

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.01.09.	접수번호	20140231839
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	현대약품(주)		
제품명	디클렉틴장용정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	독실아민숙신산염 피리독신염산염		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	이 약 1정(169.46mg) 중 독실아민숙신산염 10.0 밀리그램 피리독신염산염 10.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	임산부의 입덧치료	
	용법용량	<p>초기에는, Dicletin 서방정을 취침시 2정 복용한다. (1일차). 만일 이 용량으로 다음날 증상이 적절하게 조절이 될 경우, 취침시 2정을 계속 복용한다. 그러나, 만일 2일째 증상이 지속될 경우, 취침시 2정을 상용량으로 하되, 3일째에는 3정을 복용한다. (아침에 1정, 취침시 2정). 3정 복용으로 4일째, 증상이 적절하게 조절이 될 경우, 계속해서 매일 3정씩 복용한다. 그렇지 않을 경우, 4일째, 4정을 복용한다. (아침에 1정, 점심에 1정, 취침시 2정).</p> <p>최고권장용량은 4정이다. (아침에 1정, 점심에 1정, 취침시 2정)</p> <p>물과 함께 공복에 복용한다. 정제를 통째로 삼키지 않는다. 부숴 먹거나 씹어먹거나, 쪼개어 먹지 않는다.</p> <p>필요에 의해 복용 하지 말고 처방을 받아서 복용한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.11.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	

	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 미국: Diclegis delayed-release tablet, Duchesnay Inc. 2013.04.08. 허가 - 캐나다: Diclectin tablet(delayed-release) Duchesnay Inc. 1983.12.31. 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	조철호, 김영주, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 오우용, 김정미 (기시) 정재원, - , 김정미
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	(검토) 황혜령, 박공수, 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

보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절

○ 용법·용량

이 약은 물과 함께 공복에 복용한다.
이 약은 통째로 삼켜야 한다.
이 약은 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안된다.

성인 :

초회용량으로 1일 1회 2정을 취침 전에 복용한다 (첫째날). 다음날 증상이 적절하게 조절되는 경우 1일 1회 2정을 취침전에 계속 복용한다. 그러나 둘째 날 오후까지 증상이 지속되는 경우 둘째 날 취침 전에 2정을 복용하고, 셋째 날 3정을 복용한다(아침에 1정, 취침 전에 2정). 증상이 적절하게 조절되는 경우 1일 3정을 계속 복용한다. 증상이 적절하게 조절되지 않는 경우 넷째 날 1일 4정을 복용한다(아침에 1정, 오후 중반에 1정, 취침 전에 2정).

1일 최대권장용량은 4정이다(아침에 1정, 오후 중반에 1정, 취침 전에 2정).

의사의 지시에 따라 복용한다. 임신이 진행됨에 따라 이 약의 지속적인 필요성에 대하여 평가되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 다른 에탄올아민 유도체의 항히스타민제에 과민반응이 있는 환자
- 2) 천식발작 위험이 있는 환자
- 3) 협각 녹내장 환자
- 4) 협착성 소화성 궤양 (stenosing peptic ulcer) 환자
- 5) 유문십이지장 폐쇄 (pyloroduodenal obstruction) 환자

6) 방광경부폐쇄 환자

7) 모노아민산화효소(MAO) 억제제 (가역적, 비선택적 MAO 억제제인 리네졸리드 및 염화 메틸티오니늄(메틸렌블루) 포함)를 투여받는 환자 (중추신경계 부작용을 악화시키고 연장시킨다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 임신 오조(hyperemesis gravidarum) 환자 (이 약은 임신 오조에 대해 연구된 바 없다.)
- 2) 알코올 또는 수면진정제 및 신경안정제 같은 다른 중추신경억제제를 투여받는 환자 (4. 일반적 주의 참조)
- 3) 간장애 환자 (연구된 바 없다.)
- 4) 신장애 환자 (연구된 바 없다.)

3. 이상반응

1) 임상시험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상약물반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.

구역 및 구토가 있는 약 261명의 임부들을 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 다기관시험에서 이 약의 안전성 및 유효성을 위약과 비교하였다. 등록시점에서 환자들의 재태연령은 7-14주였고, 평균 재태연령은 9.3주였다. 이 약 투여군 중 5% 이상에서 보고되었고, 위약 투여군 보다 더 빈번하게 이상약물반응은 아래 표1과 같다.

