의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.10.02. 2015.10.08.	접수번호	20150168548(2015.10.2.) 20150175705(2015.10.8)
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜씨티씨바이오, 제이더블유중외제약(주)		
제 품 명		듀레신구강용해필름0.2mg(데스모프레신아세트산염), 데소닉스구강용해필름0.2밀리그램(데스모프레신아세트산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데스모프레신아세트산염		
제조/수입 품목		제조판매품목(자사제조)		
제형/함량		이 약 1매(84.66mg, 37 X 27mm, 70um) 중 데스모프레신아세트산염 0.20 밀리그램		
신청 사항	효능효과	일차성 야뇨증(5세이상), 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료(성인에 한함)		
	용법용량	일차성 야뇨증(5세이상) : 취침시 초산데스모프레신으로서 0.2mg을 경구투여한다. 효과가 충분하지 않을 경우 0.4mg까지 증량할 수 있다. 치료의 지속여부는 투여 3개월 후 적어도 1주일간 투여를 중지한 상태에서 결정한다. 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료(성인에 한함) : 취침시 초산데스모프레신 0.1mg을 경구투여한다. 일주일 후에도 효과가 충분하지 않을 경우 0.2mg으로 증량하고, 계속하여 효과가 충분하지 않으면 일주일 간격으로 증량하여 0.4mg까지 사용할 수 있다. 용량결정 후 4주이내에도 임상적인 효과가 없을 경우 투여를 중지한다. 이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고, 녹여서 물 없이 복용합니다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.01.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		

	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		▷ 8대 의약품집 국가에는 동성분의 정제, 설하정, 점비액이 허가되어 있으나, 구강용해필름제는 허가된 바 없음 (일본) 수이니정100mg (スイニー錠100mg), ㈜산와화학연구소 (2012.9.28.)	
허가부서		의약품심사조정과	**허가담당자** 유상아, 최승진, 최영주
심사부서		소화계약품과	**심사담당자** (안유) 안충열, 오우용, 김정미 (기시) 정재원, 김정미
GMP* 평가부서		해당없음	**GMP 담당자** *「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	데소닉스구강용해필름0.2밀리그램 (데스모프레신아세트산염)	제이더블유중외제약(주)	20150175705	2015.10.08.	2016.1.25.

* ㈜씨티씨바이오, '듀레신구강용해필름0.2mg(데스모프레신아세트산염)'의 자료 허여서 제출

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**

일차성 야뇨증(5세이상), 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료(성인에 한함)

○ **용법·용량**

일차성 야뇨증(5세이상) : 취침시 초산데스모프레신으로서 0.2mg을 경구투여한다. 효과가 충분하지 않을 경우 0.4mg까지 증량할 수 있다. 치료의 지속여부는 투여 3개월 후 적어도 1주일간 투여를 중지한 상태에서 결정한다. 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료(성인에 한함) : 취침시 초산데스모프레신 0.1mg을 경구투여한다. 일주일 후에도 효과가 충분하지 않을 경우 0.2mg으로 증량하고, 계속하여 효과가 충분하지 않으면 일주일 간격으로 증량하여 0.4mg까지 사용할 수 있다. 용량결정 후 4주이내에도 임상적인 효과가 없을 경우 투여를 중지한다. 이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고, 녹여서 물 없이 복용한다. 이 약은 구강붕해제제로서 녹은 후에는 입안에 머금지 않고, 바로 삼키도록 한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 다음 및 고령자에서는 저나트륨혈증, 수분 중독으로 인해 혼수 등을 일으킬 수 있으므로 이를 예방하기 위하여 갈증을 없앨 정도만 수분을 섭취하도록 주의한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약 및 이 약 성분에 과민증의 병력이 있는 환자 2) 습관성 및 심리적 번갈 다음증 환자(뇨량이 24시간동안 40mL/kg를 초과하는 경우) 3) 대상기능장애성 심부전 환자 4) 이뇨제를 복용중인 환자 5) 신성 요붕증 환자

