타났으나, 1일 50mg 보다 높은 용량에서는 추가적인 유의성이 입증되지 않았고 고용량에서는 이상반응과 치료중단이 보다 빈번히 발생했다. 최대용량은 1일 1회 200mg을 넘지 않도록 한다. 치료를 중단할 경우에는 불연속 증상을 최소화하기 위하여 가능하면 점차적으로 용량을 감소하도록 추천된다. 이 약은 매일 일정한 시각에 복용하도록 한다. 이 약은 액체와 함께 정제 전체를 복용하되 나누거나, 분쇄하거나, 씹거나, 물에 녹여 복용하지 않도록 한다.					
	2. 신장에 환자 중등도 신장애 (Cockcroft-Gault[C-G] 공식에 의해 계산된 24시간 크레아티닌 청소율이 30-50mL/min인 환자) 환자에서 추천되는 용량은 1일 50mg 이다. 중증의 신장애 (Cockcroft-Gault[C-G] 공식에 의해 계산된 24시간 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자) 또는 말기신질환(ESRD) 환자의 추천되는 용량은 격일 50mg 이다. 신장투석 후 환자에게 보충용량을 투여해서는 안된다.					
	3. 간장애 환자					

중등도에서 중증도 간장애 환자에서 추천되는 용량은 1일 50mg 이다. 1일 100mg 이상의 용량 증량은 권장되지 않는다.

4. 유지/연속/장기투여

대개 주요 우울증의 급성 에피소드는 수개월 또는 그 이상의 지속적인 약물요법이 필요하다. 이 약 (50-400 mg)의 장기적 유효성이 2건의 유지 임상시험에서 입증되었다. 연속 투여에 대한 필요성을 결정하기 위해서는 환자를 정기적으로 재평가하여야 한다.

5. 이 약의 치료 중단시

이 약과 SNRI 및 SSRI 의 투여중단과 관련된 증상들이 보고된 바 있다. 이 약의 투여를 중단할 경우 이러한 증상에 대해 모니터링 하여야 한다. 가능하면 갑작스런 투여중단보다 용량을 점차적으로 감소하도록 한다. 용량을 감소한 후 또는 치료를 중단하였을 때 견디기 어려운 증상이 발생한 경우, 기존의 처방 용량을 다시 시작하는 것을 고려할 수 있다. 그 이후, 의사는 용량을 계속해서 감소시킬 수 있지만 보다 더 점차적인 속도로 감소시켜야 한다.

6. 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시

벤라팍신을 포함한 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시 불연속 증상이 보고되었다. 불연속 증상을 최소화하기 위해 이전 항우울제 용량을 점차적으로 감량하는 것이 필요할 수 있다.

7. 정신질환 치료를 위한 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여 변경

정신 질환 치료를 위한 MAO 억제제 투여중단 후 적어도 14일 이후에 이 약의 치료를 시작하여야 한다. 또한, 이 약을 중단한 후 MAO 억제제 투여 시작하기까지 최소 7일의 간격을 두어야 한다.

리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO 억제제와 이 약의 사용 세로토닌 증후군 위험성이 증가하기 때문에 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 치료받고 있는 환자들에게는 이 약을 사용하지 않는다. 정신 질환을 좀더 긴급히 치료해야 하는 환자는 입원을 포함한 다른 중재를 고려해야 한다.

이 약을 이미 투여받고 있는 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 긴급하게 치료를 해야 하는 경우가 있을 수 있다. 특정 환자에 있어서 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 대체할 수 있는 약물이 없고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 치료의 잠재적 유익성이 세로토닌 증후군의 위험을 상회한다고 판단되는 경우, 이 약을 즉시 중단하고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 투여할 수 있다. 이 때 환자는 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 투여 시작 후 7일 까지 또는 최종 투여 후 24시간까지 중 먼저 도달하는 기간까지 세로토닌 증후군 증상에 대해 환자를 모니터링되어야 한다. 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 최종 투여 후 24시간 이후에 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

이 약과 메틸렌블루의 비정맥내 투여(예: 경구용 정제 또는 국소 주사제)

	또는 1 mg/kg 미만의 저용량 정맥주사와의 병용 위험성은 확실하지 않다. 그럼에도 불구하고, 임상에서는 이런 경우에 세로토닌 증후군 증상이 갑자기 나타날 가능성이 있음을 알고 있어야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(15~30℃)보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	벤라팍신의 활성대사산물인 O-desmethylenlafaxine (ODV)의 숙신산염임
⑪ 약리작용기전	선택적 세로토닌(5-HT) 및 노르에피네프린(NE) 재흡수 저해제 (SNRI)
⑫ 국내외 사용현황	▶ 국내: · 이펙사엑스알서방캡셀37.5, 75mg('03.11.21. 허가, 한국화이자) · 이펙트정('05.03.23. 허가, 명문제약) ※ 이펙사정25, 37.5, 75mg('96.12.30. 신약허가 → '06.05.01. 취하, 한국와이어스), 이펙사엑스알서방캡셀37.5, 75, 150mg('99.05.12. 허가 → '03.02.04. 취하, 한국와이어스) ▶ 국외: 미국, 캐나다, 호주 등 허가(indication: MDD) <미국 FDA 허가> · EFFEXOR (venlafaxine hydrochloride), tablet: 1993.12.28 허가(25, 37.5, 50, 75, 100mg) · EFFEXOR XR(venlafaxine hydrochloride), <u>capsule</u>, extended release: 1997.10.20.허가(37.5, 75, 150mg) · PRISTIQ(desvenlafaxine hydrochloride), tablet, extended release: 2008.02.29. 허가(50, 100mg) <호주 TGA 허가> · EFEXOR-XR (venlafaxine hydrochloride), modified release capsule 1998.5.11.(75, 150mg), 2004.10.14.(37.5mg), 허가 · PRISTIQ desvenlafaxine extended release tablet: 2008.8.18. 허가(50, 100, 200mg) <캐나다 HC 허가> · EFFEXOR XR Capsule(venlafaxine hydrochloride): 1998.3.4.허가(37.5, 75, 150mg) · PRISTIQ desvenlafaxine extended release tablet: 2009.3.5. 허가(50, 100mg)
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제7호 신약, [별표1] I. 신약 중 '1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품'
⑭ 검토결과	시정적합
불임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약	

붙임 1. 검토의견(시정사항) - 프리스틱서방정50, 100밀리그램(데스벤라팍신), 한국화이자제약(주)

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-216호, 2013.8.30)에 따라 검토한 결과 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

주요 우울증

□ 용법·용량

1. 성인

1) 초기투여

이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 50mg이다.

이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있으며 매일 일정한 시간에 복용하도록 한다. 액체와 함께 정제 전체를 복용하되, 나누거나, 분쇄하거나, 씹거나, 물에 녹여 복용하지 않는다.

임상시험에서는 1일 1회 50mg 초과시 추가적인 유익성이 입증되지 않았고 고용량에서는 이상반응과 치료중단이 보다 빈번히 발생하였다. 임상적 판단에 따라 필요한 경우에 한하여 용량을 증량할 수 있으나, 1일 1회 200mg을 넘지 않도록 한다. 또한, 치료를 중단할 경우에는 금단증상을 최소화하기 위하여 점차적으로 용량을 감소한다.

2) 유지투여

대개 주요 우울증의 급성 에피소드는 수개월 또는 그 이상의 지속적인 약물요법이 필요하다. 연속 투여에 대한 필요성을 결정하기 위해서는 환자를 정기적으로 재평가하여야 한다.

2. 신장에 환자

중등증 신장에 환자(크레아티닌 청소율이 30-50mL/min인 환자)에서의 권장용량은 1일 50mg이다.

중증의 신장에 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자) 또는 말기신질환(ESRD) 환자에서의 권장용량은 50mg 격일투여이다. 신장투석 후 환자에게 보충용량을 투여해서는 안된다.

3. 간장에 환자

중등도에서 중증의 간장애 환자에서의 권장 용량은 1일 50mg이다. 1일 100mg 이상의 용량 증량은 권장되지 않는다.

4. 투여 중단

이 약과 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 의 투여중단과 관련된 증상들이 보고된 바 있으므로, 투여 중단시에는 이러한 증상에 대

해 모니터링 하여야 한다. 가능하면 갑작스런 투여중단보다 용량을 점차적으로 감소하도록 한다. 용량을 감소한 후 또는 치료를 중단하였을 때 견디기 어려운 급단증상이 발생한 경우, 기존의 처방 용량을 다시 시작하는 것을 고려할 수 있다. 그 이후, 의사는 용량을 계속해서 감소시킬 수 있지만 감량속도를 더 느리게 조절해야 한다.

