

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 월 일

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장
조일영	임화경	손수정

① 회 사 명	씨제이제일제당(주)	② 문서번호	20130021244 (2013.01.31) 20130037130 (2013.02.28)	
③ 제 품 명	사일레노정3밀리그램 사일레노정6밀리그램 (독세핀염산염)	④ 구분	112(최면진정제), 전문, 제조 (소분제조)	
⑤ 원료약품분량 (주성분)	사일레노정3밀리그램 : 150 g 중			
	배합 목적	원료명	규 격	분 량
	주성분	독세핀염산염	USP	3.39mg
	독세핀으로서 3.0mg			
	사일레노정6밀리그램 : 150 g 중			
	배합 목적	원료명	규 격	분 량
	주성분	독세핀염산염	USP	6.78mg
	독세핀으로서 6.0mg			
⑥ 성 상	3mg정: 파란색의 타원형 정제 6mg정: 초록색의 타원형 정제			
⑦ 신청효능·효과	수면유지가 어려운 불면증의 치료			
⑧ 신청용법·용량	<p>성인 :</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 6mg이다. 의사의 처방에 따라 1일 1회 3mg이 적절할 수 있다.</p> <p>65세 이상의 고령자 :</p> <p>이 약의 초회 권장용량은 1일 1회 3mg이다. 의사의 처방에 따라 1일 최대 6mg까지 투여할 수 있다.</p> <p>이 약은 취침 전 30분 이내에 투여해야 한다. 다음날에 미치는 영향을 최소화하기 위해 식사 후 3시간 이내에는 투여하지 않아야 한다.</p> <p>이 약은 1일 최대 6mg을 초과해서 투여하면 안된다.</p>			

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> ● 불면증: 수면 개시 및 수면 유지의 장애 또는 수면의 질 저하로 인해 낮 시간에 불편을 야기하거나 일상 기능에 장애가 되는 비회복성 수면으로 정의 ● 현재 이용 가능한 치료법: 1980년대에 테마제팜, 트리아졸람 등이 포함된 <u>벤조디아제핀계</u> 약물들이 사용되었고 이후, 졸피뎀과 같은 비벤조디아제핀계인 <u>GABA 작용 약물</u>이 사용되어 왔다. 비벤조디아제핀계 약물들은 벤조디아제핀과 구조적으로 다름에도 불구하고 벤조디아제핀 수용체에 결합하여 GABA 신경전달을 가능하게 하고 벤조디아제핀 계열 약물들과 유사한 약리학적 프로파일을 보인다. 따라서 GABA 작용 약물들도 남용의 위험, 다음날까지의 약효 잔류, 반동성 불면증, 기억감소, 정신운동 장애 등과 같은 이전 벤조디아제핀 계열 약물들이 가지는 한계점을 동일하게 가지고 있다. 이에 따라, 남용에 대한 잠재적 위험이 없고 불면증에 효과가 입증된 안전하고 내약성이 좋은 불면증 치료제의 필요성은 여전히 해결되지 않고 있다.
⑪ 약리작용기전	Tricyclic antidepressant, 히스타민 H ₁ 길항제
⑫ 국내외 사용현황	<p>* 국외 -미국 : 허가일 2010.3.17.</p> <p>※독세핀염산염 함유제품 국내 허가 현황 -시네칸캡셀 10mg, 25mg: 한국화이자제약(주), 1970.05.15 허가, 2007.11.15 취하 -독세덤크림: (주)한국바이오메딕스, 2003.08.11 허가, 2010.11.05 취소</p> <p>※독세핀염산염 함유제품 국외 허가현황 -Cinepin Capsules 25mg, 50mg : Marlborough Pharmaceuticals Ltd, 2006.09. 허가</p>
⑬ 관련조항	<p>*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.01.16) -제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 검토의견 2. 안전성유효성검토요약서</p>	

붙임 1. 검토의견 [씨제이제일제당(주), 사일레노정3밀리그램, 6밀리그램]

<시정사항>

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

효능효과

수면유지가 어려운 불면증의 단기 치료

용법용량

성인 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 6mg이며, 환자의 경우 의사의 처방에 따라 1일 1회 3mg 이 적절할 수 있다.

65세 이상의 고령자 : 이 약의 권장 초회 투여용량은 1일 1회 3mg이다. 의사의 처방에 따라 1일 최대 6mg까지 투여할 수 있다.

이 약은 1일 최대 6mg을 초과해서 투여하면 안 된다.

이 약은 취침 전 30분 이내에 복용해야 하며 다음날에 미치는 영향을 최소화하기 위해 식사 후 3시간 이내에는 복용하지 않아야 한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약이나 이 약의 성분, 또는 다른 디벤옥세핀계 약물(dibenoxepines)에 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) MAO 억제제를 투여 중이거나 2주 이내 투여받은 환자
MAO 억제제와 병용투여한 후 중대한 유해사례 및 사망까지도 보고된 바 있다. MAO 억제제를 투여 중이거나 2주 이내 투여받은 환자에게 이 약을 투여하면 안 된다. 특정 MAO 억제제의 투여용량 및 투여기간에 따라 허용 가능한 MAO 억제제 투여시간은 달라질 수 있다.
- 3) 치료되지 않은 협전방각 녹내장 또는 중증의 뇨저류 환자

2. 경고

1) 동반질환의 평가

수면장애는 신체적 및/또는 정신과 질환을 나타내는 증상일 수 있으므로 환자의 상태를 면밀히 평가한 후에만 불면증의 증상적 치료를 시작할 수 있다. 7~10일간 치료한 후 불면증 치료에 실패한 경우는 원발 정신과 질환 및/또는 내과 질환이 있음을 의미할 수 있다. 불면증의 악화, 새로운 인지기능 또는 행동 이상은 또다른 정신과적 또는 신체적 질환의 결과일 수 있다. 이러한 결과들은 수면제로 치료하는 동안 나타났었다.

