

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2012년 12월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	한국릴리(유), 폴헨리휴버스	② 문서번호	20120163710 20120163712(2012.11.30)
③ 제 품 명	심발타캡슐30밀리그램 심발타캡슐60밀리그램 (염산둘록세틴)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 117
⑤ 원료약품분량 (주성분)	· 심발타캡슐30밀리그램: 1캡슐(169mg) 중, 둘록세틴염산염(별규) 33.7mg · 심발타캡슐60밀리그램: 1캡슐(337mg) 중, 둘록세틴염산염(별규) 67.3mg		
⑥ 성 상	· 30/60 밀리그램: 흰색 장용성 구형과립이 들어있는 상부 청색, 하부 흰색/ 상부 청색, 하부 노란 연두색의 경질 캡슐계		
⑦ 신청효능·효과	주요 우울장애의 치료 범불안장애의 치료 당뇨병성 말초 신경병증성 통증의 치료 섬유근육통의 치료 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 충분한 진통 효과가 나타나지 않는 골관절염으로 인한 만성 통증의 치료		
⑧ 신청용법·용량	1) 성 인 <중략> - 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 충분한 진통 효과가 나타나지 않는 골관절염으로 인한 만성 통증의 치료 초기투여 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg 투여이다. 60mg으로 증량하기 전 환자가 약물에 적응할 수 있도록 1주일 동안 1일 1회 30mg으로 투여를 시작할 수 있다. 60mg에 반응을 보이지 않는 환자에서 조차 이 약 60mg/일을 초과하는 용량에서 추가적인 유의성에 대한 근거는 관찰되지 않았으며, 더 높은 용량을 투여하는 것은 이상 반응의 발생율이 더 높은 것과 연관된다. 유지투여		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	13주 이상의 위약대조 시험에서 이 약의 유효성이 입증되지는 않았다. (이하 생략)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과 추가(골관절염으로 인한 만성통증)
⑪ 약리작용기전	SNRI(Selective Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 국내 : 심발타캡슐 30mg, 60mg(최초 허가: '07.07.30.) ▶ 국외 : <ul style="list-style-type: none"> ① 미국 - Cymbalta delayed released capsule, 20mg, 30mg, 60mg (MDD, DPNP, GAD, FM, <u>Chronic musculoskeletal pain</u>, 최초 허가:'04.8.03) ② 영국 - 30mg, 60mg (MDD, DPNP, GAD 최초허가: '04.12.17.) ③ 캐나다 -Cymbalta delayed released capsule, 30mg, 60mg (MDD, DPNP, GAD, FM, <u>Chronic low back pain, Knee OA</u> 최초허가:'04.8.03)
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고·심사 규정(2009.06.30.) 제25조제2항제7호 이미 허가 받은 사항 중 안전성·유효성(효능효과 및 용법용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우, [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
불임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

붙임 1. 시정사항 [한국릴리(유), 심발타캡슐30mg 외 1건]

1. 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

- 다 음 -

□ 효능효과

(중략)

비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증의 치료

□ 용법용량

1) 성 인

(중략)

- 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증의 치료

초기투여

이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg 투여이다. 환자가 약물에 적응할 수 있도록 1일 1회 30mg을 1주일 간 투여한 후 1일 1회 60mg으로 증량한다. 권장용량(60mg/일)에서 반응을 보이지 않는 환자에게 60mg/일 초과용량을 투여하는 것은 추가적인 유의성이 없으며, 더 높은 이상반응 발현율과 연관된다.

유지투여

골관절염 통증 치료에서 이 약의 13주 초과 투여에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

(중략)

5) 신기능 장애인

경증 혹은 중등증의 신기능 장애인 환자에게는 용량의 조정은 필요치 않다(크레아티닌 청소율 30~80ml/min). 말기 신질환 환자(투석이 필요한 환자) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30ml/min 미만) 환자에게는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

(이하 생략)

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

(중략)

2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증을 나타낼 경우.
- 2) 비선택성 비가역적 모노아민산화효소 억제제(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs) 투여 환자
- 3) 간질환 환자(간기능 장애가 유발될 수 있다.)
- 4) 투석이 필요한 말기 신질환 환자 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30 ml/min) (이 약의 혈장농도가 증가한다.)
- 5) 조절되지 않는 협우각 녹내장환자(임상시험에서 이 약은 동공산대의 위험 증가와 관련이 있다.)
- 6) 조절되지 않는 고혈압 환자(고혈압 발작의 잠재적 위험이 있다.)
- 7) 이 약은 수크로스(자당)를 포함하고 있으므로 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토스(glucose-galactose) 흡수장애, 또는 수크로스 이소말타아제 결핍증 등의 유전적인 질환을 가진 환자는

이 약을 복용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 조증 또는 양극성 장애 환자, 간질 병력이 있는 환자
- 2) 안압이 증가되었거나 급성 협우각 녹내장 위험이 있는 환자
- 3) 경증 또는 중등증 신장애 환자
- 4) 고혈압 환자, 심장질환 환자
- 5) 출혈 경향이 있는 환자, 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 투여하는 환자
- 6) 항우울제 복용환자
- 7) 고령자, 탈수 환자 또는 이뇨제를 투여 중인 환자 (저나트륨혈증의 위험이 있다.)

4. 이상반응

1) 주요 우울장애, 범불안장애, 당뇨병성 말초신경병증성 통증

① 이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 구역, 두통, 입마름, 졸림, 어지러움이었다. 흔한 이상반응의 대부분은 경증에서 중등증으로, 주로 치료 초기에 시작되며, 치료를 지속하면서 대부분 완화되는 경향을 나타냈다. 우울증, 범불안장애 및 당뇨병성 신경병증성 통증에 대한 자발적 보고 및 위약 대조 임상 시험(총 7819명으로, 이 약 투여군 4823명, 위약군 2996명으로 구성됨)에서 관찰된 이상반응은 표1과 같다.