5. 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시

벤라파신을 포함한 기타 항우울제를 이 약으로 투여 변경시 급단증상이 보고되었다. 이러한 증상을 최소화하기 위해 이전 항우울제 용량을 점차적으로 감량하는 것이 필요할 수 있다.

6. 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여

1) 정신계 질환 치료를 위한 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여 변경

정신계 질환 치료를 위한 MAO 억제제 투여중단 후 적어도 14일 이후에 이 약의 치료를 시작하여야 한다. 또한, 이 약을 중단한 후 MAO 억제제 투여 시작하기까지 최소 7일의 간격을 두어야 한다(사용상의 주의사항 '6. 상호작용' 참조).

2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO 억제제와 이 약의 사용:

이 약을 이미 투여받고 있는 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 긴급하게 치료를 해야 하는 경우에는 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 대체할 수 있는 약물이 없고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 치료의 잠재적 유익성이 세로토닌 증후군의 위험을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 이 약을 즉시 중단하고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 투여할 수 있다(사용상의 주의사항 '6. 상호작용' 참조).

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살 생각 및 행동

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) 세로토닌 증후군

생명을 위협할 수 있는 세로토닌 증후군이 이 약을 포함한 SNRI 및 SSRI 단독 투여시, 특히 다른 세로토닌성 약물(트립탄, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론

및 성요한풀(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌 대사를 방해하는 약물(특히, 정신계 질환 치료 또는 리네졸리드, 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 그 외의 약물을 포함한 MAO 억제제)과 병용 투여시 보고되었다.

세로토닌 증후군 증상에는 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 현기증, 발한, 홍조, 고열), 신경근 증상(예: 진전, 강직, 간대성근경련, 반사항진, 조화운동 불능), 발작 및/또는 소화기계 증상(예: 구역, 구토, 설사)이 포함될 수 있다. 환자들은 세로토닌 증후군 발현에 대해 모니터링 되어야 한다.

이 약을 정신계 질환 치료 목적의 MAO 억제제와 병용 투여해서는 안된다. 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 받고 있는 환자들에게 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다. 메틸렌블루의 투여 경로에 대한 정보가 제공된 모든 보고는 1~8 mg/kg 용량 범위에서의 정맥주사에 관한 것이었으며, 메틸렌블루의 다른 투여 경로(가령, 경구용 정제나 국소용 주사제)나 더 낮은 용량 투여에 관한 보고는 없었다. 이 약을 복용 중인 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루와 같은 MAO 억제제 치료를 시작해야 할 상황이 있을 수 있다. 이런 경우에는 MAO 억제제 치료를 시작하기 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약과 트립탄, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 성요한풀(St. John's Wort)를 포함한 기타 세로토닌성 약물과의 병용 투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 개시시 및 용량 증가시에 세로토닌 증후군에 대한 위험이 증가될 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

만약 위의 증상이 나타나면 즉시 이 약과 세로토닌성 약물과의 병용 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 데스벤라팍신속신산염, 벤라팍신염산염 또는 이 약의 구성성분에 대하여 과민증이 있는 환자(이 약으로 치료받은 환자에서 혈관 부종이 보고 되었다)
- 2) MAO 저해제를 복용하고 있거나, 투여 중단후 14일이 지나지 않은 환자(세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다. '6. 상호작용' 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고혈압 또는 심질환자

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 해야 한다.

임상시험에서 혈압의 증가가 관찰되었으므로, 이 약을 투여받는 환자는 혈압을 정기적으로 모니터링 해야한다. 이미 고혈압이 있는 경우 이 약 투여를 시작하기 전에 먼저 혈압이 조절되어야 한다. 이미 고혈압으로 진단받았거나 심혈관, 뇌혈관 질환을 지닌 환자들의 경우에는 혈압증가가 치명적인 위험을 초래할 수 있으므로, 이 약 투여시 특별히 주의를 기울여야 한다. 즉각적인 치료가 요구되는 혈압 상승 증례가 이 약 투여에서 보고되었다.

지속적 혈압 증가는 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약을 투여받는 동안 지속적인 혈압상승을 나타낸 환자들에 대해서는 용량감소 또는 투여중지를 고려해야 한다.

2) 조증/경조증 병력이나 가족력이 있는 환자

주요 우울증(MDD)에 대한 2상 및 3상 임상시험에서, 이 약으로 치료받은 환자들의 약 0.02%에서 조증이 보고되었다. 또한, 다른 시판 중인 항우울제로 치료받은 주요 정동장애 환자들 가운데 소수에서 조증/경조증의 활성이 보고되었다. 모든 항우울제와 마찬가지로, 이 약은 조증 또는 경조증의 병력이나 가족력 있는 환자들에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.

3) 발작 환자

이 약을 사용한 시판 전 임상시험에서 발작 증례가 보고되었다. 이 약은 발작 장애가 있는 환자에 대해 체계적 평가가 수행되지는 않았다. 발작 병력이 있는 환자들은 시판 전 임상시험에서 제외되었다. 이 약을 발작 장애가 있는 환자들에게 사용할 때에는 주의하여 처방되어야 한다.

4) 신장애 환자

신장애 환자에서 이 약의 청소율이 감소되었다. 중증의 신장애(크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자) 또는 말기신질환(ESRD) 환자에서 약물의 소실반감기가 유의하게 연장되어 이 약에 대한 노출이 증가되었으므로, 이들 환자에게는 용량 조절이 권장된다.

5) 간장애 환자

건강한 피험자 및 경증의 간장애 피험자의 평균 소실반감기($t_{1/2}$)는 약 10시간인 반면, 중등증 및 중증의 간장애 환자들에서는 각각 13시간, 14시간으로 나타났다. 중등도 및 중증의 간장애 환자에서 권장되는 용량은 1일 50mg이다. 1일 100mg 을 초과하는 용량 증량은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서 발생된 이상반응

임상시험이 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물에 대한 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없으며 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다

(1) 환자 노출

이 약은 주요 우울증으로 진단받은 환자 4,158명을 대상으로 한 반복용량 시판 전 임상시험에서 안전성이 평가되었으며, 이는 1,677인년의 노출에 해당된다. 이 약으로 치료받은 4,158명 중에서 1,834명이 8주간의 위약대조 시험에서 1일 50-400mg 용량 범위로 이 약에 노출되었다. 1,834명 가운데, 687명은 10개월의 공개 시험에 이어서 참여하였다. 1회 이상 이 약에 노출된 총 4,158명의 환자 가운데, 1,320 명이 6개월 동안 이 약에 노출되었고 이는 1,058 인년의 노출에 해당된다. 274명이 1년 동안 노출되었고, 이는 241인년의 노출에 해당된다.

(2) 치료중단의 사유로 보고된 이상반응

주요 우울증에 대한 8주간의 위약대조 임상시험 통합자료에서, 이 약(50-400 mg)을 투여받은 환자 1,834명 가운데 12%가 이상반응으로 치료를 중단한 반면, 위약을 투여를 받은 환자 1,116명 중 3%가 이상반응으로 치료를 중단하였다. 이 약의 권장 용량인 50mg을 투여하였을 때에

는 이상반응으로 인한 치료 중단 비율(4.1%)이 위약 (3.8%)과 유사하였고, 이 약 100mg 투여시 이상반응으로 인한 치료중단 비율은 8.7%였다.

최대 8주간의 단기간 시험에서 이 약으로 치료 받은 환자들의 적어도 2% 이상에서 발현되었으면서 위약보다 더 높은 빈도로 치료 중단을 유발한 가장 흔하게 발생된 이상반응은 다음과 같았다: 구역(4%); 현기증, 두통 및 구토(각각 2%). 최대 11개월까지의 장기간 시험에서 가장 흔하게 발현된 이상반응은 구토(2%)였다.

(3) 위약대조 주요 우울증 임상시험에서 흔하게 발현된 이상반응

단기간의 고정용량 임상시험에서 이 약으로 치료받은 주요 우울증 환자들에게서 가장 흔하게 관찰된 이상반응(발현율은 5% 이상이면서 50 mg 또는 100 mg 용량 투여군에서 위약에서의 발현율의 적어도 2배 이상)은 다음과 같았다: 구역, 현기증, 불면증, 다한증, 변비, 졸음증, 식욕감퇴, 불안 및 특정 남성 성기능장애.