6) 이 약은 야뇨증 치료시 정상혈압환자에만 투여한다.
7) 중등도 및 중증 신부전 환자 (크레아티닌 클리어런스 50ml/분 미만)
8) 항이뇨호르몬 분비과잉 증후군 (SIADH)
9) 저나트륨혈증으로 확진된 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 고혈압을 수반하는 순환기 질환, 중증의 동맥경화증, 관상동맥혈전증 환자(혈압을 상승시켜 증상을 악화시킬 수 있다)
2) 만성 신질환 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
4) 소아 및 고령자
5) 수분 및 전해질의 불균형을 초래할 질환 환자 및 뇌내압이 증가할 위험이 있는 환자
6) 낭성 섬유증과 같이 수분 및 전해질 불균형과 관련된 질환을 가진 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다)
7) 절박요실금, 기질적 원인으로 인한 배뇨빈도 혹은 야간뇨 증가 (예를 들어 양성 전립선 비대(BPH), 요로감염, 방광결석/종양), 조갈증 그리고 적절히 조절되지 않은 당뇨병 등이 있는 환자에 대하여는 그 원인질환을 치료하도록 한다.

4. 이상반응
1) 특히 다음과 고령자에서 혼수, 경련, 체중증가 등을 수반하는 중증의 수분중독 및 저나트륨혈증이 나타날 수 있다.
2) 야뇨증환자에서 보고된 부작용은 다음과 같다: 알러지반응, 저나트륨혈증, 감정적 장애, 두통, 복통, 구역, 알러지성 피부반응
3) 야간뇨 환자에 대한 임상시험에서 부작용을 보고한 환자의 35%는 용량 조절중에 부작용을 나타내었으며 보고된 부작용은 다음과 같다: 저나트륨혈증, 두통, 현기증, 말초부종, 빈뇨, 복통, 구역, 구갈 체중증가

5. 일반적주의
1) 부신피질 자극 부전의 경우 수분 독성을 피하기 위해 초회 투여 후 및 투여 중 주의한다.
2) 수분의 섭취는 이 약 투여 전 1시간에서 투여 후 8시간까지 제한되어야 한다. 단, 신기능 진단시 수분의 섭취는 이 약 투여 전 1시간에서 투여 후 12시간까지 최대 0.5L로 제한한다. 수분섭취를 제한하지 않으면 수분저류 그리고/혹은 저나트륨혈증이 나타날 수 있다. (두통, 구역/구토, 체중증가 그리고 심각한 경우 경련)
3) 임상시험에서 65세이상 환자에서 저나트륨혈증 발생률이 더 높게 나타났다.
그러므로, 고령 환자, 특히 수분 혹은 전해질 불균형을 초래할만한 질환을 가진 환자에게 치료를 시작하는 것은 권장되지 않는다. 고령환자, 저혈청나트륨 수치를 나타내는 환자 그리고 24시간 축적 배뇨량이 많은 환자(2.8-3L이상)에서 저나트륨혈증의 위험이 높다. 고령환자에서 치료가 고려되어야 한다면 치료시 직전 그리고 시작후 3일 혹은 용량 증가시 그리고 투약중 필요시에 혈청나트륨을 측정하여야 한다. 만일 수분저류 그리고/

혹은 저나트륨혈증의 증상(두통, 오심, 구토, 몸무게 무게증가 및 경련등)이 나타나면 환자가 완전히 회복될 때까지 투약을 중단하여야 한다. 치료를 다시 시작할때는 철저한 수분 섭취 제한이 필요하다.