표1. 이상반응

빈도 평가 : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 때때로(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000).

매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게	매우 드물게
감염				
		후두염		
면역계 이상				
			아나필락시스 반응 과민장애	
내분비 장애				
			갑상선저하증	
대사 및 영양이상				
	식욕 감소	고혈당(특히 당뇨병환자에게 보고됨)	탈수 저나트륨혈증 항이뇨호르몬분비이상 증후군(SIADH)	
정신 이상				
	불면증 불안 성욕감소 무오르가슴증 초초 비정상적 꿈	자살 관념 ^{5,7} 이갈기 지남력 장애 수면장애 무감동	자살 행동 ^{5,7} 조증 환각 공격성과 분노 ⁴	
신경계 이상				
두통(14.4%) 졸림(10.4%)	어지러움 기면	간대성근경련증 좌불안석증 ⁷	세로토닌 증후군 ⁶ 경련 ¹	

	진전 감각이상	신경과민 주의력 장애 미각이상 운동장애 하지불안증후군 낮은 수면의 질	정신운동성 안절부절증 ⁶ 추체외로계 증상 ⁶	
눈의 이상				
	흐린 시력	동공 산대 시각 장애	녹내장	
귀 및 미로 이상				
	이명 ¹	현기증 귀통증		
심장 이상				
	심계항진	빈맥 심상실성 부정맥, 주로 심방세동		
혈관 이상				
	혈압상승 ³ 홍조	고혈압 ^{3,7} 말초 한기 기립성 저혈압 ² 실신 ²	고혈압성 발증 ^{3,6}	
호흡기, 흉부, 종격이상				
	하품	인후 뻐뻐함 비출혈		
위장관 이상				
구역(24.1%) 입안건조(13.1%)	변비 설사 복통 구토 소화불량 고창 (flatulence)	위장관 출혈 ⁷ 위장염 트림 위염	구취 구내염 혈변	
간담도계이상				
		간 효소치 상승(ALT, AST, alkaline phosphatase) 간염 ³ 급성 간손상	간부전 ⁶ 황달 ⁶	
피부 및 피하 조직 이상				
	발한 증가 발진	야간 발한 두드러기 접촉성피부염 광과민반응 식은땀 머리가 잘드는 경향 ¹	스티븐-존슨 증후군(SJS) ⁶ 혈관신경성부종 ⁶	
근골격계 및 결합조직 이상				
	근골격계통증 근육 경련	근육 긴장 근연축	입벌림장애	
신장 및 비뇨계 이상				

	배뇨통	야간뇨 뇨 주저 뇨 저류 다뇨증 요속감소	요취 이상	
생식계				
	발기부전 사정 장애 사정 지연	부인과적 출혈 월경장애 성기능 장애	폐경증상 젖흐름증 고프로락틴증	
전신 이상 및 투여 부위 증상				
	피로	홍통 ⁷ 낙상 ⁸ 뜨거운/차가운 느낌 권태 갈증 비정상적 느낌 오한 보행장애		
검사 이상				
	체중 감소	체중 증가 혈중 크레아티닌포 스포키나제 증가 혈중갈륨증가	혈중콜레스테롤 증가	

¹경련 및 이명의 사례는 치료 중단 후에 또한 보고되었다.

²기립성 저혈압과 실신은 특히 치료 초기에 보고되었다.

³<3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.>항을 참조할 것

⁴공격성과 분노는 특히 치료 초기 또는 치료 중단 후에 보고되었다.

⁵자살 관념과 자살 행동은 이 약의 치료 또는 치료 중단 후의 초기에 보고되었다(3항 참조).

⁶시판 후 조사에서 보고된 이상반응의 추정 빈도: 위약 대조 임상시험에서 관찰되지 않는다.

⁷위약과 통계적으로 유의하게 다르지 않다.

⁸낙상은 노년층에서 더 빈번했다(65세이상).

- ② 주요 우울 장애 환자를 대상으로 한국, 중국, 대만 및 브라질에서 임상실험을 실시한 결과 둘록세틴을 복용한 환자의 이상반응은 표2 와 같다.

(중략)

- ③ 이 약의 투여를 특히 갑작스럽게 중단했을 때 흔하게 금단 증상이 나타난다. 가장 흔하게 보고되는 증상, 특히 갑자기 중단했을 때 나타나는 증상으로는 어지러움, 감각 장애(감각이상 포함), 수면 장애(불면, 강한 꿈), 피로, 졸림, 초초 또는 불안, 구역, 구토, 진전, 두통, 과민성, 설사, 다한증, 현기증이 있다. 일반적으로 SSRI 및 SNRI 투여시 나타나는 이상반응은 경증에서 중등증이며 환자-제한적이나 일부 환자에서는 중증일 수 있으며 연장될 수 있다. 따라서 이 약이 더 이상 필요하지 않을 때 용량 감량에 의한 점진적인 중단이 실시되어야 한다.
- ④ 당뇨병성 신경병증 통증이 있는 환자에 대하여 실시한 3개의 둘록세틴의 임상 시험의 12주 급성 기간에, 둘록세틴을 투여한 환자에서 작지만 통계적으로 유의한 공복 혈당 상승이 관찰되었다. HbA1c는 둘록세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에서 모두 안정적이었다. 52주까지 계속된 이 시험들의 연장 기간에 둘록세틴

과 일반 치료군 모두 HbA1c가 상승하였으나, 평균 상승은 둘록세틴 투여군에서 0.3% 더 컸다. 또한 둘록세틴 투여 환자에서 공복 혈당 및 총 콜레스테롤이 약간 상승하였으나, 일반 치료군에서는 이러한 실험실 검사 결과가 약간 감소하였다.