표 1은 8주간의 위약대조 고정용량 임상시험 통합자료에서 어떤 용량에서든 이 약으로 치료 받은 주요우울증 환자 중 2% 이상이면서 위약보다 2배 높은 비율로 흔하게 발현한 이상반응을 보여주고 있다.

표 1: 주요 우울증 환자에 대한 8주간의 위약대조시험에서 흔하게 나타난 이상반응(고정용량 투여군에서 $\geq 2\%$ 이면서 위약군의 2배)

기관계 분류	위약 (n=636)	이상반응이 보고된 환자의 비율 이 약			
		50mg (n=317)	100mg (n=424)	200mg (n=307)	400mg (n=317)
심혈관계					
혈압 증가	1	1	1	2	2
소화기계					
구역	10	22	26	36	41
구강건조	9	11	17	21	25
변비	4	9	9	10	14
구토	3	3	4	6	9
전신질환 및 투여부위					
피로	4	7	7	10	11
오한	1	1	<1	3	4
초조	1	1	2	3	3
대사 및 영양					
식욕감퇴	2	5	8	10	10
신경계					
현기증	5	13	10	15	16
졸음	4	4	9	12	12
떨림	2	2	3	9	9
주의력장애	<1	<1	1	2	1
정신계					
불면증	6	9	12	14	15
불안	2	3	5	4	4
신경과민	1	<1	1	2	2
비정상적인 꿈	1	2	3	2	4
신장 및 비뇨기계					

기관계 분류	이상반응이 보고된 환자의 비율				
	위약 (n=636)	이 약			
		50mg (n=317)	100mg (n=424)	200mg (n=307)	400mg (n=317)
노저류	0	<1	1	2	2
호흡, 흉부 및 종격동 하품	<1	1	1	4	3
피부 및 피하조직 다한증	4	10	11	18	21
특수 감각 시야 흐림	1	3	4	4	4
동공 확대	<1	2	2	6	6
현기증	1	2	1	5	3
이명	1	2	1	1	2
이상 미각증	1	1	1	1	2
혈관계 열성 홍조	<1	1	1	2	2

(4) 성기능 이상반응

표 2은 용량과 무관하게 고정용량 투여군 (8주 간의 위약대조 고정 및 가변용량 임상시험 통합자료) 에서 이 약을 투여받은 주요 우울증 환자에서 2% 이상 발현한 성기능 이상반응을 보여주고 있다.

표 2: 성기능 장애: 치료기간 동안 발생한 이상반응 (이 약 투여군의 남성또는 여성에서 2% 이상)

기관계 분류	위약 (n=239)	이 약			
		50mg (n=108)	100mg (n=157)	200mg (n=131)	400mg (n=154)
남성에서만 나타남					
성불감증	0	0	3	5	8
성욕감소	1	4	5	6	3
성적흥분이상	0	0	1	2	3
사정지연	<1	1	5	7	6
발기불능	1	3	6	8	11
사정장애	0	0	1	2	5
사정기능상실	0	1	0	2	2
성기능장애	0	1	0	0	2
	위약 (n=397)	이 약			
		50mg (n=209)	100mg (n=267)	200mg (n=176)	400mg(n=163)
여성에서만 나타남					
성불감증	0	1	1	0	3

(5) 임상시험에서 관찰된 기타의 이상반응

이 약으로 치료받은 주요 우울증 환자의 2% 미만에서 발현한 빈번하지 않은 기타의 이상반응은 다음과 같았다:

- 심장 - 빈맥
- 전신 이상 및 투여부위 상태 - 무력증
- 검사 - 체중 증가, 비정상 간기능, 혈중 프로락틴 수치 증가
- 근골격 및 결합조직 - 근골격 경직
- 신경계 - 실신, 경련, 근육긴장이상
- 정신계 - 이인증, 이갈이
- 신장 및 비뇨기계 - 요저류
- 피부 및 피하조직 - 발진, 탈모, 광과민반응, 혈관부종

임상시험에서, 심근허혈, 심근경색 및 혈관재형성이 요구되는 관상동맥 폐색증을 포함한 허혈성 심장 이상반응이 흔하지 않게 보고되었다. 이러한 환자들은 다수의 기저 심장 위험인자를 가지고 있었다. 이 약으로 치료받은 환자들이 위약투여군보다 더 많이 이러한 반응을 나타내었다.

(6) 주요 우울증 임상시험에서 관찰된 실험실, ECG 및 활력징후 변화

다음의 변화들이 이 약의 주요 우울증에 대한 단기간 위약대조 임상시험에서 관찰되었다.

지질

공복시 총 혈청콜레스테롤, LDL(저밀도 지단백) 콜레스테롤 및 중성지방의 상승이 [대조임상 시험](#)에서 나타났다. 이러한 이상들 중 일부는 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 것으로 판단되었다.

기설정된 역치를 초과한 환자의 비율은 표 3에 제시되어 있다.

표 3: 잠재적인 임상적 유의성이 있는 지질 이상을 나타낸 환자의 발현율(%)*

	위약	이 약			
		50mg	100mg	200mg	400mg
총 콜레스테롤	2	3	4	4	10
*(50mg/dl 이상 증가, 그리고 절대값 261 mg/dl 이상)					
LDL 콜레스테롤	0	1	0	1	2
*(50mg/dl 이상 증가, 그리고 절대값 190 mg/dl 이상)					
중성지방, 공복시	3	2	1	4	6
*(공복시: 327mg/dl 이상)					

단백뇨

미량과 동등 이상의 단백뇨가 고정용량 대조시험에서 관찰되었다(표 4 참조). 이 단백뇨는 BUN 또는 크레아티닌 증가와 관계가 없었고 일반적으로 일시적이었다.

표 4: 고정용량 임상시험에서 단백뇨를 나타낸 환자의 발현율(%)

	위약	이 약			
		50mg	100mg	200mg	400mg
단백뇨	4	6	8	5	7

활력징후 변화

표 5 에는 주요 우울증 환자에서 이 약 (용량: 50-400 mg)을 사용한 단기간 시판 전 위약 대조시험에서 관찰된 활력징후 변화가 요약되어 있다.

표 5: 모든 단기간 고정용량 대조시험에서 최종 치료중 활력징후의 평균 변화

	위약	이 약			
		50mg	100mg	200mg	400mg
혈압					
앙와위 수축기 혈압 (mm Hg)	-1.4	1.2	2.0	2.5	2.1
앙와위 확장기 혈압 (mm Hg)	-0.6	0.7	0.8	1.8	2.3
맥박					
앙와위 맥박 (bpm)	-0.3	1.3	1.3	0.9	4.1
체중 (kg)	0.0	-0.4	-0.6	-0.9	-1.1

[대조임상시험](#)에서 1일 50-400mg 범위의 모든 용량에서 이 약의 투여는 투여시 발현하는 앙와위의 확장기 혈압(SDBP)이 90mmHg 이상이고 3회 연속 치료방문 시 baseline보다 10mmHg 이상인 경우로 정의되는 지속적 고혈압과 관련이 있었다(표 6 참조). 지속적 고혈압 기준을 충족시킨 [단기간 대조임상시험의](#) 환자에 대한 분석 결과, 지속적 고혈압이 발현된 환자들의 비율에서 일관성 있는 증가가 나타났다. 이는 모든 용량에서 나타났으며, 1일 400mg 용량에서 더 높은 발현율을 시사하였다..

표 6: 앙와위 확장기 혈압의 지속적 상승을 나타낸 환자의 비율

치료군	지속적인 고혈압을 나타낸 환자의 비율
위약	0.5%
이 약 50 mg/day	1.3%
이 약 100 mg/day	0.7%
이 약 200 mg/day	1.1%
이 약 400 mg/day	2.3%

기립성 저혈압

이 약 용량 50-400 mg을 사용한 단기간 위약대조 임상시험에서, 수축기 기립성 저혈압(앙와위에서 기립시 감소치 ≥ 30 mmHg)이 이 약을 투여받은 65세 이상의 환자(이 약 8.0%, 7/87 vs. 위약 2.5%, 1/40) 에서 이 약을 투여받은 65세 미만의 환자(이 약: 0.9%, 18/1,937 vs. 위약 0.7%, 8/1,218) 보다 더 흔하게 발현되었다.