4) 야간뇨 환자에게 야간다뇨를 진단하기 위해 치료 시작전 적어도 2일동안 배뇨횟수/배뇨량 기록지를 기록하여야 한다. 야간뇨 생성량이 기능적 방광용적을 초과하거나, 24시간 축적 뇨량의 1/3을 초과하면 야간다뇨로 간주된다.
5) 전신감염, 발열, 위장관염증과 같이 수분 혹은/그리고 전해질 불균형이 나타날만한 급성 간혈성 질환을 앓는 동안에는 투약을 중지하여야 한다.
6) 이 약은 운전이나 기계조작능력에 대해서는 아무런 영향이 없다.
7) 동일 성분의 설하정이 존재하므로 두 제제간의 복용방법을 서로 혼돈하지 않도록 명시된 용법용량을 숙지하도록 주의한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 수축작용은 항이뇨 작용에 비해 매우 낮으나 이 약 고용량을 다른 수축제와 병용투여시 환자를 충분히 관찰한다.
2) 이 약과 삼환계 항우울약, 염산이미프라민 병용에 의해 저나트륨혈증성 경련발작이 보고되었으므로 혈청 나트륨, 혈장삼투압 등을 모니터링한다.
3) 클로르프로마진, 카르바마제핀, 클로피브레이트, 클로프로파미드, 인도메타신, 프로스타글란딘 합성 효소 억제제는 항이뇨 작용을 증가시켜 수분저류의 위험성을 증가시킬 수 있다.
4) 글리벤크라미드와 병용투여시 항이뇨 작용은 감소될 수 있다.
5) 옥시토신과 병용투여시 항이뇨 작용 상승 및 자궁 혈액 공급의 약화를 일으킬 수 있다.
6) 비스테로이드성 소염진통제를 동시에 투약하는 경우 수분섭취제한과 혈청나트륨 모니터링을 포함하여 저나트륨혈증을 피하기 위한 주의가 필요하다.
7) 로페라마이드(loperamide) 병용 투여시 데스모프레신 혈장농도가 약 3배 상승하여 수분저류/저나트륨혈증의 위험성을 증가시킬 수 있다.
8) 디메티콘(dimeticone) 병용 투여시 데스모프레신 흡수 감소를 가져올 수 있다.
9) 이 약은 사람의 마이크로좀으로 수행한 in vitro시험에서 어떠한 상당한 간 대사도 겪지 않는 것으로 보이므로, 간 대사에 영향을 주는 약물과 상호작용이 없는 것 같다(in vivo 연구는 실시되지 않음)
10) 구강용해필름제에서는 식이영향이 연구된바 없으나, 동 성분 정제를 동시에, 혹은 투약 한시간반 이전에 27% 지방이 든 표준식사를 할 경우 데스모프레신 흡수율과 속도가 약 40% 감소되었다. 그러나 약물역학 (뇨생성 혹은 삼투압) 측면에서 큰 영향은 관측되지 않았다.
11) 음식물섭취는 약물의 흡수를 감소시키므로 항상 음식물섭취와 관련하여 동일 시간에 투약한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대하여는 드물게 자궁수축효과가 나타날 수 있으므로 주의한다.

2) 동물의 생식시험에서 태자에 대한 유해작용은 없었다. 임부의 요붕증 치료에서도 태아에 대한 유해작용은 보고되지 않았으나 사용경험이 충분치 않으므로 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
3) 이 약의 과량투여시(300㎍ 비강투여시) 많은 양이 유즙으로 이행되고 수유중 투여의 안전성이 확립되지 않았으므로 수유부에게 투여하는 경우 수유를 중단하는 것이 바람직하다.

8. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 수분체류와 저나트륨혈증의 위험성이 증가되어 두통, 냉감, 구기, 경련, 의식상실 등이 나타날 수 있다.
2) 처치 : 증상에 따라 투여횟수 또는 용량을 줄이고 수분을 제한한다. 이 약에 대해 특별한 해독제는 없으나 중증의 수분저류시 등장 또는 고장 식염수 주입한다. 수분저류가 심각할 경우(경련, 의식상실 등) 푸로세미드와 같은 이뇨제를 투여한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 특허(특허 관계5)에 따른 허가 부여

이 의약품은 등재의약품 '미니린정(데스모프레신아세트산염)'에 관한 특허번호 제0766455호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임