2) 비정상적인 사고 및 행동 변화

수면제 투여 시, 수면운전(수면제 투여 후 완전히 깨지 않은 상태에서 운전하며 환자는 이를 기억하지 못함)과 같은 복합적 행동이 보고된 바 있다. 이러한 사례는 수면제를 투여받던 사람 뿐만 아니라 수면제를 처음 복용한 사람에서도 나타날 수 있다. 수면제를 치료용량으로 단독투여 시에도 수면운전과 같은 행동이 나타날 수 있지만, 알콜이나 다른 중추신경억제제와 수면제를 함께 투여하는 경우는 수면제를 최고 권장용량을 초과하여 투여하는 경우와 같이 이러한 행동이 나타날 위험이 증가할 수 있다. 환자 및 사회에 미치는 위험으로 인해 수면운전이 보고된 환자에게는 이 약의 투여를 중단할 것이 심각하게 고려되어야 한다. 수면제 투여 후 완전히 깨어나지 않은 환자에서 다른 복합적 행동들(예, 음식준비, 음식먹기, 전화하기, 성관계)이 보고된 바 있다. 수면운전과 같이 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못한다. 기억상실증, 흥분 및 다른 신경정신과적 증상들이 예측할 수 없게 나타날 수 있다.

3) 자살 위험 및 우울증의 악화

우울증 환자에서 자살생각 및 자살행동을 포함하는 우울증 악화가 수면제의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 바 있다.

이 약의 주성분인 독세핀은 이 약의 용량보다 10~100배 높은 용량에서 항우울제로 사용된다. 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환의 단기간 임상시험 결과 소아, 청소년, 및 성인에서 위약과 비교했을 때 항우울제가 자살생각 및 자살행동(성향)의 위험도를 증가시켰다. 이 약이 저용량을 투여한다 하더라도 이러한 위험을 제외시킬 수 없다.

위에서 언급된 이상행동들의 특정한 사례가 약물로 인한 것인지, 즉흥적인 것인지, 또는 다른 정신과적 또는 신체적 질환에 의한 것인지 결정될 수 있는 경우는 거의 없다. 그렇지만 어떤 새로운 행동 징후 또는 증상이 발현될 경우에는 즉각적이고 주의깊은 평가가 필요하다.

4) 중추신경제 억제 효과

이 약의 투여 후 환자는 잠잘 준비를 위해 필요한 활동을 제한해야 한다. 이 약을 투여한 후 밤시간에 자동차 또는 무거운 기계의 조작과 같은 위험한 활동들을 피해야 하고 이 약을 투여한 후 낮시간에도 이러한 활동 수행 시 나타날 수 있는 잠재적인 장애에 대해 주의를 기울여야 한다.

이 약을 투여했을 때 알코올, 항히스타민제 및 다른 중추신경 억제제의 진정효과가 상승할 수 있으므로, 이 약과 알코올을 함께 섭취하면 안 되고 항히스타민제 또는 다른 중추신경 억제제와 이 약을 병용할 경우 나타날 수 있는 상가 효과에 대해 주의해야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험

시판전 수행된 12건의 임상시험에서 1,017명(580명의 불면증 환자, 437명의 건강인)이 이 약에 노출되었으며, 이 중 863명(580명의 불면증 환자, 283명의 건강인)이 3개월까지 무작위배정, 위약대조 임상시험에 참여하여 이 약 1mg, 3mg, 6mg를 투여받았다.

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 수행되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 관찰되는 발생률을 실제에 반영할 수 없다. 그러나 연구된 집단에서의 이상반응 발생률에 대한 약물 및 비약물 인자들의 상대적 영향을 평가하기 위한 기초자료로 이 약의 임상시험 결과를 제공하고자 한다.

투여중단과 관련한 이상반응

임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 이 약 1mg, 3mg, 및 6mg 투여군에서 각각 0.4%, 1.0%, 및 0.7%였고, 위약투여군은 0.6%였다. 투여 중단과 관련한 이상반응 중 5% 이상의 비율로 나타나는 이상반응은 없었다.

임상시험에서 2% 이상 관찰된 이상반응

만성 불면증 환자(성인 221명, 고령자 494명)에서 실시한 3건의 위약대조, 장기간(28~85일) 임상시험에서 관찰된 이 약 투여관련 이상반응은 [표 1]과 같다.

위약군 및 이 약 투여군에서 투여 관련 가장 흔한 이상반응은 졸림 및 진정이었다.

표 1. 장기간 위약대조 임상시험에서 보고된 이 약 투여 관련 이상반응

이상반응	위약군 (278명)	이 약 3 mg군 (157명)	이 약 6 mg군 (203명)
신경계			
졸림, 진정	4	6	9
감염			
상기도감염/코인두염	2	4	2
위창자염	0	2	0
위장관계			
구역	1	2	2
혈관계			
고혈압	0	3	< 1
* 이 약 투여군에서 2% 이상의 비율로 위약보다 빈번히 관찰되는 이상반응			

2) 수면유도약물의 안전성 관련 임상시험

성인 및 고령자에 대한 5건의 무작위배정, 위약대조 임상시험에서 이 약을 밤에 투여하고 깨어난 후 1시간 이내에 다음날의 정신운동성 기능에 대해 DSST(digit-symbol substitution test), SCT(symbol copying test), 졸림에 대한 VAS(visual analog scale)을 이용하여 평가하였다.

일시적인 불면을 겪고 있는 건강한 성인 565명에 대한 하루밤 동안의 양측 눈가림 임상시험에서 이 약 6mg 투여군의 SCT와 VAS 평가에서 약간의 부정적인 변화가 나타났다.

만성 불면증 성인 환자 221명에 대한 35일 간의 양측 눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험에서 이 약 6mg 투여군의 DSST와 SCT 평가에서 약간 감소하였다.

만성 불면증 고령 환자 240명에 대한 3개월 간의 양측 눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험에서 이 약 1mg과 3mg 투여군의 DSST와 SCT, VAS 평가 결과가 위약 투여군과 비슷하였다.

3) 시판전 임상시험에서 관찰된 기타 이상반응

이상반응들을 신체부위에 따라 구분하고, 발생 빈도에 따라 정리하였다.