2) 시판 후 확인된 이상 반응

시판 후 이 약의 사용시 확인된 이상반응은 다음과 같다. 시판 후 이상반응은 불확실한 인구 수로부터 자발적으로 보고되므로 항상 신뢰할 수 있는 빈도를 추정할 수 있거나 이 약 노출과

인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다:

- 피부 및 피하조직- 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

1) 우울증의 임상적 악화와 자살 위험성

주요 우울증을 가진 성인 및 소아는 항우울제 복용에 상관없이 우울증의 악화 및/ 또는 자살 생각과 행동(자살성향)의 발현 또는 행동의 이상 변화를 경험할 수 있으며 이러한 위험성은 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 지속될 수 있다. 자살은 우울증 및 특정 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 특정 환자들에 있어서는 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 위험성을 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.

주요 우울증, 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. 주요 우울증 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. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요 우울증에서 가장 발생율이 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 7에 나타내었다.

표 7.

연령대	치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약 간의 차이
	위약 대비 증가
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	위약 대비 감소
25-64	1예 적음
≥65	6예 적음

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 대해서

는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상 시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다. 항우울제로 치료받고 있는 모든 환자는, 특히 약물 치료 과정의 초기 수개월 동안 또는 증량이나 감량의 용량 변동이 있는 경우, 임상적 악화, 자살성향 및 비정상적 행동변화에 대해 적절하게 모니터링되고 주의깊게 관찰되어야 한다.

불안, 초조, 공황발작, 불면증, 흥분성, 적개심, 공격성, 충동성, 정좌불능증(정신운동 불안정), 경조증 및 조증의 증상이 다른 정신과적 및 비정신과적 적응증뿐만 아니라 주요 우울증에 대해 항우울제로 치료받고 있는 성인과 소아에서 보고되었다. 이러한 증상 발현과 우울증의 악화 그리고/또는 자살 충동의 발현 사이의 인과관계는 확립되어 있지 않지만, 이러한 증상들이 자살성향 발현의 전구증상일 수 있다는 우려가 있다.

우울증상이 계속 악화되고 있는 환자 또는 자살성향의 발현이나 우울증 악화나 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상을 경험하고 있는 환자에서, 특히 이러한 증상들이 중증이고 갑작스럽거나 환자의 원래 증상이 아니라면, 약물 투여중단을 포함하는 치료약물 변경을 고려하여야 한다.

투여중단 결정을 내린 경우에는 가능한 신속하게 감량하여야 하나, 갑작스러운 투여중단은 특정 증상과 관련이 있을 수 있음을 알고 있어야 하여야 한다.

주요 우울증 또는 정신과적 및 비정신과적인 다른 적응증에 대해 항우울제로 치료받고 있는 환자의 가족 및 보호자에게 자살 성향뿐만 아니라 불안, 초조, 행동의 이상 변화 및 위에 기술된 다른 증상 발생에 대해 경계하도록 권고하고 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 한다. 이러한 모니터링에는 가족과 보호자에 의한 일상의 관찰이 포함되어야 한다.

이 약 처방 시 과량 복용의 위험을 줄이기 위해 환자의 상태가 양호하게 유지되는 최소량이 처방되어야 한다.

양극성 장애에 대한 환자선별

주요 우울증은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지는 않았지만 일반적으로 양극성 장애의 위험성을 가진 환자에서 항우울제 단독으로 이러한 우울증을 치료하는 것은 혼합된/조증 에피소드 촉진 가능성을 증가시킬 수 있다고 여겨지고 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 우울증 증상을 지닌 환자는 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 및 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 위험성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 양극성 우울증 치료에 대해 승인되지 않았음을 인지해야 한다.

3) 비정상적인 출혈

이 약을 포함한 SSRI 및 SNRI는 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아스피린, 비스테로이드성 항염증약물, 와파린 및 기타 항응고제와의 병용투여는 이 위험성을 증가시킬 수 있다. 증례보고 및 역학연구(증례-대조 및 코호트 설계)에서 세로토닌 재흡수를 방해하는 약물의 사용과 소화기계 출혈 발생 간에 연관성이 입증되었다. SSRI 및 SNRI와 관련된 출혈의 범위는 반상출혈, 혈종, 코피, 점상출혈부터 생명을 위협하는 출혈까지였다. 이 약과 [비스테로이드성 소염진통제\(NSAID\)](#), 아스피린 또는 응고나 출혈에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 출혈 위험성과 관련이 있음을 환자에게 주지시켜야 한다.

4) 동공확대

이 약과 관련하여 동공확대가 일어날 수 있다. 따라서 내안압이 증가한 환자 또는 급성 협각 녹내장(폐쇄우각형 녹내장)의 위험이 있는 환자의 경우에는 모니터링을 실시해야 한다.

5) 금단증상

주요 우울증에 대한 임상시험 동안 이 약으로 치료받은 환자에서 금단증상이 체계적이며 전향적으로 평가되었다. 갑작스런 중단 또는 용량 감소는 현기증, 구역, 두통, 흥분, 불면증, 설사, 불안, 피로, 비정상적인 꿈 및 다한증을 포함한 새로운 증상의 발현과 관계가 있었다. 일반적으로, 금단증상은 장기간 치료에서 보다 빈번하게 발생하였다.

SNRI 및 SSRI를 시판하는 동안, 이러한 약물들의 투여중단시, 특히, 갑작스럽게 중단하였을 때 발생하는 다음의 이상반응에 대한 자발적 보고가 있었다: 불쾌한 기분, 흥분, 초조, 현기증, 감각장애(예: 감전되는 것 같은 감각이상), 불안, 혼돈, 두통, 기면, 정서적 불안정, 불면증, 경조증, 이명 및 발작. 이러한 반응은 일반적으로 자기 제한적(self-limiting) 반응이지만, 중대한 금단증상도 보고된 바 있다.

이 약 치료를 중단하였을 때 이러한 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 가능하면 갑작스러운 중단보다는 점차적 용량 감소가 권장된다. 용량을 감소한 후 또는 치료를 중단하였을 때 견디기 어려운 증상이 발생되면, 이전에 처방된 용량으로 복용을 재개하는 것을 고려할 수 있다. 그 이후, 의사는 용량을 계속해서 감소할 수 있지만 보다 점차적인 속도로 감소해야 한다.

6) 저나트륨혈증

이 약을 포함한 SSRI 및 SNRI로 치료로 인해 저나트륨혈증이 나타날 수 있다. 다수의 증례에서, 이러한 저나트륨혈증은 부적절한 항이노호르몬 분비 증후군 (SIADH)의 결과로 보인다. 혈청 나트륨이 110 mmol/L 미만인 증례가 보고되었다. 노인 환자에서 SSRI 및 SNRI 사용으로 저나트륨혈증이 발현될 위험성이 보다 높을 수 있다. 또한, 이노제를 복용하고 있는 환자 또는 체액이 감소한 환자에 있어서 저나트륨혈증의 위험성이 보다 높을 수 있다. 증상성 저나트륨혈증 환자에서는 이 약의 중단을 고려해야 하며 적절한 의료적 중재가 이루어져야 한다.

저나트륨혈증의 징후 및 증상에는 두통, 집중의 어려움, 기억손상, 혼돈, 허약과 낙상을 초래할 수 있는 불안정성이 있다. 보다 중증이고/또는 급성인 증례와 관계가 있는 징후 및 증상에는 환각, 실신, 발작, 혼수, 호흡정지 및 사망이 있다.

7) 간질성 폐질환 및 호산구성 폐렴

벤라팍신(이 약의 모약물) 치료와 관련 있는 간질성 폐질환 및 호산구성 폐렴이 드물게 보고되었다. 진행성 호흡곤란, 기침 또는 흉부 불쾌감이 있는 이 약 치료 환자들에서 이러한 이상반응의 발생 가능성을 고려해야 한다. 이러한 환자들은 즉각적인 의학적 평가를 하고 이 약의 중단을 고려하여야 한다.

8) 인식능력과 운동수행장애

이 약을 이용한 운동수행능력을 평가한 임상시험은 실시되지 않았으나, 벤라팍신(데스벤라팍신

은 벤라팍신의 활성대사체임)이 건강한 시험대상자의 행동 수행에 미치는 영향을 시험하기 위한 임상시험에서 정신 운동력, 인식력 또는 복합 행동 수행에 대해 임상적으로 의미가 있는 정도의 장애는 없었다.

하지만, 모든 정신 활성 약물은 판단, 사고 또는 운동력에 장애를 줄 수 있기 때문에 이런 활동을 수행하는 능력에 역효과를 미치지 않는다는 것을 확신할 수 있을 때까지 환자들은 자동차를 포함한 위험한 기계를 조작할 때에는 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) MAO 억제제

(1) 정신질환 치료를 위한 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 와의 투여 변경:

정신계 질환 치료를 위한 MAO 억제제 투여중단 후 적어도 14일 이후에 이 약의 치료를 시작하여야 한다. 또한, 이 약을 중단한 후 MAO 억제제 투여 시작하기까지 최소 7일의 간격을 두어야 한다.