- ⑤ 둘록세틴 투여군에서 심장박동수로 교정된 QT간격은 위약투여군의 것과 다르지 않았다. QT, PR, QRS, QTcB 측정치를 비교할 때 둘록세틴 투여군과 위약투여군 사이에서 임상적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다.

2) 섬유근육통

섬유근육통에 대한 3 - 6개월의 위약 대조 시험에서 둘록세틴을 투여 받은 환자 중 약 19.5% (171/876) 에서, 위약을 투여 받은 환자의 11.8% (63/535) 에서 이상 반응으로 인해 투여를 중단했다. 투여 중단의 사유로 보고되었으며 약물과 관련 있는 것으로 판단된 흔한 이상 반응에는 구역 (둘록세틴 1.9%, 위약 0.7%), 졸림 (둘록세틴 1.5%, 위약 0.0%), 및 피로 (둘록세틴 1.3%, 위약 0.2%) 가 포함되었다. 섬유근육통 급성기 치료 위약 대조시험에서 2% 이상 관찰된 이상반응은 표3 과 같다.

표 3. 섬유근육통 위약 대조 시험에서 발현률이 2% 이상이었던 투여 후 이상 반응

전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴 (N = 876)	위약 (N = 535)
심장 질환		
심계항진	2	2
안과 장애		
흐린 시력	2	1
위장관계 장애		
구역	29	11
구강건조증	18	5
변비	15	4
설사	12	8
소화불량	5	3
전신 장애 및 투여 부위 질환		
피로 ^b	15	8
면역계 장애		
계절성 알레르기	3	2
감염		
상기도 감염	7	6
요로 감염	3	3
인플루엔자	2	2
위장염 바이러스	2	2
신체 검사		
체중 증가	2	1
대사 및 영양 장애		
식욕 감소 ^c	11	2
근골격계 및 결합조직 장애		
근골격통	5	4

근육 연축	4	3
신경계 장애		
두통	20	12
현기증	11	7
졸림 ^d	11	3
떨림	4	1
감각 이상	4	4
편두통	3	3
미각 이상	3	1
정신계 장애		
불면증 ^e	16	10
초조 ^f	6	2
수면 장애	3	2
비정상적인 꿈 ^g	3	1
오르가즘 이상 ^h	3	<1
성욕 감소 ⁱ	2	<1
생식기계 및 유방 장애		
사정 장애 ^{aj}	4	0
음경 장애 ^a	2	0
호흡기계, 흉부, 및 종격 장애		
기침	4	3
인후통	3	3
피부 및 피하 조직 장애		
다한증	7	1
발진	4	2
가려움증	3	2
혈관계 장애		
안면홍조	3	2

^a 남성 환자에서만 (둘록세틴 투여 환자 N = 46 vs. 위약 투여 환자 N = 26)

^b 무력증 포함

^c 식욕부진 포함

^d 수면과다 및 진정 포함

^e 중도 불면증, 조기 기상, 및 초기 불면증 포함

^f 신경과민, 신경질, 안절부절증, 긴장, 및 정신운동 초조 포함

^g 악몽 포함

^h 성 불감증 포함

ⁱ 성욕 감소 포함

^j 사정 장애 및 사정 기능이상 포함

3) 골관절염 통증

골관절염 통증을 대상으로 한 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 이 약 투여군 약 15.7% (79/503), 위약군 7.3% (37/508)였다. 약물중단의 이유가 되고 약물과의 인과관계가 있는 것으로 보고된 흔한 이상반응은 구역(이 약 2.2%, 위약 1.0%) 이었다. 이 약 투여군에서 가장 흔한

이상반응은 구역, 변비, 피로, 구강건조증, 불면증, 졸립 및 어지럼증이였다. 골관절염 위약 대조 시험에서, 발현율이 2%이상이고, 위약대비 이 약 투여군에서 발현율이 더 높은 이상반응은 표4 와 같다.

표4: 골관절염 위약 대조 시험에서 발현율이 2% 이상이었던 투여 후 이상 반응^a

전신기관계 / 이상 반응	둘록세틴(%) (N=503)	위약(%) (N=508)
위장관계 장애		
구역	12	3
구강건조증	7	2
변비	7	2
설사	6	3
복통 ^b	5	1
구토	2	<1
고창	2	<1
전신 장애 및 투여 부위 질환		
피로 ^c	7	1
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	5	<1
근골격계 및 결합조직 장애		
관절통	2	2
신경계 장애		
두통	5	3
졸립 ^d	5	3
어지럼증	5	2
정신계 장애		
불면증 ^e	5	2
피부 및 피하 조직 장애		
다한증	4	<1

^a 표에 기재되어 있는 %는 반올림된 값이다.

^b 복부불편감, 하복부통증, 상복부통증, 복부압통 및 위장관 통증 포함

^c 무력증 포함

^d 수면과다 및 진정 포함

^e 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증 포함

4) 둘록세틴 임상시험에서 보고된 기타 이상반응

빈도 평가: 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000)

전신기관계 / 이상 반응	흔하게	때때로	드물게
심장 장애	심계항진	심근경색, 빈맥	
귀 및 미로기관 장애	어지러움	귀의 통증, 이명	
내분비 장애		갑상선저하증.	
시각장애	시야흐림	복시, 시력저하	
위장관 장애	고창	트림, 위염, 구취,	위궤양, 혈변, 흑변