발생빈도 신체부위	1% 이상	0.1% 이상 1% 미만	0.1% 미만
혈액 및 림프계 이상		빈혈	혈소판증가증
심장 이상			방실차단, 두근거림, 빈맥, 심실주기외수축
귀 및미로 이상			귀통증, 난청, 멀미, 귀울림, 고막 천공
눈 이상		충혈, 눈이 침침함	눈꺼풀연축, 겹쳐보임, 눈통증, 유루감소
위장관계 이상		복통, 입마름, 위식도 역류, 구토	소화불량, 변비, 잇몸 뒤물림, 혈변, 입 주변 수포
전신 이상 및 투여부위 상태		무력증, 가슴통증, 피로	오한, 보행이상, 말초 부종
간담도계 이상			고빌리루빈혈증
면역계 이상			과민반응
감염		기관지염, 진균감염, 후두염, 부비동염, 치아감염, 요로감염, 바이러스감염	연조직염, 눈감염, 모낭염, 바이러스성 위장염, 대상포진, 힘줄 윤활막염, 인플루엔자, 하기도감염, 손발 툽진균증, 인두염, 폐렴
부상, 중독, 시술 후 합병증		배부손상, 낙상, 관절 염좌	골절, 피부 열상
시험검사치		혈당 증가	ALT 상승, 혈압 감소, 혈압 증가, 심전도 ST-T 분절 이상, 심전도 QRS-복합체 이상, 심박수 감소, 호중구수 감소, 심전도 QRS 축 이상, 아미노전이효소 증가

대사 및 영양 이상		식욕부진, 식욕감소, 고칼륨혈증, 고마그네슘혈증, 식욕증가	저칼륨혈증
근골격계 및 결합조직 이상		관절통, 등통증, 근육통, 경부통, 팔다리 통증	관절 운동범위 감소, 근육경련, 무기력감
양성, 악성 및 비정형 신생물			폐선암 1기, 악성 흑색종
신경계 이상	어지러움	미각이상, 졸음증, 손발저림, 실신	미각소실, 운동실조, 뇌혈관사고, 주의력장애, 편두통, 수면마비, 혈관미주신경실신, 진전
정신과적 이상		비정상적인 꿈, 적응장애, 불안, 우울증	혼돈상태, 들뜬 기분, 불면증, 성욕감소, 악몽
생식기계 및 유방 이상			유방 낭종, 월경통
신장 및 요로 이상			배뇨곤란, 유뇨증, 혈액소뇨, 야간뇨
호흡기, 흉부 및 종격 이상		비충혈, 인후의 통증, 부비동 충혈, 천명	기침, 악설음, 코인두장애, 콧물, 호흡곤란
피부 및 피하조직 이상		피부자극	식은땀, 피부염, 홍반, 다한증, 가려움증, 발진, 장미증
외과적 내과적 처치			관절유합술
혈관 이상		창백	조절되지 않는 혈압, 혈중, 안면홍조

추가로 아래의 이상반응들이 다른 삼환계약물에서 보고되었으며, 용량과 관계가 없는 약물특이반응일 수 있다.

- 알레르기 : 광선민감화, 피부발진
- 혈액 : 무과립구증, 호산구증가증, 백혈구감소증, 자색반, 혈소판감소증

4. 상호작용

- 1) 사이토크롬 P450 효소 : 이 약은 주로 CYP2C19 및 CYP2D6에 의해 대사되고, 보다 적게 CYP1A2 및 CYP2C9에 의해 대사된다. 이러한 효소들의 억제제는 독세핀의 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약은 치료농도범위에서 CYP 효소 억제제가 아니다. 이 약의 CYP 효소 유도 가능성이 알려져 있지 않다.
- 2) 시메티딘 : CYP 효소의 비특이적 억제제인 시메티딘과 병용투여 시 이 약의 혈중농도는

2배가 된다. 시메티딘과 병용투여 시 성인 및 고령자에 대한 이 약의 권장용량은 최대 3mg이다.

3) 알코올 : 이 약은 알코올의 진정효과를 상승시킬 수 있다.

4) 중추신경 억제제 및 항히스타민제 : 이 약은 수기성 항히스타민제 및 중추신경억제제의 진정효과를 상승시킬 수 있다.

5) 툴라자미드 : 설포닐요소계 혈당강하제인 툴라자미드(1g/day)를 투여 중이던 제 2 형 당뇨병 환자에게 이 약(75mg/day)을 투여한지 11일 후에 중증의 저혈당증이 나타났다는 보고가 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 적절하고 잘 통제된 임상시험이 없다. 임신 기간동안은 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약을 투여해야 한다.

임신한 동물에 독세핀을 투여했을 때 사람에서 최대 권장용량인 6mg/day보다 높은 용량에서 태자 발생에 대한 이상반응이 나타났다.

임신한 랫드의 기관형성기간 중에 독세핀 30, 100, 150mg/kg/day를 경구투여 했을 때 100mg/kg/day 이상 투여군에서 발생 독성(태자의 구조적 이상 발생 증가, 태자의 체중 감소)이 나타났다. 랫드의 배태자 발생독성에 대한 무해용량인 30mg/kg/day에서 독세핀 및 대사체(nordoxepin)의 혈장 AUC는 사람에서 최대 권장용량에서의 혈장 AUC보다 각각 3배 및 6배 높게 나타났다. 임신한 토끼의 기관형성기간 중에 독세핀 10, 30, 60mg/kg/day를 경구투여 했을 때 최고 투여용량인 60mg/kg/day에서 모체 독성은 없었으나 태자의 체중이 감소하였다. 랫드의 발생독성에 대한 무해용량인 30mg/kg/day에서 독세핀 및 대사체(nordoxepin)의 혈장 AUC는 사람에서 최대 권장용량에서의 혈장 AUC보다 각각 6배 및 18배 높게 나타났다. 임신 및 이유기간에 걸쳐 랫드에 독세핀 10, 30, 100mg/kg/day를 경구투여 했을 때 최고 투여군에서 새끼의 생존율이 감소하였고 성장이 지연되었다. 랫드의 출생 전후 발생에 대한 무해용량인 30mg/kg/day에서 독세핀 및 대사체(nordoxepin)의 혈장 AUC는 사람에서 최대 권장용량에서의 혈장 AUC보다 각각 3배 및 2배 높게 나타났다.