표 1. 15일 위약대조임상시험에서 5%이상 이상약물반응이 보고된 시험대상자 수(비율)

	이 약 (N=133)	위약 (N=128)
졸림	19 (14.3%)	15 (11.7%)

2) 시판후 조사

이 약의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응들이 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

심장계 : 호흡곤란, 두근거림, 빈맥

이비인후관계 : 어지럼증

안과계 : 시야흐림, 시각장애

소화기계 : 복부팽만, 복통, 변비, 설사

전신 및 투여 부위 이상 : 가슴불편함, 피로, 과민성, 권태

면역계 : 과민증

신경계 : 어지러움, 두통, 편두통, 감각이상, 정신운동과다활동

정신계 : 불안, 지남력장애, 불면증, 악몽

비뇨생식기계 : 배뇨곤란, 요저류

피부 및 피하조직계 : 다한증, 가려움증, 발진, 반점구진발진

- 3) 이 약과 알코올 등의 중추신경억제제를 함께 복용한 경우, 낙상이나 다른 사고들이 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 항히스타민제인 독실라민호박산염은 항콜린작용으로 인해 졸음을 유발시킬 수 있다. 의료진의 지시 없이 운전이나 중장비 조작과 같은 정신적으로 완전한 주의를 요하는 활동은 피해야 한다.
- 2) 알코올 등의 중추신경억제제를 복용하는 여성에게 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 병용투여하는 경우, 낙상이나 사고를 일으키는 심각한 졸음을 유발시킬 수 있다.
- 3) 음식물과 함께 복용시 이 약의 흡수가 감소되거나 작용이 지연될 수 있다. 이 약은 물과 함께 공복에 복용한다.

5. 상호작용

- 1) 항히스타민제의 항콜린작용이 증가되거나 연장될 수 있으므로 모노아민산화효소(MAO) 억제제를 투여 받는 여성에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 2) 알코올 또는 수면진정제 및 신경안정제 같은 중추신경억제제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 3) 독실라민을 다른 항무스카린 약물과 함께 투여시 항무스카린 부작용 위험이 증가될 수 있다.
- 4) 피리독신이 말초에서 레보도파의 탈탄산반응을 증가시켜 레보도파의 유효성을 감소시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

랫트와 원숭이에서 독실아민숙신산염과 피리독신염산염의 배·태자 발생시험을 수행하였다. 임신한 랫트에서 기관형성기(수태 6-15일) 동안 독실아민숙신산염과 피리독신염산염을 1일 1회 투여한 결과 체표면적 기준으로 임상용량보다 60-100배 높은 용량에서 태자 흡수, 태자 체중 감소, 골화 지연과 함께 골격계 변형 발생율이 증가되었다.

임신한 사이노몰거스 원숭이에서 기관형성기(수태 22-50일) 동안 독실아민숙신산염과 피리독신염산염을 1일 1회 투여하였다. 체표면적 기준으로 임상용량보다 3.2배 높은 용량까지 출산 후 기형이 나타나지 않았고, 배아, 태아 또는 모체 독성의 증거가 없었다. 임신한 사이노몰거스 및 리서스 원숭이와 개코 원숭이에 대한 유사한 설계의 시험에서 심실중격결손증

이 조산(수태 100일) 태자에서 나타났다. 연구에서 사용한 용량은 체표면적 기준으로 임상 용량보다 0.5-20배 높은 용량이었으며, 심실중격결손증의 발생율과 약물의 용량과의 인과관계는 없었다. 조산되지 않은 태자에서 심실중격결손증은 보고되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이의 수태 22-41일에 4일간 독실아민숙신산염 및 피리독신염산염을 병용투여시 수태 100일시점에 심실중격결손증이 보고되지 않았다.

2) 수유부

이 약을 복용하는 동안 수유를 중단한다.