		구내염	
전신 장애 및 투여부위의 상태	오한/떨림	비정상적 느낌, 열감, 냉감, 신체불쾌감, 갈증	보행장애.
감염		위장염, 후두염	
검사	체중증가	혈중콜레스테롤치 상승	
대사 및 영양장애		탈수, 고지혈증	이상지질혈증.
근골격계 및 결합조직 장애	근골격계 통증	근육경축, 근육경련	
신경계 장애	미각장애, 무력감, 감각이상/감각저하	집중력장애, 이상운동증, 간대성근경련, 수면의 질저하	구음장애
정신 장애	비정상적 꿈, 수면장애	무감동, 이갈기, 방향감각상실/혼돈 상태, 과민성, 심한 감정기복, 자살시도	자살
신장 및 비뇨기 장애		배뇨장애, 배뇨급박, 야뇨증, 다뇨증, 소변의 비정상적 악취.	
생식계와 유방장애	성불감증 비정상적 성적흥분.	폐경기증후군, 성기능장애.	
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	하품	인후 조임	
혈관 장애	안면홍조,	홍조, 기립성저혈압, 말초냉증	

5) 시판후 보고

자발적으로 보고된 이상 반응은 다음과 같다. 약물과의 인과 관계는 입증되지 않았다: 아나필락시스, 공격성과 분노(특히 치료의 초기나 치료중단 후), 혈관신경성 부종, 다형홍반, 추체외로장애, 유루증, 녹내장, 부인과적 출혈, 환각, 고혈당증, 고프로락틴혈증, 과민반응, 고혈압성 발증, 근육경련, 발진, 하지 불안증후군, 치료중단시 발작, 상심실성 부정맥, 이명(치료 중단 시), 개구장애, 두드러기.

5. 일반적 주의

1) 자살

① 주요우울삼화와 범불안장애

(중략)

② 당뇨병성 말초 신경병증성 통증

유사한 약리 작용을 가진 다른 의약품(항우울제)과 마찬가지로, 돌루세틴 요법을 실시하는 동안 또는 치료 중단 후 초기에 자살 관념 및 자살 행동의 단발적 증례들이 보고되었다. 우울증에 있어서 자살에 대한 위험 인자는 위를 참고한다. 의사들은 환자들에게 고민 또는 걱정이 되는 느낌이 있는 경우 언제라도 보고하도록 권고해야 한다.

2) **혈압 및 심박수:** 이 약의 노르아드레날린 효과로 인하여 혈압 상승 및 일부 환자에서 나타나는 임상적으로 유의한 고혈압과 관련이 있다. 고혈압 발작의 사례가 특히, 기저질환으로 고혈압이 있는 환자에게 보고되었다. 따라서 고혈압 그리고/또는 다른 심장질환을 가진 환자들은 적절한 혈압 관찰이 권장된다. 이 약은 신체 상태가 심박수 증가 또는 혈압 증가로 악화될 수 있는 환자에서 주의하여 사용되어야 한다. 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.

3) 기립성저혈압 및 실신

이 약의 치료용량에서 기립성 저혈압과 실신이 보고되었다. 이러한 증상은 투여 첫 주에 나타나는 경향이 있으나, 투여시기와 관계없이 특히 용량증량 이후에도 나타날 수 있다. 기립성 저혈압을 유발하는 약물(예, 항고혈압약)이나 강력한 CYP1A2 억제제를 복용하는 환자, 이 약 권장용량(60 mg/일)보다 초과복용하는 환자에서 혈압감소의 위험이 더 증가할 수 있다. 이 약 투여시 증후성 기립성저혈압 및/또는 실신이 나타난 환자는 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 출혈

선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI's) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제((serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 투여시 반상출혈 (ecchymoses)과 자반(purpura), 위장관 출혈, 혈종(hematomas), 비출혈(epistaxis), 점상출혈(petechiae)과 같은 출혈 장애가 보고되었다. 항응고제와/또는 혈소판 기능에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 투여 받고 있는 환자, 출혈 경향이 있는 환자에서도 주의가 요구된다. 이 약과 와파린 및 기타 항응고제, 비스테로이드성 항염증약 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 아스피린 또는 혈소판 기능이나 혈액 응고에 영향을 주는 다른 약물을 병용하는 환자, 출혈 경향이 있는 환자들은 이 약 복용과 관련하여 출혈 위험을 주의해야 한다.

5) 중증 피부반응

이 약 투여시 다형성홍반, 스티븐스존슨 증후군 등의 중증 피부반응이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다. 물집, 박리성 발진, 점막의 짓무름, 기타 다른 과민반응의 증후가 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6) 저나트륨혈증

이 약을 포함한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI's) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 투여시 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 저나트륨혈증은 항이뇨호르몬분비이상(SIADH)의 증상 때문인 것으로 보인다. 나트륨의 혈청농도가 110mmol/L 이하로 떨어진 증례들이 보고되었고, 이 약의 투여를 중단하면 회복 가능한 것으로 나타났다. 노인환자에게서 SSRI's와 SNRI's로 인해 저나트륨혈증의 유발 위험성이 더 높아질 수 있다. 저나트륨혈증의 위험이 증가되어있는 다음의 환자에게 주의가 요구된다: 노인, 간경화, 탈수 환자 또는 이뇨제를 투여 중인 환자.

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.

7) 뇨저류 및 뇨폐

이 약물은 요도 저항에 영향을 미친다. 이 약 치료 도중에 뇨저류 증상이 나타나는 경우에는 약물과

의 관련 가능성을 고려해야 한다. 시판 후 경험에서 노폐 사례들이 관찰되었다. 이 약 사용과 관련된 노폐 사례의 일부 경우에는 입원 및/또는 카테터 삽입과 같은 처치가 필요했다.