1. 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음
2. 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사실을 지체 없이 우리처에 통보할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 2의 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토(접수번호 : 20130100472)

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 7.새로운제형(정제→구강붕해필름), 제25조제2항제3호

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	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○	주9
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목은 기존 허가된 필름코팅정에서 물없이 복용할 수 있는 구강용해필름으로 제형을 변경한 제품으로 대조약인 미니린정0.2밀리그램과의 생물학적동등성시험 자료를 제출하였음
  - 생동성시험 자료(보완자료 포함)는 약동과에 검토의뢰 후 적합 회신 받음
  - 별도의 구강점막 시험자료 제출하여 입안에 짧은 기간 머금하는 동안에는 구강흡수가 관찰되지 않음을 확인
- 생동성시험에서 시험약은 물없이 복용하였기 때문에, 물없이 먹는 것이 용법용량에 반영되었음
  - 이에 따른 용법용량 문구 추가하여 신청함

    “이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고, 녹여서 물 없이 복용합니다.”
  - 상호작용 중 식이 영향 문구 시정

구분	기허가	시정(안)
사용상의 주의사항 중 일반적 주의 및 상호작용	10) 이 약과 동시에, 혹은 투약 한시간 반 이전에 27% 지방이 든 표준식사를 할 경우 데스모프레신 흡수율과 속도가 약 40% 감소되었다. 그러나 약물역학(뇨생성 혹은 삼투압) 측면에서 큰 영향은 관측되지 않았다.	10) 구강용해필름제에서는 식이영향이 연구된바 없으나, 동 성분 정제를 이 약과 동시에, 혹은 투약 한 시간반 이전에 27% 지방이 든 표준식사를 할 경우 데스모프레신 흡수율과 속도가 약 40% 감소되었다. 그러나 약물역학 (뇨생성 혹은 삼투압) 측면에서 큰 영향은 관측되지 않았다

- 본 필름제를 구강내에서 녹인후 바로 삼키지 않고 상당기간 머금었을 때, 설하를 통한 흡수가 이루어질 수 있으므로 용법용량 및 사용상의 주의사항에 해당사항을 반영한 문구 추가

  “ 이 약은 구강붕해제제로서 녹은 후에는 입안에 머금지 않고, 바로 삼키도록한다.”

  “7) 동일 성분의 설하정이 존재하므로 두 제제간의 복용방법을 서로 혼돈하지 않도록 명시된 용법용량을 숙지하도록 주의한다.”

[약어 및 정의]

- AVP: Arginine vasopressin, 항이뇨호르몬

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 듀레신구강용해필름20mg
- 합성 바소프레신 유사체로서 신장 수집관에서의 수분 재흡수를 촉진하여 뇨생성을 억제함
- 데스모프레신아스트산염은 야간다뇨 치료제로서 기존 정제 제형은 많은 양의 물과 함께 복용하여야 다시 이로 인해 소변이 생성되기 때문에, 물없이 복용할 수 있는 구강용해필름 제형을 개발함
- 국내외로 비액, 설하정, 정제, 산제 제형이 시판되고 있으며, 원개발사는 페링제약(생동 대조약 공고)
  - 구강용해필름 특성상 바로 혀위에 놓고 녹여서 물없이 복용할 수 있도록 복용의 편의성을 높인 제형임

1.2. 기원 및 개발경위

- 데스모프레신은 합성 바소프레신 유사체로서 야뇨증 치료제로서 페링사에서 최초로 개발되었고, 국내외에서 미니린(Minirin)이라는 상품명으로 판매되고 있음
- 국내에서는 1994년 비액, 주사액, 1995년 정제, 2006년 설하정 허가되었음
- 신청 품목은 구강용해필름제로서 기존 필름코팅제와는 새로운 제형에 해당하고, 국외 8개국에는 허가된 바 없는 제형임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 야뇨증의 약물치료는 일반적으로 데스모프레신 경구제형, 나잘스프레이 또는 이미프라민정제를 사용하며, 비약물치료요법으로 방광훈련 등이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 과량 복용 시 수분체류, 저나트륨혈증의 위험성이 증가될 수 있음. 따라서 이 약 복용 시 많은 양의 물을 복용하지 않는 것이 권장됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생동성시험계획서 승인
  - 2014.06.09 (20140093279) 승인
- 의약품제조품목허가신청(20140154265호, 2014.09.05 접수)- 보완 후 자진취하