독실아민숙신산염의 분자량이 작아 모유를 통해 배출될 것으로 예상된다. 모유를 통해 독실아민숙신산염에 노출되었을 것으로 예상되는 유아에서 흥분, 과민성 및 진정이 보고되었다. 특히 무호흡 또는 다른 호흡기 질환을 가진 유아는 이 약의 진정효과에 영향을 받기 쉬우므로 무호흡이나 호흡기 질환이 악화될 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대하여 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

어린이에서 독실아민 과량투여로 인한 사망이 보고되었다. 과량투여시 혼수, 대발작 및 심폐정지가 나타날 수 있다. 어린이는 심폐 정지에 고위험군이다. 어린이에서 독성 용량은 1.8mg/kg 이상으로 보고되었다. 독실아민숙신산염 1,000mg을 복용한지 18시간 후에 3세 어린이가 사망하였다. 그러나 복용한 독실아민 양, 독실아민 혈중 농도 및 종합적 임상증상 간 상관관계는 없었다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약은 장용정으로 중독의 증상 및 징후가 즉시 뚜렷하게 나타나지 않을 수도 있다. 과량 투여시 안절부절증, 구강건조, 동공확장, 졸음, 어지럼증, 정신착란, 빈맥 등의 증상 및 징후가 나타날 수 있다. 독실아민은 독성 용량에서 발작, 횡문근융해, 급성신부전증, 사망 등의 항콜린작용을 보인다.
- 2) 과량투여시의 처치가 필요한 경우 위세척이나 약용탄, 강제정 및 대증요법으로 처치한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 병에 있는 건조제를 제거하지 않는다.
- 3) 차광하여 15~30℃에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

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)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II.자료제출의약품 2. 새로운 효능 군, 3. 유효성분의 새로운 조성 (복합제)

제출자료	자료번호																												비고						
	2								3							4					5			6		7	8								
	가				나				가		나					가			나																
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	바	1)	2)	3)	가	나	다	가	나		
2.제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	△	△	△	△	△	○	x	○	○	
3.제출범위	○	*	*	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	-	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

면제여부 : - 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 동규정 제4조 제4항의 의약품집에 수제된 품목으로 4, 5의 자료 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목은 독실아민숙신산염(항히스타민제)과 피리독신염산염(비타민B6유사제)의 복합제로서 보존 적 치료*에 효과가 없는 임부에 대한 구역 및 구토 치료에 대하여 개발함
- 안정성에 관한 자료(적합)
- 독성 및 약리작용에 관한 자료 : 의약품등의 품목허가신고심사 규정 제28조제2항에 따라 개발국(캐나다)이외의 사용국(미국)이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집(미국)에 수제된 품목이므로 동규정 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음
- 임상시험성적에 관한 자료 :
 - 신청품목은 새로운 적응증(임부의 구역 및 구토)에 대하여 개발하는 복합제로서 제출 8-way 임상시험에서 개개 주성분 대비 병용투여시 유의성 있는 경향을 보였고, 미국 산부인과 교수협회

등에서 임부의 구역 및 구토(NVP) 치료를 위한 1차 치료제로서 독실라민 10mg과 피리독신 10mg의 병용투여를 권고하고 있으므로 두 주성분 배합의 타당성 인정됨.

- 임신 초기의 임부를 대상으로 한 이 약의 위약대조 제3상 임상시험결과 시험약이 통계학적으로 유의한 개선을 보였음. 중대한이상반응은 모두 약물과의 인과관계 없는 것으로 판정됨
- 정기안전성보고자료 및 다른 시판후 임상시험 등을 근거로 이 약이 임부 및 태아에 미치는 부정적인 영향에 대한 증거가 확인되지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 디클렉틴장용정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 최토제, 진토제 (235)
- Pyridoxine Hydrochloride 10mg과 Doxylamine Succinate 10mg의 복합제
- 보존적 치료에 효과가 없는 환자의 임신 중 오심 및 구토의 치료에 사용

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 독실아민숙신산염(항히스타민제)과 피리독신염산염(비타민B6유사체)의 복합제로서 보존적 치료*에 효과가 없는 임부에 대한 항오심 및 항구토 작용에 대하여 개발됨.

*보존적 치료 : 식이 및 생활습관(lifestyle) 개선등

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 :

- 캐나다 : Diclectin tablet(delayed-release) 1983.12.31 허가
- 미국 : Diclegis delayed-release tablet, Duchesnay Inc. 2013.04.08 허가

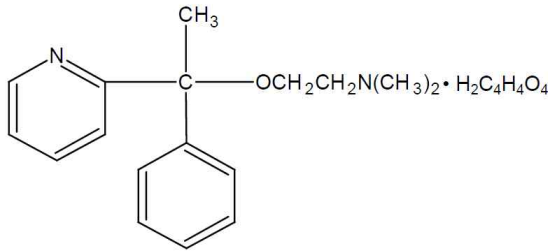
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