2) 수유부

이 약은 경구투여 후 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에게 투여할 경우에는 주의가 필요하다. 또한 우울증을 치료하기 위해 사용되는 것보다 고용량으로 이 약을 투여하는 중에 수유한 유아에서 기면 및 무호흡이 나타났다는 보고가 있다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 65세 이상 고령자는 362명 그리고 75세 이상은 86명이 이 약을 투여받았다. 이들과 젊은 성인의 안전성유효성에서 전체적으로 차이가 관찰되지 않았다. 보다 민감한 고령자들을 배제할 수 없다.

수면 개선 약물들은 고령자에서 혼돈 및 진정과다를 유발할 수 있다. 고령자에서의 권장 시작 용량은 3mg이고, 용량 증가를 고려하기 전 평가가 권장된다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자는 건강한 사람보다 이 약의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 3mg을 초기 용량으로 하고 낮시간에 미치는 영향을 면밀히 모니터링해야 한다.

9. 수면무호흡증 환자에 대한 투여

이 약은 폐쇄수면무호흡증 환자에 대하여 연구되지 않았다. 수면제가 호흡동인(respiratory drive)을 억제시킬 수 있으므로 호흡기능이 적절하지 못한 환자에게 투여할 경우 주의가 필요하다. 중증의 수면무호흡환자에 대한 이 약의 투여는 일반적으로 권장되지 않는다.

10. 약물 남용 및 의존

1) 남용

독세핀은 사람 및 동물에서 남용 가능성과 관련되지 않는다. 의사는 환자의 약물 남용 이력을 주의깊게 평가해야 하고 독세핀의 오남용 징후(예, 투여량 증가, 약물추구행동)가 있는지 세심하게 관찰해야 한다.

2) 의존

독세핀을 만성적으로 투여한 후 약물중단 기간 동안 관찰된 이상반응 평가에서 금단증후군을 나타내는 증상은 관찰되지 않았다. 따라서 독세핀은 의존성을 나타내지 않는다.

11. 과량투여 시의 처치

독세핀은 불면증 이외에 다른 효능효과에 대해서 일반적으로 이 약의 최대 권장용량보다 10 ~ 50배 더 높은 용량을 투여한다.

1) 독세핀 6mg 초과 용량 투여 시의 증상

독세핀 6mg 초과 용량 투여 시, 이 약과 관련된 이상반응은 다음과 같다.

- 항콜린작용 : 변비, 요저류
- 중추신경계 : 지남력 장애, 환각, 무감각, 감각이상, 추체외로증상, 발작, 지연발생운동이상증
- 심혈관계 : 저혈압
- 소화기계 : 아프타구내염, 소화불량
- 내분비계 : 성욕 증가, 고환부종, 여성형 유방, 유즙분비과다, 유방 비대, 혈당증가 또는 혈당 감소, 항이노호르몬분비이상증후군
- 기타 : 귀울림, 체중증가, 발한, 홍조, 황달, 탈모, 천식의 악화, 고열

2) 과량투여 시 징후 및 증상

심부정맥, 중증 저혈압, 경련, 및 중추신경억제(혼수 등)가 포함된다. 심전도 변화, 특히 QRS 축 또는 폭의 변화는 삼환계 약물의 중요한 독성지표이다. 과량투여 시 징후는 다음과 같으며, 이에 한정되는 것은 아니다 : 혼돈, 집중력 장애, 일과성 환시, 동공 확대, 초조, 과활동성 반사, 혼미, 졸음, 근경직, 구토, 체온저하, 고열.

3) 처치

과량투여가 의심되면 즉각적으로 심전도를 측정하여 모니터링해야 한다. 환자의 기도를 유지하고 정맥주사선을 연결하고 위세척을 실시해야 한다. 최소 6시간 동안까지 심장 모니터링과 CNS 징후, 호흡 저하, 저혈압, 심부정맥/전도차단, 발작을 관찰해야 한다. 이 기간 동안 언제라도 독성 징후가 나타난 경우 모니터링을 확대할 것을 권장된다. 과량투여 후 치명적인 부정맥이 보고된 예가 있다; 이러한 환자들은 사망 전 중독에 대한 임상적 증거를 보였으며 대부분 부적절한 위세척을 받았다. 환자의 처치를 위해 혈장 약물농도 모니터링을 참고하면 안 된다.

- 위세척 : 과량투여가 의심되는 모든 환자는 위세척을 실시해야 하며 위세척 후 활성탄을 투여해야 한다. 의식이 없는 경우, 위세척에 앞서 기도를 확보해야 한다.
- 심혈관계 : 0.10초 이상의 maximal limb-lead QRS duration은 과량투여의 정도에 대한 가장 좋은 지표가 될 수 있다. 부정맥/QRS widening 환자의 탄산수소나트륨을 사용하여 혈청 알칼리화하고 혈청 pH 7.45 ~ 7.55를 유지해야 한다. pH 반응이 적절하지 않은 경우, 과다호흡 또한 사용될 수 있다. 과다호흡과 탄산수소나트륨을 모두 사용하는 경우는 pH 모니터링을 자주 해야 하고 세심한 주의가 필요하다. pH 7.60 초과 또는 pCO₂ 20mmHg 미만은 바람직하지 않다. 탄산수소나트륨요법/과다호흡이 효과 없는 부정맥은 리도카인이나 페니토인이 효과적일 수 있다. 1A 및 1C 타입의 항부정맥제는 일반적으로 금기이다(예, 퀴니딘, 디소피라미드, 푸로카인아미드).

드문 예이지만, 혈액관류법이 급성 중독된 심혈관계 불안정 환자에게 이로울 수 있다. 그러나 혈액투석, 복막투석, 교환수혈 및 강제 이뇨는 일반적으로 삼환계 화합물의 중독 치료에 효과가 없다고 보고되어 있다.