8) 좌불안석증(akathisia)/정신운동성 안절부절증(psychomotor restlessness)

이 약의 사용은 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절증으로 특징되는 좌불안석증의 발현과 관련되어 있으며 종종 앉아있거나 서있을 때 불안정함이 동반되어 움직일 필요가 있다. 이 증상은 주로 투여 시작 후 몇 주 이내에 발생하기 쉽다. 이러한 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 용량을 증가시키는 것은 유해하다.

9) 간염 및 간효소 증가

이 약을 투여받은 환자에서 때때로 치명적인 간부전이 보고되었다. 간 효소의 심각한 상승(정상 상한치의 >10배), 간염, 황달을 포함한 간 손상의 증례가 돌록세틴을 투여한 환자들에게서 보고되었다. 이들 대부분은 투여 첫번째 달에 나타났다. 간 손상의 양상은 주로 간세포성이었다. 이 약은 간 손상과 관련된 다른 약제를 투여하는 환자에게는 주의해서 사용해야 한다.

10) 치료의 중단

치료를 중단했을 때 특히 치료를 갑작스럽게 중단했을 때 금단증상이 흔하게 나타난다. 임상시험에서 이 약의 갑작스런 투여 중지시 이상반응은 위약투여군에서 23%였으나 이 약 투여군에서는 약 45%로 나타났다. SSRI 및 SNRI 투여시 나타나는 금단증상의 위험은 치료의 기간과 용량, 감량 속도를 포함하여 몇가지 요인에 좌우되는 것으로 보인다. 가장 흔하게 보고되는 증상은 '이상반응'항에 나열되어있으며 이 증상의 강도는 일반적으로 경증에서 중등증이나 일부 환자에서는 중증일 수 있다. 이 증상은 주로 투여중지 후 처음 몇일 이내에 나타나지만 우연히 투여를 거른 환자에서는 매우 드물게 나타난다. 일반적으로 이러한 증상은 환자-제한적이며 어떤 환자에서는 2-3개월 이상 연장될 수 있지만 2주 이내에 회복된다. 따라서 이 약의 투여를 중지할 경우 환자의 임상적 필요에 따라 2주 이상의 기간에 걸쳐서 점진적으로 감량되어야 한다.

11) 운전 및 기계 사용 :

임상시험에서 이 약이 정신운동성 수행과 인지기능 또는 기억력에 손상을 주는 것으로 나타나진 않았지만, 진정 및 어지러움과는 연관성이 있는 것으로 보인다. 환자들은 차를 몰거나 위험한 기계를 조작할 때 주의가 필요하다.

6. 상호작용

- 1) 중추신경계 작용 약물: 중추신경계 활성약물과 함께 이 약을 사용했을 때의 위험도에 대해서는 여기에 기술된 경우를 제외하고는 체계적으로 평가된 적이 없었다. 결론적으로, 이 약이 알코올이나 수면제 (벤조디아제핀류, 몰핀류, 항정신병약물, 페노바비탈류, 진정작용이 있는 항히스타민제) 같은 약물과 병용 투여될 때 주의가 요구된다.
- 2) MAO억제제(MAOIs): 세로토닌 증후군의 위험이 있으므로, 이 약은 비선택적 비가역적 MAOIs와 함께, 또는 MAOI의 투여를 중단한 후 최소 14일 이내의 기간 동안에도 사용하지 말아야 한다. 또한 돌록세틴의 반감기를 감안하여 이 약의 투여를 중단한 후 최소한 5일의 휴약기를 가진 이후에 MAOIs 투여를 시작해야 한다.
모클로베마이드(Moclobemide)와 같은 선택적이고 가역적인 MAOIs의 경우, 세로토닌 증후군의 위험은 낮다. 그러나 선택적이고 가역적인 MAOI와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 3) 세로토닌성 약물 : SSRI제제(예: 파록세틴, 플루옥세틴)와 세로토닌성 약물을 함께 투여하는 환자에서 드물게 세로토닌 증후군이 보고되었다. 돌록세틴이 SSRI 제제와 같은 세로토닌성 항우울제, 클로미프라민이나 아미트리프탈린과 같은 삼환계항우울증치료제, 성요한의 풀(*Hypericum perforatum*), 벤라팍신 또는 트립탄 계열 약물, 리네졸리드, 리튬, 트라마돌, 페치딘, 트립토판과 병용 투여시 주의가 요구된다.

4) 다른 약물에 미치는 돌록세틴의 영향

- ① CYP1A2에 의해 대사되는 약물: 임상시험에서 이 약(60mg 1일 2회)과 CYP1A2의 기질인 테오필린을 병용 투여시 테오필린의 약동학에 유의한 영향은 없었다. 이 연구는 남성들을 대상으로 시행되었는데, 낮은 CYP1A2 활성도와 높은 이 약의 혈장농도를 가진 여성들의 경우 CYP1A2 유도체와의 상호작용을 경험할 수도 있다는 점이 간과되어서는 안된다.
- ② CYP2D6에 의해 대사되는 약물: 돌록세틴은 CYP2D6에 대한 중등도의 억제제이다. 이 약(60mg, 1일 2회)을 CYP2D6의 기질인 데시프라민 단회 투여와 병용투여시, 데시프라민의 AUC는 3배 상승하였다. 돌록세틴(40mg, 1일 2회)을 병용투여시 툴테로딘(2mg 1일 2회)의 항정상태에서의 AUC를 71% 증가시킨다. 그러나 이 약의 복용량은 툴테로딘의 5-hydroxyl 대사물의 약동학에 영향을 주지는 않으며, 용량 조정이 필요하지 않다. CYP2D6에 의해 주로 대사되면서(예: 리스페리돈과 노르트리프틸린, 아미트리프틸린, 이미프라민과 같은 삼환계항우울제[TCAs] 치료계수(therapeutic index)가 좁은 약물(예: **플레카이니드**, **프로파페논**, **메토프롤롤**)과 병용투여할 경우, 주의가 요구된다.
- ③ 경구용 피임약과 다른 스테로이드 제제: *in vitro*에서 시험 결과 돌록세틴이 CYP3A의 촉매적 활성을 유도하지 않았다. 특정한 *in vivo* 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.
- ④ 응고제 및 항혈소판제제: 돌록세틴을 와파린 같은 경구용 항응고제 또는 **비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)**, 아스피린 같은 항혈소판제제와 병용투여할 경우 출혈의 잠재적 위험이 증가하므로 주의가 요구된다. 또한 돌록세틴을 와파린과 병용투여시 INR값이 증가되는 것으로 보고되었으므로, 와파린을 복용 중인 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 중단할 때에는 주의가 필요하다.