(2) 리네졸리드 또는 메틸렌블루와 같은 다른 MAO 억제제와 이 약의 사용:

세로토닌 증후군 위험성이 증가하기 때문에 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 치료받고 있는 환자들에게는 이 약을 사용하지 않는다. 정신계 질환을 좀더 긴급히 치료해야 하는 환자는 입원을 포함한 다른 치료방법을 고려해야 한다.

이 약을 이미 투여받고 있는 환자에게 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루로 긴급하게 치료를 해야 하는 경우가 있을 수 있다. 특정 환자에 있어서 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 대체할 수 있는 약물이 없고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루 치료의 잠재적 유익성이 세로토닌 증후군의 위험을 상회한다고 판단되는 경우, 이 약을 즉시 중단하고 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루를 투여할 수 있다. 이 때 환자는 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 투여 시작 후 7일 까지 또는 최종 투여 후 24시간까지 중 먼저 도달하는 기간까지 세로토닌 증후군 증상에 대해 환자를 모니터링되어야 한다. 리네졸리드나 정맥주사용 메틸렌블루의 최종 투여 후 24시간 이후에 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

이 약과 메틸렌블루의 비정맥내 투여(예: 경구용 정제 또는 국소 주사제) 또는 1 mg/kg 미만의 저용량 정맥주사와의 병용 위험성은 확실하지 않다. 그럼에도 불구하고, 임상적으 이런 경우에 세로토닌 증후군 증상이 갑자기 나타날 가능성이 있음을 알고 있어야 한다.

2) 세로토닌성 약물

사용상의 주의사항의 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', '6. 상호작용' 참조.

3) 항응고 약물(예: NSAID, 아스피린 및 와파린)

혈소판에 의한 세로토닌 방출은 지혈에서 중요한 역할을 한다. 증례-대조 및 코호트 디자인의 역학 연구들에서 세로토닌 재흡수를 억제하는 정신 약물의 사용과 상부 위장관 출혈 간의 관련성이 입증되었다. 또한, 이 시험들에서는 NSAID 또는 아스피린의 병용이 이러한 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있음을 보여주었다. 출혈 증가를 포함한 변화된 항응고 효과가 SSRI 및 SNRI를 와파린과 병용투여할 때 보고되었다. 와파린을 투여받고 있는 환자들은 이 약 투여를

시작하거나 중단할 때 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.

4) 다른 약물들에 대한 데스벤라팍신의 잠재적 영향

임상시험들에서 데스벤라팍신은 1일 100mg의 용량에서 CYP2D6 대사에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. CYP2D6에 의해 일차적으로 대사되는 기질의 약물들(예: 데시프라민, 아토목세틴, 텍스트로메토르판, 메토프롤롤, 네비보롤, 페르페나진, 톨테로딘)을 이 약 100mg 이하의 용량과 병용 투여하는 경우에는 용량조절이 필요하지 않다. 이 약 100mg과 400mg을 각각 반복투여한 후 데시프라민을 투여한 약물상호작용시험에서 데시프라민의 AUC는 각각 17%, 90% 증가되었고, Cmax는 각각 25%, 52% 증가하였다.

5) 데스벤라팍신과 벤라팍신을 함유하는 약물의 병용

이 약을 데스벤라팍신을 함유하는 다른 약물 또는 벤라팍신과 병용투여하지 않는다. 이 약을 데스벤라팍신 함유하는 다른 약물 또는 벤라팍신과 병용투여시, 데스벤라팍신의 혈중 농도가 증가되어 용량 관련 이상반응이 증가된다.

6) 알코올

한 건의 임상시험에서, 데스벤라팍신이 알코올에 의해 유발된 정신 및 운동 능력의 손상을 증가시키지 않는다는 것이 나타났다. 그러나 모든 중추신경계 활성약물과 마찬가지로, 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 알코올 섭취를 피하도록 주지시켜야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 위험 요약

임부에서 이 약에 대한 적절한 대조임상시험은 수행되지 않았다. 이 약에 대해 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식 발달 연구 결과, 체표면적당 용량(mg/m²)기준으로 랫드에게는 사람에게 100mg/일 투여시의 30배까지 그리고 토끼에게는 사람에게 100mg/일 투여시의 15배까지 투여된 어떤 용량에서도 최기형성에 대한 증거는 관찰되지 않았다. 랫드의 경우, 사람의 1일 용량인 100mg의 10배 이상의 용량으로 임신 및 수유 기간에 투여했을 때 처음 수유 4일 동안 태자의 사망률 증가가 관찰되었다. 이 약은 잠재적인 유익성이 태자에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

(2) 임상적 고찰

임신 시작 시점에 기분이 정상 상태였던 주요 우울증 이력을 가진 201명의 여성에 대한 전향적인 종적 연구 결과, 임신 중 항우울제를 중단한 여성이 항우울제를 계속 복용한 여성보다 주요 우울증의 재발을 더 많이 경험한 것으로 나타났다.

(3) 임상자료

임신 마지막 3개월에 SNRI(세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제) 또는 SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 저해제)에 노출된 신생아는 입원기간 연장, 호흡보조 및 경관식이법을 요하는 합병증을 나타냈다. 이러한 합병증은 출산 즉시 나타날 수 있다. 보고된 임상연구 결과로는 호흡곤란, 청색증, 무호흡증, 발작, 체온불안정, 수유곤란, 구토, 저혈당증, 근긴장저하증, 근긴장과 다증, 반사항진, 진전, 사지떨림, 흥분, 지속적인 울음 등이 있다. 이러한 특징들은 SSRI와

SNRI의 직접적 독성으로 인한 영향 또는 아마도 약물의 [급단증상](#)과 일치한다. 어떤 경우에는 이 임상적 양상은 세로토닌 증후군과 일치한다는 사실을 주의해야 한다.

(4) 비임상자료

이 약을 임신한 [랫드](#)와 토끼에게 기관형성 기간 동안 각각 최대 300 mg/kg/day 용량과 75 mg/kg/day 용량으로 경구 투여하였을 때, [최기형성은](#) 관찰되지 않았다. 이들 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 [랫드에서는 사람에게 100mg/일 투여시의 30배](#)이고 토끼에서는 [사람에게 100mg/일 투여시의 15배](#)이다. 그러나 [랫드에서](#) 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 [사람에게 100mg/일 투여시의 10배](#) 용량에 해당하는 최대 무해용량(NOEL)을 투여했을 때, [모체 독성으로 인하여](#) 태자의 체중이 감소하고 골화가 지연되었다.

임신한 [랫드](#)에게 이 약을 임신기부터 수유기까지 경구 투여하였을 때, 최대 용량인 300 mg/kg/day 용량에서 처음 수유 4일 동안 [새끼의](#) 체중이 감소하고 사망률이 증가하였으나, 그 사망의 원인은 알려지지 않았다. 새끼 [랫드에서의 NOAEL은](#) 체표면적당 용량(mg/m²)을 기준으로 산출하였을 때 [사람에게 100mg/일 투여시의 10배](#) 용량이었다. 자손의 이유기 후 성장 및 생식능력은 체표면적당 용량(mg/m²)기준으로 사람에게 100mg/일 투여시의 30배 용량을 어미에게 투여했을 때 영향을 받지 않았다.

2) 수유부

데스벤라팍신(O-desmethylvenlafaxine)은 모유로 배출된다. 이 약이 수유 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 수도 있으므로, 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 복용중단을 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약을 사용한 임상시험에 참여한 4,158명의 환자 중 6%가 65세 이상의 고령자였다. 전반적으로 고령자와 젊은 환자 사이에 유효성과 안전성에 대한 차이가 나타나지 않았으나, 단기 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 65세 미만의 환자보다 65세 이상의 환자에서 수축기 기립성 저혈압의 발생빈도가 높았다. 고령자에서 이 약의 용량을 결정할 때에는 이 약의 신청소를 감소 가능성을 고려해야 한다.

이 약을 포함한 SSRI 및 SNRI는 고령자에서 임상적으로 유의한 저나트륨혈증 증례와 관련이 있었으며, 이러한 이상반응은 고령자에게 더 위험할 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

1) 사람에서의 과량투여 경험

사람에서 이 약의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 이 약은 벤라팍신의 주요 활성 대사체이다. 벤라팍신(이 약의 모약물) 과량투여 경험은 [다음과 같다](#).