- 중추신경계 : 중추신경억제 증상이 있는 환자는 갑작스럽게 악화될 수 있으므로 조기 삽관이 권장된다. 발작은 벤조디아제핀으로 조절해야 하고 만약 효과가 없으면 다른 항경련제를 사용한다(예, 페노바르비탈, 페니토인). 피조스티그민은 다른 요법이 효과가 없는 생명을 위협하는 증상의 치료 이외에는 권장되지 않는다.
- 정신과적 추적관찰 : 과량투여는 고의로 이루어지는 경우가 많으므로 회복기 동안에 다른 방법으로 자살을 시도할 수 있어 정신과적 진료가 필요할 수 있다.
- 소아 : 성인 및 소아의 과량투여 시의 처치 원칙은 유사하다. 소아의 경우 특히 의사의 진찰을 권고한다.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [씨제이제일제당(주), 사일레노정3밀리그램, 6밀리그램]

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정
 - 제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품
 - 2. 새로운 효능군 의약품
 - 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→저함량 단일제)
 - 5. 새로운 용법용량 의약품
 - 7. 새로운 제형(동일투여경로)(캡슐제→정제)

자료 번호	기원	물리·화학적 성질	안전성				독성								약리			임상		국외현황	국내현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹						국소	의존성	항원성	면역							
제출자료 2.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출자료 3.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출자료 5.	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출자료 7.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
제출여부	○		×	×	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	×	○	○	×	○	○

<심사자 종합적 검토의견>

- 기존에 우울증 치료제로 사용되던 항히스타민제를 저용량 불면증 치료제로 개발하고자 함. 제출한 임상약리 시험 및 치료적확증임상시험을 바탕으로 동 품목의 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의 사항을 시정하고자 함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원, 발견 및 개발경위

- 불면증: 수면 개시 및 수면 유지의 장애 또는 수면의 질 저하로 인해 낮 시간에 불편을 야기하거나 일상 기능에 장애가 되는 비회복성 수면으로 정의
- 현재 이용 가능한 치료법: 1980년대에 테마제팜, 트리아졸람 등이 포함된 벤조디아제핀계 약물들이 사용되었고 이후, 졸피뎀과 같은 비벤조디아제핀계인 GABA 작용 약물이 사용되어 왔다. 비벤조디아제핀계 약물들은 벤조디아제핀과 구조적으로 다름에도 불구하고 벤조디아제핀 수용체에 결합하여 GABA 신경전달을 가능하게 하고 벤조디아제핀 계열 약물들과 유사한 약리학적 프로파일을 보인다. 따라서 GABA 작용 약물들도 남용의 위험, 다음날까지의 약효 잔류, 반동성 불면증, 기억감소, 정신운동 장애 등과 같은 이전 벤조디아제핀 계열 약물들이 가지는 한계점을 동일하게 가지고 있다. 이에 따라, 남용에 대한 잠재적 위험이 없고 불면증에 효과가 입증된 안전하고 내약성이 좋은 불면증 치료제의 필요성은 여전히 해결되지 않고 있다.

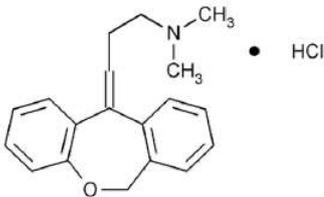
1.2. 약리기전

- 선택적 히스타민 H₁ 길항제
- 경구용 독세핀 제제는 국내에서도 “시네칸캡슐”이란 제품명으로 1970년대에 허가되어 30년 이상 판매되었다. 이 약은 1일 25~300mg의 용량으로 투여되며 독세핀은 이러한 용량에서 생체 내 아민의 재흡수 저해 (biogenic amine re-uptake inhibition), α-아드레날린 및 무스카린 차단, 히스타민 H₁ 길항작용 등 다른 삼환계 항우울제와 동일한 약리효과를 나타낸다. 이러한 효과는 용량 의존적이며, 이상반응으로도 나타난다. 그러나 독세핀이 다른 약물과 구분되는 점은 중추신경계 또는 말초의 다른 수용체보다 H₁ 수용체에 선택성을 갖는다는 것이다. 독세핀의 저용량 개발연구에서 약리학적 및 임상적 결과 모두 독세핀이 선택적 H₁ 길항제임이 평가되었다. 독세핀은 벤조디아제핀 작용부위 또는 GABA 수용체 복합체에 대한 활성이 확인되지 않았다. 즉 독세핀은 현재 불면증 치료제로 허가된 대부분의 다른 약물들과 다르게 GABA 시스템에 작용하지 않는다. 중추신경계의 히스타민 시스템은 수면-각성의 생체시스템을 조절하는 중요한 경로이며, 저용량 독세핀이 주로 작용하는 히스타민 신경전달 길항시스템, 특히 H₁ 수용체를 통하는 길항시스템은 동물모델 또는 사람 대상 시험에서 각성상태를 감소시키는 결과를 보였다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 일반명 : 독세핀염산염(USP)



3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVDC/PVC HDPE bottle	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48	적합 변경한 용출시험 기준을 적용한 36개월 시험의 장기안정성 시험결과를 제출하여 36개월까지만 인정

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 검토의견

- 시정적합 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 시정함

4. 약리작용에 관한 자료

4.1. 효력시험

- [SP-D0114] in vitro pharmacology : Study of Doxepin HCl
- in vitro 수용체결합(receptor binding) 및 enzyme assay를 통해 독세핀염산염의 효력 검증

- [SP-D0117] in vitro pharmacology : Study of Doxepin HCl and Ritanserin - in vitro cellular functional assays 에서 human 5-HT_{2A} receptor 에 대한 독세핀의 길항 작용 평가

IC₅₀ Determination: Summary Results

Assay Cerep Compound I.D.	Client Compound I.D.	IC ₅₀ (M)	K _B (M)
5-HT _{2A} (h) (antagonist effect)			
792501-1	Doxepin HCl	2.4E-07	3.4E-08
792501-2	Ritanserin	4.9E-07	7.1E-08

Reference Antagonist Data

Assay Reference Compound	IC ₅₀ (M)	K _B (M)
5-HT _{2A} (h) (antagonist effect)		
ketanserin	3.3E-08	4.7E-09

(ritanserin: serotonin antagonist, ketanserin: highly selective serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist)

- 24편의 문헌자료 제출함.