5) 돌록세틴에 미치는 다른 약물의 영향

- ① 제산제와 H2 길항제: 알루미늄과 마그네슘을 포함한 제산제와 돌록세틴을 병용투여하거나, 파모티딘과 돌록세틴을 병용투여할 때, 돌록세틴 40mg 경구 복용 뒤 돌록세틴의 흡수율이나 흡수 정도에 큰 영향을 주지 않았다.
- ② CYP1A2의 저해제: CYP1A2가 돌록세틴 대사에 관여하므로, 강력한 CYP1A2 저해제와 돌록세틴을 병용투여하면 돌록세틴의 혈중농도가 더욱 높아진다. 강력한 CYP1A2 저해제인 플루복사민(1일 1회 100 mg)은 명백하게 이 약의 혈장 청소율을 77% 정도 감소시키며, AUC_{0-t}는 6배 증가시킨다. 그러므로 플루복사민과 같은 강력한 CYP1A2 저해제와 함께 이 약을 투여해서는 안된다.
- ③ CYP1A2의 유도제: 흡연자들이 비흡연자들에 비해 이 약의 혈중농도가 50% 정도 낮다는 것이 인구 모집단을 대상으로 한 집단약물동역학 연구에서 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

임신 여성에게 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서는 이 약이 최대 임상 노출보다는 낮은 정도의 전신 노출수준(AUC)에서 생식 독성을 나타냈다.

인체에서 나타날 수 있는 잠재적인 위험은 아직 알려져 있지 않다. **역학적인 데이터에 따르면 임신 기간 특히 임신 말기의 SSRI의 사용은 신생아에게 지속적인 폐고혈압(PPHN)의 위험을 증가시킬 수 있다.** 비록 SNRI 치료와 PPHN의 관계에 대한 연구는 없지만 돌록세틴의 작용기전을 고려할 때 이러한 잠재적 위험성을 배제할 수는 없다 (세로토닌 재흡수 저해). 다른 세로토닌성 약물과 마찬가지로 산모가 임신 말기에 이 약을 복용했을 때, 신생아에게서 **중단 증후군이 나타날 수 있다. 중단증후군으로는 긴장저하, 떨림, 초조, 수유장애, 호흡곤란, 발작이 있을 수 있다.** 대부분의 경우 출산 시 또는 출산 후 수일 이내 발생했다. 이 약은 단지 약물 사용으로 인한 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 임신 중에 사용되어야 한다. 여성 환자의 경우 이 약 치료 기간 동안 임신 여부 및 임신 계획에 대해 의사에

게 알리도록 하여야 한다.

2) 수유

모유 수유를 하지 않은 6명의 수유 환자의 연구에 의하면, 이 약은 매우 약하게 모유에 분비가 된다. mg/kg 단위로 추정되는 매일의 유아 용량은 약 0.14%의 모체 용량이다. 유아에서의 이 약의 안전성은 알려져 있지 않으므로, 이 약 복용 중의 모유 수유는 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 이 약을 투여한 임상시험은 없다. 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다. 우울증치료를 투여한 소아 및 청소년을 대상으로 한 임상시험에서 위약을 투여한 군에 비해 우울증치료를 투여군에서 자살과 관련된 행동(자살 시도 및 자살 관념) 및 적개심(주로 공격성, 저항적 행동, 분노)이 더 흔하게 관찰되었다. 그럼에도 불구하고, 임상적 요구에 근거하여 치료 결정을 내린 경우, 자살 증상의 발현에 대하여 환자를 신중하게 모니터링해야 한다. 또한, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달과 관련하여 소아 및 청소년에 대한 장기간의 안전성 자료가 부족하다.

9. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 용량조절이 권장되지 않는다. 그러나 다른 약물과 마찬가지로 치료시 주의가 필요하다. 특히 이 약 1일 120mg 용량을 투여하거나 범불안 장애가 있는 고령자를 대상으로 이 약을 투여한 자료는 제한적이다.

10. 과량 투여시의 처치

(중략)

11. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하(인습 또는 빛으로 인한 변색)의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

1) 약력학적 특성

(이하 생략)

끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 심발타캡슐 30mg, 60mg, 한국릴리(주)

<제출자료의 범위; [별표 1] II. 자료제출의약품. 2. 새로운 효능군 의약품>

의약품 () ²⁾	자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성			독성								약리 ¹⁾			임상		외국 현황	국내 현황		
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반 약리	AD ME	임상			가교	
												국소	의존 성	항원 성	면역								
	자료 범위 ³⁾	○	-	○	○	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
	제출 여부 ⁴⁾	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