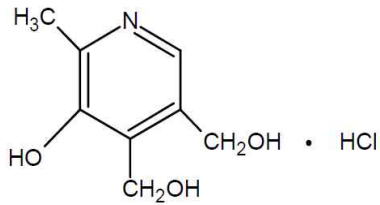
1. 독실라민숙신산염(Doxylamine succinate)

- Ethanamine, N,N-dimethyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]-, butanedioate (1:1)
2-[α-[2-(dimethylamino)ethoxy]-α-methylbenzyl] pyridine succinate (1:1)
- C₁₇H₂₂N₂O₄ (M.W. 388.46)



2. 피리독신 염산염(Pyridoxine hydrochloride)

- 5-hydroxy-6-methyl-3,4-pyridine dimethanol hydrochloride
- C₈H₁₁NO₃ · HCl (M.W. 205.64)



2.1.2. 원료의약품 시험항목

- 독실라민숙신산염 : USP
- 피리독신 염산염 : USP

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약 · 시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 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	HPDE병, PP캡	- 장기보존 결과 설정 기준 내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 안정성시험결과(장기보존 18개월)을 근거로 신청 저장방법(기밀용기, 실온(15~30℃)보관) 및 사용기간(제조일로부터 18개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가신고심사 규정 제28조제2항에 따라 개발국(캐나다)이외의 사용국(미국)이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집(미국)에 수재된 품목이므로 동규정 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가신고심사 규정 제28조제2항에 따라 개발국(캐나다)이외의 사용국(미국)이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집(미국)에 수재된 품목이므로 동규정 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 4건, 3상 1건
 - 생물약제학시험 3건(식이영향평가 2건 포함)
 - 임상약리시험 1건
 - 제3상 임상시험 1건

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
생물약제학시험							
건강한 성인 여성에서 Diclectin과 Doxylamine Succinate 10mg/10mL 및 Pyridoxine Hydrochloride 10mg/10mL 내용액제를 공복 상태에서 2X10mg-10mg 정제 또는 1X20mL+1X20mL 내용액제로 투여하는 무작위배정, 2-way, 교차, 상대적 생체이용률							

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
시험(2003) [02163]							
1상	·무작위배정, 2군2기 교차시험 ·건강한 성인 여성 22명 ·Diclectin 2정 또는 Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 20mL X10mg/10mL내 용액제 ·단회투여, 휴약기 28일					<약동학> -단회투여시 AUC, Cmax <안전성> ·두군 간 약물이상반응의 발생여부/빈도 평가시 의미있는 차이 없었음 ※ 검토의견 ·안전성에 관한 참고자료로 활용함	
건강한 성인 여성에서 Diclectin을 공복 상태 및 식후에 2X10mg-10mg 정제로 투여하는 무작위배정, 2-way, 교차, 상대적 생체이용률 시험(2003년) [02191]							
1상	·무작위배정, 2군2기 교차시험 ·건강한 성인여성 ·공복 또는 식후 Diclectin 2정					Food effect 평가 ※ 검토의견 ·안전성에 관한 참고자료로 활용됨	
건강한 성인 여성에서 공복 상태 및 식후에 Doxylamine-Pyridoxine 10mg- 10mg(Diclectin) 2 X 10mg-10mg을 투여하는 무작위배정, 공개, 2-way, 교차, 상대적 생체이용률 시험 [70294]							
1상	·무작위배정, 공개, 2군2기 교차시험 ·건강한 성인 여성 42명(19-45) ·공복 또는 고지방 식후 Diclectin 2정 ·휴약기 27일※ 시판될 제제 사용					Food effect 평가 <약동학> ·독실라민 PK - 최고혈중 농도 더 낮아졌지만, 체내노출도에 영향 없음 ·피리독신 PK - 최고혈중농도 및 체내노출도 유의하게 감소 <안전성> · 두 군간 이상반응 발생건수 또는 양상에 의미있는 차이 관찰되지 않았음	