<FDA Review>

B. Pharmacologic activity

Doxepin is a dibenzoxepin tricyclic compound which acts as a histamine (H₁) antagonist at low concentrations (IC₅₀ approximately 2-7 nM; K_i < 1 nM). Notably, at higher concentrations (presumably more similar to those resulting from the higher clinical doses recommended for treatment of depression and anxiety), doxepin produces dose-dependent pharmacological effects consistent with other tricyclic antidepressants, including: biogenic amine re-uptake inhibition, alpha-adrenergic inhibition and muscarinic inhibition, as well as histamine H₁ antagonism. Doxepin also showed antagonism at the serotonin 5-HT_{2A} receptor at higher concentrations (IC₅₀ in the sponsor's studies varied between 20-240 nM). According to published literature, doxepin exhibits some binding at several other sites, including ion channels, and has pharmacodynamic effects ranging from sleep to feeding behavior to pain. Notably, doxepin was identified in one literature report as a potential hERG blocker (IC₅₀ of 4.4-6.5 μM; Duncan et al., 2007).

4.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

4.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 신청품목은 기허가품목과 동일 투여경로의 제제이므로, ADME 자료 면제 가능

5. 임상시험성적에 관한 자료

5.1. 제출한 임상시험자료

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
----	------	----------------	------	----

§ Clinical Pharmacology

1. [SP-0405] 건강한 지원자에서 독세핀염산염의 파일럿 1상 약동학적 시험

1상	-건강 성인 남성 -16명	-독세핀염산염 1mg, 3mg, 6mg 캡슐 -독세핀염산염 6mg정 -단회, 경구투여 (Lot No. A: 3044493, B: 3044566, C: 3044492, D: 3044491)	-약동학 -안전성	-독세핀 및 노르독세핀의 C _{max} 는 1mg, 3mg, 6mg의 용량범위에서, AUC는 3mg, 6mg에서 용량비례함 -6mg 캡슐제과 정제는 생물학적으로 동등함 Table 11 Statistical Comparison of Nordoxepin PK Parameters																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Treatment Sequence</th> <th>Doxepin dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">I</td> <td>A/B</td> <td>6mg capsule, 6mg tablet</td> </tr> <tr> <td>B/A</td> <td>6mg tablet, 6mg capsule</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">II</td> <td>C/D</td> <td>3mg capsule, 1mg capsule</td> </tr> <tr> <td>D/C</td> <td>1mg capsule, 3mg capsule</td> </tr> </tbody> </table>	Stage	Treatment Sequence	Doxepin dose	I	A/B	6mg capsule, 6mg tablet	B/A	6mg tablet, 6mg capsule	II	C/D	3mg capsule, 1mg capsule	D/C	1mg capsule, 3mg capsule	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (unit)</th> <th rowspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="3">Pairwise Comparisons</th> </tr> <tr> <th>Pair</th> <th>Ratio (%)</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC₀₋₄ (ng*^h/mL)</td> <td>A</td> <td>16</td> <td>15.6</td> <td rowspan="2">B/A</td> <td rowspan="2">101</td> <td rowspan="2">(96.0, 106)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16</td> <td>15.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>13</td> <td>0.531</td> <td rowspan="2">B/A</td> <td rowspan="2">104</td> <td rowspan="2">(93.6, 116)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16</td> <td>0.554</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment A= 6 mg capsule, fasted. Treatment B= 6 mg tablet, fasted</p>	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons			Pair	Ratio (%)	90% CI	AUC ₀₋₄ (ng* ^h /mL)	A	16	15.6	B/A	101	(96.0, 106)	B	16	15.7	C _{max} (ng/mL)	A	13	0.531	B/A	104	(93.6, 116)	B	16	0.554
Stage	Treatment Sequence	Doxepin dose																																											
I	A/B	6mg capsule, 6mg tablet																																											
	B/A	6mg tablet, 6mg capsule																																											
II	C/D	3mg capsule, 1mg capsule																																											
	D/C	1mg capsule, 3mg capsule																																											
Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons																																									
				Pair	Ratio (%)	90% CI																																							
AUC ₀₋₄ (ng* ^h /mL)	A	16	15.6	B/A	101	(96.0, 106)																																							
	B	16	15.7																																										
C _{max} (ng/mL)	A	13	0.531	B/A	104	(93.6, 116)																																							
	B	16	0.554																																										

Descriptive Statistics for Doxepin PK Parameters

Parameter (Unit) ^[a]	Treatment A (6 mg capsules)	Treatment B (6 mg tablets)	Treatment C (3 mg capsules)	Treatment D (1 mg capsules)
AUC ₀₋₄ (ng* ^h /mL)	13.76 (82.9) [n=16]	13.03 (70.8) [n=16]	5.689 (68.9) [n=13]	1.561 (76.7) [n=13]
AUC _{0-∞} (ng* ^h /mL)	16.26 (81.6) [n=16]	15.19 (69.1) [n=16]	7.518 (64.6) [n=12]	[b] [n=2]
C _{max} (ng/mL)	0.9458 (64.5) [n=16]	0.8864 (59.4) [n=16]	0.4445 (54.0) [n=13]	0.1587 (55.5) [n=15]
T _{max} (h)	4.0 (1.0 – 6.0) [n=16]	3.5 (2.0 – 6.0) [n=16]	4.0 (1.0 – 6.0) [n=13]	4.0 (1.5 – 8.0) [n=14]
t _{1/2} (h)	15.13 (41.9) [n=16]	15.32 (31.3) [n=16]	14.28 (46.8) [n=12]	[b] [n=5]

a Estimates presented are the arithmetic mean and (CV%) for AUC, C_{max} and t_{1/2} and the median and (range) for T_{max}.

b Parameter could not be calculated accurately.