시판 후 경험에서, 알코올 및/또는 다른 약물과의 병용시 벤라팍신(이 약의 모약물)의 과량투여가 두드러지게 발생하였다. 과량투여에서 빈맥, 의식 변화(졸음부터 혼수까지), 동공확대,

발작 및 구토가 가장 흔하게 보고되었다. 보고된 다른 사례로는 심전도 변화(예: QT 간격 연장, 각차단(bundle branch block), QRS 연장), 동성 및 심실성 빈맥, 서맥, 저혈압, 횡문근융해(rhabdomyolysis), 현훈, 간피사, 세로토닌 증후군, 사망이 있었다.

발표된 후향연구에서는, SSRI 항우울제들에서 관찰된 것과 비교할 때 치명적인 결과들의 위험성 증가가 베라팍신의 과량투여와 관련이 있을 수 있으나, 삼환계 항우울제에서보다는 낮다고 보고되었다. 역학연구들에서 베라팍신 투여 환자들이 SSRI 투여 환자들보다 더 높은 선제성 자살 위험인자 부담을 갖는 것으로 나타났다. 베라팍신 과량투여로 인한 독성이, 베라팍신을 투여받은 환자들의 일부 특징들과 대비해서 치명적인 결과의 위험 증가에 어느 정도 기여했는지 불명확하다.

2) 과량투여시 처치

데스벤라팍신에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여에 대한 처치시, 다양한 약물 관련 가능성을 고려해야 한다.

11. 기타

1) 발암성

마우스와 랫드에게 이 약을 2년간 경구투여하였을 때, 각각의 시험에서 종양발생율은 증가하지 않았다.

마우스에서는 이 약을 500mg/300mg/kg/day까지(투여 45주 후 용량 감소) 투여하였으며, 300mg/kg/day은 체표면적당 용량(mg/m^2)을 기준으로 산출하였을 때, 사람에게 100mg/day 투여시의 15배의 용량이다.

랫드에서는 이 약을 300mg/kg/day(수컷) 또는 500mg/kg/day(암컷)까지 투여하였고, 체표면적당 용량(mg/m^2)을 기준으로 산출하였을 때 이 용량은 각각 사람에게 100mg/day 투여시의 29배(수컷) 및 48배(암컷)이다.

2) 변이원성

데스벤라팍신은 시험관내 박테리아의 돌연변이시험(Ames 시험)에서 변이원성을 나타내지 않았고, 배양된 CHO 세포에서의 시험관내 염색체이상시험, 마우스를 이용한 생체내 소핵시험 및 랫드를 이용한 생체내 염색체이상시험에서 염색체 이상을 나타내지 않았다. 또한, 데스벤라팍신은 시험관내 포유류 CHO 세포 점돌연변이(forward mutation) 및 시험관내 BALB/c-3T3 마우스 배아세포 형질전환 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

3) 수태능

이 약을 수컷 및 암컷의 랫드에게 경구 투여하였을때, 수태능은 300mg/kg/day의 고용량에서 감소하였고, 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m^2)을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100mg/day 투여시의 30배에 해당하는 용량이다. 체표면적당 용량(mg/m^2)을 기준으로 산출하였을 때 사람에게 100mg/day 투여시의 약 10배에 해당하는 용량인 100mg/kg/day에서는 수태능에 영향이 없었다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 프리스틱서방정50, 100밀리그램 (데스벤라팍신숙신산염일수화물), 한국화이자제약(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 구분		자료번호																					
		1	2		3				4				5				6		7	8	비고		
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
					1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	-		
제출여부	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-		

면제여부 : 해당없음

목차

[심사자 종합의견 및 행정사항]	26
[약어 및 정의]	26
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료	27
1.1. 제품정보	27
1.2. 기원 및 개발경위	27
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법	27
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)	28
2.1. 원료의약품(Drug substance)	28
2.1.1. 일반정보	28
2.1.2. 원료 규격	28
2.2. 완제의약품(Drug product)	29
2.2.1. 원료약품 및 그분량	29
2.2.2. 기준 및 시험방법	29
3. 안정성에 관한 자료	29
4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)	30
4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	30
4.2. 독성시험자료 개별 요약	33
4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)	33

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)	34
4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)	34
4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)	35
4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)	35
4.2.6. 기타독성시험	36
5. 약리작용에 관한 자료	36
5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	36
5.2. 효력시험	36
5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)	36
5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험	36
6. 임상시험성적에 관한 자료	37
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)	37
6.2. 임상시험자료집 개요	37
6.3. 생물약제학시험 및 임상약리시험	38
6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성	41
6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK	42
6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK	44
6.3.4. 약력학시험(PD)	46
6.4. 유효성 및 안전성	48
6.4.1. 유효성·안전성시험 개요	48
6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)	50
6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론	51
6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론	56
6.5. 가교자료	57
6.5.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가	57
6.5.2. 가교자료평가	58
6.5.3. 가교평가에 대한 심사자의견	63
7. 외국의 사용현황에 관한 자료	64
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료	71
9. 기타	143
10. 부록	172
부록 1. 참고자료 목록	172
부록 2. 제출자료 목록	172

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 제출한 임상시험자료로서 데스벤라팍신서방정의 고정용량 투여에 대하여 유효성, 안전성을 입증하였다. 유효성(HAM-D₁₇) 및 안전성에서 노출(AUC)과 효과와의 관계를 입증하여 약동학시험자료를 이용한 가교자료를 제출하였으며, 한국인에서 인종에 따른 차이는 나타나지 않았으므로 외국의 허가사항을 용법용량 조절없이 적용 가능하다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 프리스틱서방정50, 100밀리그램
- 신청사항
 - 효능효과: 주요 우울증
 - 용법용량: 음식물과 관계없이 1일 1회 50~200mg을 일정시간에 복용
- 선택적 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI)

1.2. 기원 및 개발경위

- 데스벤라팍신숙신산염은 항우울제인 벤라팍신의 활성대사산물(O-desmethylvenlafaxine ; ODV)의 숙신산염으로 미국(2008.2.29) 및 호주(2010.6.1) 등에서 주요우울증(MDD, major depressive disorder)치료제로 승인되었다.
- 이 약은 MDD 치료 이외에 폐경과 관련된 혈관운동신경 증상(VMS) 치료, 당뇨병성 말초신경병증(DPN)과 관련된 신경병증 통증의 관리, 섬유근육통(FM)의 관리에 대해서도 임상시험을 수행하였으나 유효성 부족으로 중단되었다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 CPP(2013.1.23), 호주 CPP(2013.4.3)

1.3. 주요우울장애(Major Depressive Disorder; MDD) 개요 및 치료법

- 전세계 평생 유병율은 약 15% 정도(여성에게서 25%까지 높게 나타날 수 있음)이며, 자살 위험이 높다. 일단 발병되면 만성적인 경향이 있으며 재발(relapse)과 재현(recurrence)이 빈번히 일어난다.
 - ※ 재발(relapse)과 재현(recurrence)
 - 재발(relapse): 지표 삽화의 증상이 다시 나타나는 것으로 약물투여를 중지하자마자 증상이 악화되는 것으로 정의된다. 이는 보통 치료기간이 너무 짧다는 것을 암시하며, 증상은 지표 삽화의 한 부분으로 간주된다.
 - 재현(recurrence): 일정기간 동안 증상이 없거나 거의 없어서 약물치료를 중지한 후 우울증상이 다시 나타나는 것으로 정의되며, 새로운 삽화가 시작되는 것이다.
- 원인
 - 유전, 생물학적 요인, 정신사회적 요인 등이 복합적으로 작용하여 발병
 - 5-HT와 NE, 도파민의 감소가 가장 중요한 원인이라고 알려져 있음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기시 공개자료 참조

3. 안정성에 관한 자료 :

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 제조소 1: 36개월 장기, 6개월 가속 제출(병/블리스터), 가속시험
- 제조소 2 : 18개월 장기, 6개월 가속 제출(블리스터), 가속시험
- 검토의견 : 적합

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개별 요약

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 데스벤라팍신 푸마르산염을 사용한 단회 경구투여시험.
- 데스벤라팍신 푸마르산염을 사용한 단회 IP 투여시험.
- DVS-233를 단회 IP 투여시험.

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

4.1.2.1 SD랫드

- 데스벤라팍신 free base를 랫드에게 4주 반복 경구투여시험.
- DVS-233을 랫드에게 6개월 반복 경구투여시험.