※2013.6.14 동일 제품 건에 대해 IND 승인된바 있으나(20130064329, 20130064440호) 해당 건에 대한 결과보고서 중 구강흡수 여부 평가 시험에 대한 자료는 보완자료로서 제출

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

• 주성분 명칭(일반명) : 데스모프레신아세트산염

• 구조식, 분자식 : C48H68N14O14S2·xH2O (MW 1129.27 as anhydrous)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

• EP 'Desmopressin'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

• 해당없음.

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/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	Alu-foil 포장	- 장기보존 및 가속시험은 설정한 기준 내 적합함 - 매트릭스 디자인으로 0.2mg과 0.1mg를 동시 진행함.
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

• 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

- 주성분의 분량이 다른 두 가지(0.1mg, 0.2mg)제제로 매트릭스 디자인 수행. 제출된 안정성 시험자료를

근거로 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 생동성시험보고서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 생물학적동등성시험자료 제출

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 대조약(미니린정0.2밀리그램)과의 생물학적동등성결과보고서를 제출(약효동등성과 검토)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 데스모프레신 0.2mg 필름제형을 1분간 혀에서 녹인 후 뱉어냈을 때, 모든 피험자에서 정량한계 이하로 검출되어, 구강 흡수는 관찰되지 않음(개별 크로마토그램 확인)

- 신청품목과 대조약간의 생동성시험결과는 다음 표와 같다.

평가 파라메타	AUC (pg·hr/mL)		Cmax (pg/mL)		Tmax (hr)	
평균치 (제출)	대조약	168.00±97.37	대조약	55.36±36.57	대조약	0.98±0.41
	시험약	178.24±108.67	시험약	59.69±51.65	시험약	1.16±0.54
90% 신뢰구간(제출) (0.8≤δ≤1.25)	0.933≤δ≤1.146		0.873≤δ≤1.130		-	

- 제출된 생동성시험자료에 따르면, 1차 평가변수인 AUC_t 및 C_{max} 모두 대조약과 시험약 동등범위 내를 만족(약동과 검토)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 40명 중 6건이 발생, 모두 약물과 인과관계 가능성이 적거나 관련 없음으로 판단하였으며 대부분 자연 회복됨
  - 간수치 상승(AST 중등도 상승, ALT 경도 상승) - 시험 중도 탈락
  - 발목 골절(휴약기 동안의 운동 중 발생)
  - ALT 경도 상승
  - CRP 경도 상승 3건

- 검토의견: 발생한 이상반응 모두 경증이었으며, 중대한 이상반응 없었음.
  - 대조약 투약 후 다음 교차시기 소집 시 보고된 건은 4건
  - 시험약 투약 후 다음 교차시기 소집 시 보고된 건은 2건

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 시험약과 대조약간 동등성을 입증하기 위해 제출한 생동성시험보고서의 타당성여부 검토가 선행되어야 함. 약동과 검토결과 검토결과 동등함을 입증한 것으로 회신받음
- 대조약 및 시험약간 모두 내약성은 양호한 것으로 판단됨
- 별도의 구강점막시험자료를 제출하였으며, 구강내흡수는 관찰되지 않았음
- 예상치 못한 이상반응은 보고되지 않았으며, 이상반응은 대조약 투여 후 4건 관찰되었고, 시험약 투여 후 2건 관찰되었음. 모든 이상반응은 약물과 관련이 없는 것으로 판단되며, 모두 회복되었음