2. [SP-D0504] 음식물이 독세핀염산염의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개 시험

1상	-건강 성인 -16명	-사일레노정 6mg -단회, 식후 또는 공복상태에서 경구투여(교차시험)	-약동학 -안전성	-고지방식이 후 독세핀의 T _{max} 3시간 지연, C _{max} 14.6%, AUC _t 45.6% 증가 -고지방식이 후 노르독세핀의 PK는 유사함 Table 5 Statistical Comparison of Doxepin PK Parameters																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (unit)</th> <th rowspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="3">Pairwise Comparisons</th> </tr> <tr> <th>Pair</th> <th>Ratio (%)</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC₀₋₄ (ng*^h/mL)</td> <td>A</td> <td>15</td> <td>9.194</td> <td rowspan="2">B/A</td> <td rowspan="2">145.6</td> <td rowspan="2">(127.0, 166.9)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16</td> <td>13.39</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-∞} (ng*^h/mL)</td> <td>A</td> <td>15</td> <td>10.72</td> <td rowspan="2">B/A</td> <td rowspan="2">141.3</td> <td rowspan="2">(124.7, 160.1)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16</td> <td>15.14</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>A</td> <td>15</td> <td>0.7170</td> <td rowspan="2">B/A</td> <td rowspan="2">114.6</td> <td rowspan="2">(101.8, 129.1)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>16</td> <td>0.8220</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment A= doxepin 6 mg tablet, fasted. Treatment B= doxepin 6 mg tablet, fed</p>	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons			Pair	Ratio (%)	90% CI	AUC ₀₋₄ (ng* ^h /mL)	A	15	9.194	B/A	145.6	(127.0, 166.9)	B	16	13.39	AUC _{0-∞} (ng* ^h /mL)	A	15	10.72	B/A	141.3	(124.7, 160.1)	B	16	15.14	C _{max} (ng/mL)	A	15	0.7170	B/A	114.6	(101.8, 129.1)	B	16	0.8220
Parameter (unit)	Treatment					N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons																																	
		Pair	Ratio (%)	90% CI																																					
AUC ₀₋₄ (ng* ^h /mL)	A	15	9.194	B/A	145.6	(127.0, 166.9)																																			
	B	16	13.39																																						
AUC _{0-∞} (ng* ^h /mL)	A	15	10.72	B/A	141.3	(124.7, 160.1)																																			
	B	16	15.14																																						
C _{max} (ng/mL)	A	15	0.7170	B/A	114.6	(101.8, 129.1)																																			
	B	16	0.8220																																						

3. [SP-D0505] 건강한 성인 피험자를 대상으로 독세핀염산염과 시메티딘의 약물동태학적 상호작용을 평가하기 위한 고정순서, 공개시험

1상	-건강 성인 -24명	-사일레노정 6mg -타가메트정(시메티딘) 300mg	-약동학 -안전성	*시메티딘: CYP2D6의 저해제 -시메티딘 병용시 독세핀의 AUC _{0-∞} 와 C _{max} 는 약 2
----	----------------	----------------------------------	--------------	--

		-A: 공복시 독세핀 6mg, 단회투여 -B: 공복시 독세핀 6mg + 시메티딘 300mg, 단회투여		배 증가. 노르독세핀 AUC는 거의 유사함 <table border="1"> <tr> <th>pk parameter</th> <th>ratio(%)</th> <th>90% CI</th> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>208.1</td> <td>184.0-235.3</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞ (h.ng/mL)</td> <td>198.0</td> <td>173.9-225.5</td> </tr> </table> -AE : 14건(경증이며, 주로 구역, 어지러움, 두통)	pk parameter	ratio(%)	90% CI	Cmax (ng/mL)	208.1	184.0-235.3	AUC _∞ (h.ng/mL)	198.0	173.9-225.5
pk parameter	ratio(%)	90% CI											
Cmax (ng/mL)	208.1	184.0-235.3											
AUC _∞ (h.ng/mL)	198.0	173.9-225.5											

4. [SP-D0506] 건강한 성인 피험자를 대상으로 독세핀염산염과 셴트랄린염산염의 약물역학적 및 약물동태학적 상호작용을 평가하기 위한 단측 눈가림 시험

1상	-건강 성인 -24명	-사일레노정 6mg -조로프트정(셴트랄린) 50mg -A: 공복시 독세핀 6mg + 셴트랄린 위약 -B: 공복시 독세핀 위약 + 셴트랄린 50mg -C: 공복시 독세핀 6mg + 셴트랄린 50mg	-약동학 -약력학: DSST(Digit symbol substitution test)-sedation -안전성	* 불면증에 흔히 동반되는 우울증 치료를 위해, 셴트랄린(SSRI) 병용시의 PK, PD 평가 -셴트랄린 병용시 독세핀의 AUC와 C _{max} 는 약간 증가함 <table border="1"> <tr> <th>pk parameter</th> <th>ratio(%)</th> <th>90% CI</th> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>131.6</td> <td>113.8-152.2</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (h.ng/mL)</td> <td>127.6</td> <td>113.4-143.6</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞ (h.ng/mL)</td> <td>120.5</td> <td>109.0-133.3</td> </tr> </table> -약력학: 독세핀 단독투여보다 셴트랄린 병용시 진정작용 증가, 졸음도 증가는 유사함 -AE : 14건(경증이며, 주로 어지러움, 두통)	pk parameter	ratio(%)	90% CI	Cmax (ng/mL)	131.6	113.8-152.2	AUC _t (h.ng/mL)	127.6	113.4-143.6	AUC _∞ (h.ng/mL)	120.5	109.0-133.3
pk parameter	ratio(%)	90% CI														
Cmax (ng/mL)	131.6	113.8-152.2														
AUC _t (h.ng/mL)	127.6	113.4-143.6														
AUC _∞ (h.ng/mL)	120.5	109.0-133.3														

5. [SP-D0507] 시네칸캡슐50mg(독세핀염산염)과 비교한 사일레노정6mg(독세핀염산염)의 상대적 생체이용률 평가를 위한 무작위배정, 공개시험