4.1.2.2 비글견

- 데스벤라팍신 free base(분말 캡슐)를 비글견에게 4주 반복 경구투여시험.
- 데스벤라팍신 free base(현탁액 충전 캡슐)를 비글견에게 13주 반복 경구투여시험
- DVS-233(위삽관)을 비글견에게 9개월간 0, 5, 15, 50 mg/kg/day의 용량으로 경구 반복투여시험.
- 표적기간을 확인하기 위한 DVS-233(위삽관)을 비글견에게 13주간 0, 100, 300, 500 mg/kg/day의 용량으로 반복투여시험.
- 표적기간을 확인하기 위한 0, 200, 400mg/kg/day 용량의 DVS SR 정제를 젤라틴 캡슐 형태로 경구 투여 시험.

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이(데스벤라팍신 free base), 체외 염색체 이상시험(데스벤라팍신 푸마르산염), in vivo 소핵시험(데스벤라팍신 free base).

4.1.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.1.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- SD랫드에게 교배 4주(M) 및 2주(F) 전부터 GD20까지 DVS-233 0, 30, 100, 300mg/kg/day 투여 시험.

4.1.4.2. 배·태자발생시험

- SD랫드에게 GD 6~17 동안 DVS-223을 0, 30, 100, 300mg/kg/day 투여하였을 때[RPT-75474], 300mg/kg/day 투여군에서 모체의 타액 분비, 체중 및 음식물 섭취량 관찰 시험.
- NZW토끼에게 GD 6~18 동안 DVS-223을 0, 75, 225, 675mg/kg/day 투여하였을 때[RPT-45134],

75mg/kg/day 투여군에서 모체의 체중 및 음식물 섭취량 관찰 시험.

4.1.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- SD랫드에게 GD 6~ 출생후 21까지 DVS-233을 0, 30, 100, 300mg/kg/day 투여시험.

4.1.4.4. 발육기독성시험

- 유년기의 수컷 및 암컷 랫드에게 0, 75, 225, 675mg/kg/day 용량의 DVS-233을 PND22부터 13주간 투여 후 운동성 및 체중 및 음식물 섭취량 관찰 시험.

4.1.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

4.1.5.1 마우스

- DVS-233을 0, 50, 150, 500/300 mg/kg/day로 2년간 투여 시험

4.1.5.2 랫드

- DVS-233을 (M)0, 30, 100, 300 mg/kg/day, (F)0, 50, 150, 500 mg/kg/day로 2년간 투여 시험

4.1.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.1.6.1 국소내성시험

- 뉴질랜드산 흰토끼 수컷의 우측 변연 귀 정맥 단회 정맥주사시험

4.1.6.2 위장관계 내성시험

- 비글견에 0~600mg/day 용량 2주간 투여시험

4.1.6.3 in vitro 혈액 적합성시험

- in vitro에서 토끼와 사람 전혈 내 용혈성 및 단백질침전 평가시험

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 작용기전: 효과적이고 선택적인 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수억제제(SNRI). 랫드에서 5-HT 및 NE의 피질수치를 상승시켰고, 증가된 5-HT 또는 NE는 세로토닌성 및 노르아드레날린성 신경세포 발화에서 감소가 관찰되었다.
- reserpine으로 유도된 저체온증의 역전, 마우스 꼬리 매달기 시험에서 고정시간의 감소, 랫트 resident intruder paradigm의 만성상태에서 공격성 행동의 감안완화 및 항통각 활성을 나타내는 다양한 우울증 모델에서 활성을 나타냈다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 1) 심혈관계 영향 평가
- 2) 중추신경계 영향 평가
- 3) 호흡기계 영향 평가

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 1) 흡수: 랫드와 개에서 경구 투여 후 신속히 흡수되었고, Cmax 및 AUC값은 용량에 따라 증가하였다.

- 2) 분포: 마우스, 랫트, 토끼, 개, 사람에서 데스벤라팍신의 혈장단백결합정도는 낮았으며(23.4~39.6%), 약물농도에 의존적이지 않았다. 분포는 방광, 간, 신장, 위장관 순이었으며 뇨 및 지방조직으로의 분포율은 낮았다.
- 3) 대사: UGT에 의한 중합반응과 CYP3A4에 의한 산화가 주요 대사과정이다. DVS-233은 CYP2D6의 약한 억제제이다. 사람의 간 마이크로솜 및 간세포의 주요 대사체는 마우스, 랫트, 개의 간마이크로솜에서 발견된 것과 비슷하였다.
- 4) 배설: 일차 배설경로는 뇨로서, 투여량의 45%가 미변화체로서 배설되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었다.
- 미국 FDA의 허가 당시 제출자료 증명서 제출
- 가교임상시험자료(B2061137)에 대한 실태조사 결과 적합

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 58건, 임상약리시험자료 33건, 안전성유효성 입증자료 24건, 가교자료 1건
 - 임상약리시험으로 PK 평가(단회 및 반복투여)
 - 간장애, 신장애, 식이영양, 연령 및 성별의 영향 평가
 - 유전적 다형성(CYP 2C6)의 영향 평가
 - 약물상호작용시험 9건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 study 306, 308, 332, 333(위약대조 시험)임
 - 주요 기타 임상시험은 study 223(2상), 304, 309, 317, 320(가변용량시험)이 있으며,
 - 이 외에도 활성대조군 시험(study 335, 336), 저용량시험(3359, 3362), 재발방지시험(302, 3360) 등이 실시됨

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1) 및 임상약리시험(CTD 5.3.2 및 5.3.4)

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Supportive Studies Performed Under the MDD Program							
<i>Fixed-Dose Studies</i>							
0600D3-223-FR/PL/US/ZA	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, population PK	Randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR tablets; 200 or 400 mg/day	R=227 S=222 E=213	8 weeks, plus 1-week taper	CSR-49148 Complete
3151A1-306-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, population PK	Randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR tablets; 100, 200, or 400 mg/day	R=480 S=470 E=461	8 weeks, plus 2-week taper, or go into 303	CSR-57298 Complete
3151A1-308-EU/WW	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR tablets; 200 or 400 mg/day	R=375 S=373 E=369	8 weeks, plus 2-week taper, or go into 303	CSR-57406 Complete
3151A1-332-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, fixed dose	DVS SR tablets; 50 or 100 mg/day	R=703 S=451 E=447	8 weeks, plus 1 week taper	CSR-66639 Complete
3151A1-333-EU	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, fixed dose	DVS SR tablets; 50 or 100 mg/day	R=485 S=485 E=483	8 weeks, plus 1 week taper	CSR-66640 Complete
3151A1-335-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, tolerability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator (duloxetine [Dulox])-controlled, parallel-group, fixed-dose	DVS SR: 50 or 100 mg/day Dulox capsules: 60 mg/day	R=638 S=616 E=615	8 weeks, plus 1-week taper	CSR-70296 Complete
3151A1-336-AP	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, tolerability in Chinese, Indian, South Korean, and Taiwanese subjects	Randomized, double-blind, Paroxetine-referenced, parallel-group, fixed-dose	DVS SR: 50, 100 or 200 mg/day Paroxetine capsules: 20 mg/day	R=825 S=807 E=789	8 weeks, plus 1-week taper	CSR-75891, Version No.1.1 Amended, Complete (Pfizer Study No.B2061042)
3151A1-3359-WW	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, tolerability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR: 25 or 50 mg/day	R=709 S=699 E=699	8 weeks, no taper phase. All subjects will discontinue treatment on day 56.	CSR-80572 Complete
3151A1-3362-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety, tolerability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR: 10 or 50 mg/day	R=682 S=673 E=673	8 weeks, no taper phase. All subjects will discontinue treatment on day 56.	CSR-80573 Complete
3151A1-4415-NA (phase 3b study)	Evaluate functional outcome in outpatients with MDD	Efficacy, safety, tolerability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose	DVS SR: 50 mg/day	R=437 S=427 E=427	12 weeks, no taper phase. All subjects will discontinue treatment on day 84	CSR-80026 Complete