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
임상약리시험								
건강한 비임신 여성 피험자에서 Diclectin® 단회 및 다회 투여의 안전성 및 약동학 시험 [70381]								
1상	·단일기관, 공개 ·비임신 여성 자원자 18명 ·시험약 단회/반복 투여 ·D1~D2 22시 Diclectin 2정 ·D3~D18 9시, 16시 공복(식후 최소 2시간) Diclectin 1정, 22시 Diclectin 2정 ·16일 연속복용(3~18일차) ※ 시판될 제제 사용						<약동학> -단회투여시 AUC, Cmax -반복투여시 AUC, Cmax <안전성>	<약동학> ·독실라민 PK -다회투여후 단회투여와 비교시 Cmax, AUC0-24 증가, Tmax는 영향 받지 않음 -다회투여후 축적됨 -9일차에 항정상태 도달 ·피리독신 PK -반복투여시 피리독신과 그 대사체(pyridoxamin) Cmax 유의한 차이 보이지 않았으나, 피리독신 대사체 Cmax증가 -반복투여시 미미하게 축적됨

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/ 저널 명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
유효성·안전성								
임신중 오심과 구토에 대한 Diclectin®의 유효성을 조사하는 이중맹검, 다기관, 무작위, 위약대조 시험[DIC-301]								
3상		·이중맹검, 무작위, 다기관, 위약대조, 평행군 ·보존적치료에 반응하지 않는 NVP를 동반한 임부 ·위약 또는 Diclectin 투여 : - 14일 복용 ※ 시판될 제제 사용					<1차> PUQE 점수 변화량	<1차평가변수> ·D15(±1), PUQE점수 변화량 *PUQE, Pregnancy Unique Quantification of Emsis) - 시험약 투여시 위약 대비 PUQE 평균 점수가 통계학적 으로 유의하게 더 많이 감소(증상개선) <안전성> ·이상반응 시험약 74명(55.6%), 위약 66명(51.6%)에서 최소 1건 이상 보고. 대체로 경증. ·약물이상반응이고 중증인 이상반응 피로, 피로/탈진, 두통 ·약물이상반응 시험약 40명(30.1%), 위약 32명(25.0%), 군 간 통계학적으로 유의한 차이 없음

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[DIC-301] :

- 보존적 치료에 반응하지 않고, NVP를 동반한 임부를 대상으로 시험약 및 위약을 유효성 및 안전성 평가한 임상시험 결과 시험약이 통계학적으로 유의한 개선을 보였음.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[DIC-301] :

- 임상시험에 참여한 261명 중 시험약 및 대조약을 투여하고, 최소 1건 이상의 이상반응 경험한 환자는 각각 74명(55.6%), 66명(51.6%)였음. 시험약을 투여한 군에서 5%이상의 빈도로 보고된 이상반응은 피로(6.8%), 요통(5.3%), 어지럼증(6.0%), 두통(12.8%), 졸음증 (14.3%)이었음. 약물이상반응은 시험약 40명(30.1%), 위약 32명(25.0%)에서 보고되었으며, 군간 통계학적으로 유의한 차이 없었음.
- hyperemesis Gravidarum 두군 모두 보고되지 않음
- 정기안전성보고자료 및 다른 시판후 임상시험 등을 근거로 이 약이 임부 및 태아에 미치는 부정적인 영향에 대한 증거가 확인되지 않았음

6.5. 가교자료

- 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 각 단일제 및 병용투여의 8-way 임상시험을 통하여 임부의 구역 및 구토를 위하여 독실라민과 피리독신의 각 단일제 대비 병용투여시 유의한 개선을 보였고, 미국 산부인과 교수협회 등에서 임부의 구역 및 구토(NVP) 치료를 위한 1차 치료제로서 독실라민 10mg과 피리독신 10mg의 병용투여를 권고하고 있으므로 두 주성분 배합의 타당성 인정됨.
- 구역 및 구토가 높게 나타나는 임신 초기의 임부를 대상으로 한 위약대조, 15일간 투여한 제3상 임상시험에서 임신 중 구역 및 구토 치료에 대하여 위약 대비 통계학적으로 유의한 개선을 보였고, 이 차평가변수로서 삶의 질에 대한 전반적인 평가에서도 위약 대비 더 나은 개선을 보였음. 아울러, 15일간 임상시험 종료후 이 약의 지속적인 사용을 원하는 경우가 위약군에 비해 더 높은 경향을 보였음.
- 아울러, 통제된 제3상 임상시험등 임상시험성적에 관한 자료, 정기안전성보고자료 및 다른 시판후 임상시험 등을 근거로 이 약이 임부 및 태아에 미치는 부정적인 영향에 대한 증거가 확인되지 않았음. 따라서, 보존적인 요법으로 조절되지 않는 임부의 구역 및 구토 조절에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 예측됨