1) 의약품등의 허가신고심사규정 제7조제5항나목에 따라 임상시험결과로 같음 가능

※ 기허가 품목이므로 안정성에 관한 자료 제출은 해당사항 없음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 만성통증 정의 : 정상적인 조직 치유시간보다 긴 시간동안 지속되거나 재발되는 통증 또는 3~6 개월 이상 지속되거나 재발되는 통증
- 만성통증의 주요 범주 :
 - 신경병증성 통증 : 당뇨병성 말초신경병증성 통증, 대상포진후 신경통, 뇌졸중후 통증 등 신경계 자체손상
 - 염증성/관절관련 통증 : 결합조직 등의 손상 등으로 인한 통증으로 골관절염 또는 류마티스관절염 등
 - 비염증성/비신경병증성 통증 : 섬유근육통, 과민성 장증후군 등

만성통증 관련 질환 환자를 치료하기 위하여 사용되는 약물들의 시장 점유율 (2005)

	Selective COX-2 Inhibitors (%)	Traditional NSAIDs (%)	Strong Opioids (%)	Weak Opioids (%)	Anti- convulsants (%)	Anti- depressants (%)	Local Anesthetics (%)	Serotonin Receptor Modulators (%)
Arthritic pain	5-15	40-50	15-25	1-10	—	—	—	—
Chronic low back pain	1-10	40-50	15-25	10-20	1-10	5-15	1-5	—
Fibromyalgia	1-5	40-50	1-10	20-30	5-15	50-60	—	—
Neuropathic pain ^a	—	—	20-30	1-10	60-70	25-35	1-10	—
Cancer pain ^b	—	—	60-70	—	10-20	5-15	—	—

Abbreviations: — = not much use; COX = cyclooxygenase; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

a Patient share estimates for neuropathic pain include the following indications: painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and HIV-related neuropathic pain.

b Patient share estimates for cancer pain include the following 4 types of cancer pain: severe cancer pain, breakthrough or episodic cancer pain, neuropathic cancer pain, and bone metastases cancer pain.

Note: Patient share ranges represent weighted-average patient shares for the 7 major markets covered (United States, France, Germany, Italy, Spain, United Kingdom, and Japan).

Source: © 2006 Decision Resources, Inc (Jassen and Vasilakis-Scaramozza 2006 [WWW]).

2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가 기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.

3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

• 심발타 국내 허가이력

심발타 30밀리그램/60밀리그램	허가일
최초허가: 주요우울장애	2007.07.30
적응증 추가: 범불안장애, 당뇨병성 말초 신경병증성 통증	2008.01.10
적응증 추가: 섬유근육통의 치료	2009.11.20

- 무릎골관절염(염증성/관절통증) 3편 및 만성요통(비신경병증성 통증)환자에 대한 임상시험 3편 등 총 6편을 통해 효능효과를 추가하고자 함
 - 요통은 보통 신경병증성 통증 및 염증성/관절관련 통증 모두에 해당하는 증상이나, 동 임상시험에 서는 신경적 결함, 중추 또는 말초신경병 환자는 배제하여 비신경병증성 통증환자로 제한함

• 국외허가현황

- (만성근골격계통증 또는 만성통증) : 미국, 멕시코, 브라질, 아르메니아, 아제르바이젠 등 5개국
- (무릎골관절염, 만성하부요통) : 캐나다

1.2. 약리작용기전

- 돌록세틴염산염은 SNRI(세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제)로, 하행성 통증 경로를 억제
- 뇌와 척수에서 하행성 통증 저해 경로를 통한 내인성 통증 저해 기전의 매개에 있어서 세로토닌과 노르아드레날린 뉴런이 관련됨. 통증 저해 경로에서 세로토닌과 노르에피네프린 기능부전은 중추 감각 및 척수의 과잉 흥분 및 척수 위 통증 전달 경로에 영향을 미칠 수 있고, 섬유근육통 및 일부 기타 만성 통증 질환과 관련된 지속적 통증으로 나타날 수 있음.

2. 임상시험성적에 관한 자료 : 3상 임상자료 6편(골관절염 2편, 만성요통 3편, 관절염의 NSAIDs부가요법 1편)

• 임상시험요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	FLJ-MC-HM EP (미국)	▶1차: 60~120mg qd의 무릎OA환자의 통증 중증도 감소(환자일지)에 대한 돌록세틴 vs 위약의 유효성 비교 평가 (13주)	이중맹검, 위약대조, 평행군 시험기간: '06.12~'07.10	▶ACR 기준 만족하는 무릎OA 환자 (남,여) ▶ 3개월 동안 각 달에 14일 이상 통증 환자 ▶환자일지 평균통증 ≥4 ▶≥40세 ▶ 계획:	- 돌록세틴 60mg~120mg qd - 위약 qd	13w	<1차 유효성> - 24시간 평균 통증점수(환자일지, 주별 평균) 통증점수(환자일지, 주별 평균)	• 24시간 평균통증점수(환자일지, 주별 평균) : 각 주간 <u>유의하게 감소 (p<0.001)</u> - 30%반응율(p=0.033, LOCF) - 50%반응율(p=0.006, LOCF) - 60mg·vs 120mg군의 30%, 50% 반응률 통계적 유의성 없음 • <u>PGI-I : 위약대비 유의한 개선(p=0.001)</u> • <u>WOMAC 기능점수 : 위약대비 유의한 개선(p=0.001)</u>