Study Number	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product; Dose Regimen ^a	Number of Subjects Randomized (R); Safety (S); Efficacy (E)	Duration of Treatment	Study Report Identifier/ Status
3151A1-3364-US (phase 4 study)	Efficacy in MDD	Efficacy in peri- and postmenopausal subjects with MDD	Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	DVS SR 50 mg/day	R=439 S=434 E=432	10 weeks	B2061029 Complete
3151A1-4437-US (phase 4 study)	Safety in MDD	Compare discontinuation symptoms in abrupt discontinuation vs a 1-week tapering regimen in subjects with MDD	Randomized, double-blind, parallel group study	Open-label period: DVS SR 50 mg/day Double-blind taper period: Group 1: DVS SR 50 mg/day for 4 weeks Group 2: DVS SR 25 mg/day for 1 week followed by 3 weeks of placebo Group 3: Placebo for 4 weeks (abrupt discontinuation)	Open-label period=480 Subjects randomized to taper regimens: Group 1 (reference group)=73 Group 2 (taper group)=140 Group 3 (abrupt discontinuation)=148	24 weeks open-label treatment followed by abrupt discontinuation, 1 week taper, or 4 weeks DVS SR 50 mg/day	B2061010 Complete
B2061028	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	DVS SR 50 mg/day and 100 mg/day	R=924 S=909 E=886	8 weeks	Clinically Complete
Flexible-Dose Studies							
3151A1-304-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, flexible-dose	DVS SR tablets; 100 or 200 mg/day	R=247 S=238 E=234	8 weeks, plus up to 1-week taper, or go into 303	CSR-54022 Complete
3151A1-309-EU	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, venlafaxine ER comparator	DVS SR tablets; 200 or 400 mg/day ven ER 75-150 mg/day	R=369 S=364 E=363	8 weeks, plus 2-week taper, or go into 303	CSR-57536 Complete
3151A1-317-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, venlafaxine ER comparator	DVS SR tablets; 200 or 400 mg/day ven ER 150-225 mg/day	R=369 S=356 E=350	8 weeks, plus 2-week taper, or go into 303	CSR-58757 Complete
3151A1-320-US	Efficacy in MDD	Efficacy, safety	Randomized double-blind, placebo-controlled, flexible-dose	DVS SR tablets; 200 or 400 mg/day	R=244 S=235 E=235	8 weeks, plus 2-week taper, or go into 303	CSR-58759 Complete
3151A1-402-WW (phase 3b study)	Efficacy in MDD	Short- and long-term efficacy, safety, quality of life, tolerability of DVS SR in postmenopausal women	Acute phase: randomized, double-blind, parallel-group, comparator (escitalopram [Escit]) ^a -controlled, flexible-dose Continuation phase: double-blind (for responders) or open-label (for nonresponders), flexible-dose	<u>Acute phase</u> Days 1-7: DVS SR 50 mg/day Escit tablets in capsules 10 mg/day Days 8-14: DVS SR 100 mg/day Escit 10 mg/day Days 15-56 ^b : DVS SR 100 or 200 mg/day Escit 10 or 20 mg/day <u>Continuation phase</u> (Days 57-238) Double-blind arm: DVS SR 100 or 200 mg/day ^b Escit 10 or 20 mg/day ^b Open-label arm: Days 57-63: DVS SR 100 mg/day Days 64-238: DVS SR 100 or 200 mg/day ^b	<u>Acute phase</u> R=607 S=595 E=461 <u>6-month phase Double blind</u> S=360 E=297 <u>6-month phase Open Label</u> S=129	Acute phase: 8 weeks Continuation phase: 6 months plus 1- to 2-week taper	CSR-76073 Complete
3151A1-403-WW (phase 3b study)	Efficacy in MDD	Efficacy, long-term safety, quality of life, and tolerability in peri- and postmenopausal women	Double-blind phase: randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose Open-label phase: open-label, flexible-dose	<u>Double-blind phase</u> Days 1-7: DVS SR 50 mg/day Days 8-14: DVS SR 100 mg/day Days 15-56 ^c : DVS SR 100 or 200 mg/day <u>Open-label phase</u> Days 57-63: DVS SR 100 mg/day Days 64-238: DVS SR 100 or 200 mg/day ^c	R=387 S=381 E (ITT)=372 E (mITT)=284 Subjects who entered open-label= 311 Discontinued from double-blind=60	Double-blind phase: 8 weeks Open-label phase: 6 months plus 1- to 2-week taper	CSR-74790 Complete

Study Number	Type of Study	Study Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product; Dose Regimen ^a	Number of Subjects Randomized (R); Safety (S); Efficacy (E)	Duration of Treatment	Study Report Identifier/ Status
<i>Relapse Prevention Study</i>							
3151A1-302-EU/WW	Efficacy in MDD	Long-term efficacy (relapse prevention), safety	Open-label phase followed by randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase; during double-blind phase, dose could be decreased, but not increased	DVS SR: 200 or 400 mg/day	Open-label R=603 S=594 E=575 Double-blind R=376 S=375 E=374	12-week open-label, 6-month double-blind, plus 1- to 2-week taper	CSR-58763 Complete
3151A1-3360-WW	Efficacy and safety in MDD	Long-term efficacy and safety using randomized withdrawal	Double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of 50 mg/day of DVS SR in adult outpatients with major depressive disorder	DVS SR: 50 mg/day	Open label response phase 874 Open label stability phase 659 Double blind withdrawal phase 548	46 weeks: 8 week response phase, followed by 12 week stability phase, then 26 week withdrawal phase; followed by 1 week taper	B2061004 Complete
<i>Uncontrolled Clinical Studies</i>							
3151A1-303-EU/WW	Safety in MDD	Long-term safety, efficacy	Open-label, long-term safety, flexible-dose	DVS SR: 200 or 400 mg/day	R=1408 S=1395 E=1391	10 months, plus 1- to 2-week taper	CSR-64306 Complete
3151A1-3350-JA	Long-term safety in MDD	Evaluate the long-term safety during 10-month open-label treatment of Japanese subjects with MDD Efficacy	A 10-Month Open-Label Evaluation of the Long-Term Safety of DVS SR in Japanese Adults With Major Depressive Disorder	DVS SR: 25, or 50, 100 mg/day	S=304 E=304	10-months. Taper: subjects on 100 mg/day at end of study receive 50 mg for 7 days. Subjects on 25 or 50 mg/day stop dose without taper	CSR-80630 Complete
3151A1-307-US	Safety in MDD	Long-term safety, efficacy in elderly, population PK	Open-label, long-term safety, flexible-dose	DVS SR: 100 or 200 mg/day	R=52 S=52 E=50	6 months, plus up to 1-week taper	CSR-62486 Complete
3151A1-318-US	Safety in MDD	Long-term safety, efficacy	Open-label, long-term safety, flexible-dose	DVS SR: 200 or 400 mg/day	R=108 S=104 E=99	12 months, plus 1- to 2-week taper	CSR-58758 Complete

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 주요우울증에 대하여 9편의 위약대조 단기(8주) 임상시험(study 223, 306, 308, 332, 333 및 study 304, 309, 317, 320)이 실시되었고, 이 중 고정용량시험(study 223, 306, 308, 332, 333)을 바탕으로 허가를 신청하였다. 가변용량시험(study 304, 309, 317, 320)에서는 일차 유효성 평가에서 유의적 차이를 입증하지 못하였다.

6.4.3. 비핵심임상시험

- 둘록세틴과 위약을 각각 대조군으로 한 단기(8주) 임상시험(study 335)에서도 HAM-D₁₇값을 통하여 위약대비 우월성을 입증하였으며,
- 6개월간의 재발 예방 시험(study 3360)에서 재발까지의 시간이 위약에 비하여 유의하게 연장되었다.

6.4.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주요우울장애가 있는 성인을 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 단기(8주)시험이 9건 실시되었으며, 이 중 4건의 임상시험(study 306, 308, 332, 333)을 통하여 데스벤라팍신 50~400mg의 유효성을 입증하였다.

6.4.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 수행된 모든 단기(8주)시험에서 나타난 이상반응은 벤라팍신 투여군과 유사한 양상을 보이나 그 빈도는 더 높았다.

6.5. 가교자료

6.5.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 약물의 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성은 적은 것으로 판단됨

6.5.2. 가교평가에 대한 심사자의견

- 데스벤라팍신에서 약물의 민족적 감수성은 크지 않을 것으로 판단된다.
- 가교 임상시험을 통하여 약동학 및 안전성에 대하여 한국인과 서양인에서 유의적 차이가 없음을 확인하였다.
- 따라서, 제출된 임상시험은 신청한 효능효과 용법용량을 뒷받침하며, 가교자료 평가 결과 외국의 허가사항을 용법용량 조절없이 적용 가능하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 CPP (2008.2.29. 허가), 호주 CPP (2010.6.1. 허가), 캐나다 허가 (2009.8.26)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 이팩사엑스알서방캡셀 vs 프리스틱서방정

9. 기타 : 해당없음