				230명(군당 115명)				<ul style="list-style-type: none"> - WOMAC 통증, 강직도, 총점 유의한 개선 (p=0.003, 0.004, 0.004) . CGI-S(p=0.001), BPI-S(p<0.001), BPI 간섭지수(p=0.029) 유의하게 개선
3	F1J-MC-HMFG (캐나다)	▶1차: 60~120mg qd의 무릎OA환자의 통증 증증도 감소(BPI)에 대한 돌록세틴 vs 위약의 유효성 비교 평가 (13주)	이중맹검, 위약대조, 평행군 시험기간: '07.2~'08.5	▶ACR 기준 만족하는 무릎OA 환자 (남,여) ▶ 3개월 동안 각 달에 14일 이상 통증 환자 ▶환자일지 평균통증 ≥4 ▶≥40세 ▶ 계획: 230명(군당115명)	- 돌록세틴 60mg ~120mg qd - 위약 qd	13w	<1차 유효성> - 24시간 평균 통증점수(BPI) <주요2차> -PGI-I평가 -WOMAC 기능점수	<ul style="list-style-type: none"> · 24시간 평균통증점수(BPI) : 위약군 대비 <u>유의하게 감소</u> (p<0.001, BOCF) . <u>WOMAC 기능점수 : 위약대비 유의한 개선(p=0.016)</u> . <u>주간 24시간 평균통증 : 위약대비 유의한 개선(p=0.047)</u> . CGI-S(p=0.009), BPI-S(p<0.001) 유의하게 개선
3	FLJ-MC-HMGL (미국, SCI)	▶1차: 60~120mg qd의 무릎OA환자의 NSAIDs치료 부가요법으로 통증 증증도 감소(BPI)에 대한 돌록세틴 vs 위약의 유효성 비교 평가 (14주)	이중맹검, 위약대조, 평행군 시험기간: '09.12~'11.04	▶ACR 기준 만족하는 무릎OA 환자 (남,여) ▶ 3개월 동안 각 달에 14일 이상 통증 환자 ▶환자일지 평균통증 ≥4 ▶3개월간 NSAIDs 복용 ▶≥40세 ▶ 계획: 522명(군당261명)	- 돌록세틴 60mg ~120mg qd - 위약 qd	14w	<1차 유효성> - 24시간 평균 통증점수(BPI)	<ul style="list-style-type: none"> · 8주째 24시간 평균통증점수(BPI) : 위약군 대비 <u>유의하게 감소</u> (p<0.001, MMRM) . <u>PGI-I : 위약대비유의함</u> (p<0.001) . <u>WOMAC 기능점수 : 위약대비 유의한 개선(p<0.001)</u> - 30%, 50% 반응율에서 위약군 대비 통계적으로 유의함
3	F1J-MC-HMEN (브라질)	▶1차: 60~120mg qd의 만성요통환자의 통증 증증도 감소(BPI)에 대한 돌록세틴 vs 위약의 유효성	이중맹검, 위약대조, 평행군 (13w) → 비대조 시험기간: '07.1.~'07.12.	▶만성요통진단 받은 환자 ▶최소 6개월 동안 대부분의 날에 통증 있는 환자 ▶주요우울장애 또는 평균 통증 <4환자 제외	- 돌록세틴 60mg, 120mg qd - 위약 qd	13w 급성 →43w 연장	<1차 유효성> - 24시간 평균 통증점수(BPI)	<ul style="list-style-type: none"> · 24시간 평균통증점수(BPI) : 위약군 대비 <u>유의하게 감소</u> (p<0.001) . <u>PGI-I : 위약대비 유의한 개선(p=0.014)</u> . <u>BPI-S(p=0.019), BPI 간섭지수(p=0.005) 위약대비 유의한 개선</u> . <u>주간 24시간 평균통증, 최악통증, 야간통증(1~13w) : 위약대비 유의한 개선(p<0.001)</u>

		비교 평가 (13주 급성치료 이후 41주)						.RMDQ-24: 위약대비 유의한 개선(p=0.009) - BPI통증 : 급성치료기(13w)완료시 대비 연장치료기(41w) 동안 통계적으로 유의한 통증 감소(p<0.001) - RMDQ-24, BPI간섭점수, CGI-S의 유의한 개선 - EQ5D, SF-36(8문항/10), WPAI(2문항/4) 개선
3	FLJ-M C - H MEO (캐나 다)	▶1차: 60mg qd의 만성요통환 자의 통증 중증도 감소(환자 일지)에 대한 둘록세틴 vs 위약의 유효성 비교 평가 (13주)	이중맹검, 무작위배 정, 위약대조, 평행군 시험기간: '06.11~'07 .11	▶만성요통진 단 받은 환자 ▶최소 6개월 동안 대부분 의 날에 통증 있는 환자 ▶ 환자일지 주별 통증 강도 점수 4점 이상 ▶≥18세	- 둘록세틴 20mg, 60mg, 120mg qd - 위약 qd	13w	<1차 유효성> - 60mg군 24시간 평균 통증점수(환자일지, 주별 평균)	- 1차 유효성: 두 투여군 간 통계적으로 유의한 차이 관찰되지 않음 . 사유: 위약진통반응 증가, 환자일지 낮은순응도(48.9%)
3	FLJ-M C - H M GC (캐나 다)	▶1차: 60mg qd의 만성요통환 자의 통증 중증도 감소(BPI) 에 대한 둘록세틴 vs 위약의 유효성 비교 평가 (13주)	이중맹검, 위약대조, 평행군 시험기간: '08.09~'09. 07	▶만성요통진 단 받은 환자 ▶최소 6개월 동안 대부분 의 날에 통증 있는 환자 ▶ 환자일지 주별 통증 강도 점수 4점 이상 ▶≥18세 ▶ 계획: 400명	- 둘록세틴 60mg qd - 위약 qd	13w	<1차 유효성> - 24시간 평균 통증점수(BPI) <주요2차 > -PGI-I평 가 -RMDQ-2 4	. 24시간 평균통증점수(BPI) : 위약군 대비 <u>유의하게 감소</u> (p<0.001, MMRM) . PGI-I : 위약대비 <u>유의한</u> <u>개선(p=0.011)</u>

3. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 1) ‘만성 근골격 통증(만성통증)’: 미국, 멕시코, 브라질, 아제르바이젠, 아르메니아 등 5개 국가
- 캐나다 : 만성하부요통, 무릎골관절염

4. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료