1상	-건강 성인 -24명	-사일레노정 6mg (Lot No.3044566) -시네칸캡슐 50mg -공복시 단회, 경구투여	-약동학 -안전성	-사일레노정6mg은 시네칸캡슐50mg에 비해, dose-normalized Cp로부터 구한 독세핀의 AUC, Cmax가 감소하고, 반감기는 3시간 짧아짐(16.0h vs. 19.1h). (즉, Bioavailability 약 30% 감소) Table 5 Statistical Comparison of Dose-normalized Plasma Concentrations for Doxepin PK Parameters <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Pairwise Comparisons</th> </tr> <tr> <th>Pair</th> <th>Ratio (%) 90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-∞} (ng·h/mL/mg)</td> <td>A</td> <td>23</td> <td>1.939</td> <td rowspan="2">A/B</td> <td rowspan="2">64.5 (57.5, 72.4)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>24</td> <td>3.006</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-t} (ng·h/mL/mg)</td> <td>A</td> <td>23</td> <td>2.222</td> <td rowspan="2">A/B</td> <td rowspan="2">71.4 (64.1, 79.5)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>24</td> <td>3.114</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL/mg)</td> <td>A</td> <td>23</td> <td>0.1397</td> <td rowspan="2">A/B</td> <td rowspan="2">73.1 (64.4, 83.0)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>24</td> <td>0.1910</td> </tr> </tbody> </table> <small>Treatment A= doxepin 6 mg tablet, fasted. Treatment B= Sinequan® 50 mg capsule, fasted.</small> -노르독세핀은 두 군간에 노출이 유사함 -AE: 3건(오심, 실신 등) -시험약과 관련있는 이상반응 없음	Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons		Pair	Ratio (%) 90% CI	AUC _{0-∞} (ng·h/mL/mg)	A	23	1.939	A/B	64.5 (57.5, 72.4)	B	24	3.006	AUC _{0-t} (ng·h/mL/mg)	A	23	2.222	A/B	71.4 (64.1, 79.5)	B	24	3.114	C _{max} (ng/mL/mg)	A	23	0.1397	A/B	73.1 (64.4, 83.0)	B	24	0.1910
Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons																																			
				Pair	Ratio (%) 90% CI																																		
AUC _{0-∞} (ng·h/mL/mg)	A	23	1.939	A/B	64.5 (57.5, 72.4)																																		
	B	24	3.006																																				
AUC _{0-t} (ng·h/mL/mg)	A	23	2.222	A/B	71.4 (64.1, 79.5)																																		
	B	24	3.114																																				
C _{max} (ng/mL/mg)	A	23	0.1397	A/B	73.1 (64.4, 83.0)																																		
	B	24	0.1910																																				

§ Efficacy & Safety

1. [SP-0401] 일차성 수면 유지 불면증 환자에서 독세핀염산염의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 용량반응, 2상 임상시험

2상	-일차성 수면유지 불면증 환자 (18-64세) -67명 *미국	-독세핀 캡슐 1mg, 3mg, 6mg 위약 -독세핀 1, 3, 6mg 또는 위약 1회 1캡슐, qd -각 기간 중, 연속 2일 *취침 30분 전에 경구투여	-유효성 -안전성 * P S G : Polysomnography(수면다원검사)	<유효성> -WTDS: 독세핀 3mg, 6mg에서 위약에 비해 유의하게 감소 *PSG Assessment of Wake Time During Sleep (PP군, n=61) <table border="1"> <tr> <th>parameter</th> <th>placebo</th> <th>1mg</th> <th>3mg</th> <th>6mg</th> </tr> <tr> <td>mean(SD)</td> <td>51.9</td> <td>43.2</td> <td>33.4</td> <td>36.3</td> </tr> </table>	parameter	placebo	1mg	3mg	6mg	mean(SD)	51.9	43.2	33.4	36.3
parameter	placebo	1mg	3mg	6mg										
mean(SD)	51.9	43.2	33.4	36.3										

		*4기 교차시험		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>(42.25)</td> <td>(28.21)</td> <td>(21.87)</td> <td>(25.17)</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td></td> <td>0.1273</td> <td><0.0001</td> <td>0.0002</td> </tr> </table> <p>-WASO(Wake after sleep onset): 독세핀 1, 3, 6mg 에서 모두 위약에 비해 유의하게 감소(위약, 1mg, 3mg, 6mg에서 각각 62.1, 47.3, 38.6, 38.8 min) -TST(Total sleep time): 1, 3, 6mg 에서 모두 위약에 비해 유의하게 증가(위약, 1mg, 3mg, 6mg에서 각각 387.5, 406.5, 415.2, 417.2 min)</p> <p><안전성> -사망: 없음 -AE: 군간 차이 없음(각각 9%, 14%, 8%, 12%). 혼한 AE는 두통, 졸림 -SAE: 없음 -실험실검사, 활력징후, 심전도 이상 없음</p>		(42.25)	(28.21)	(21.87)	(25.17)	P-value		0.1273	<0.0001	0.0002
	(42.25)	(28.21)	(21.87)	(25.17)										
P-value		0.1273	<0.0001	0.0002										

2. [SP-0402] 일차성 수면 유지 불면증 고령 환자를 대상으로 독세핀염산염의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 용량반응, 2상 임상시험

2상	<p>-일차성 수면유지 불면증 고령 환자 (65세 이상) -76명 *미국</p>	<p>-독세핀 캡슐 1mg, 3mg, 6mg -위약 -독세핀 1, 3, 6mg 또는 위약 1회 1캡슐, qd -각 기간 중, 연속 2일 *취침 30분 전에 경구투여 *4기 교차시험</p>	<p>-유효성 -안전성</p>	<p><유효성> -WTDS: 독세핀 1mg, 3mg, 6mg에서 위약에 비해 유의하게 감소 *PSG Assessment of Wake Time During Sleep (PP군, n=71)</p> <table border="1"> <tr> <th>parameter</th> <th>placebo</th> <th>1mg</th> <th>3mg</th> <th>6mg</th> </tr> <tr> <td>mean(SD)</td> <td>86.0 (38.15)</td> <td>70.1 (32.78)</td> <td>66.4 (31.56)</td> <td>60.2 (28.00)</td> </tr> <tr> <td>P-value</td> <td></td> <td>0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </table> <p>-WASO(Wake after sleep onset): 독세핀 1, 3, 6mg 에서 모두 위약에 비해 유의하게 감소(각각 99.0, 80.5, 72.3, 65.2 min) -TST(Total sleep time): 1, 3, 6mg 에서 모두 위약에 비해 유의하게 증가(각각 359.4, 376.8, 388.8, 397.4 min) -WTAS(Wake time after sleep): 3, 6mg 에서 위약에 비해 유의하게 감소(각각 13.0, 10.4, 5.9, 5.0 min)</p> <p><안전성> -사망: 없음 -AE: 군간 차이 없음(각각 10%, 12%, 8%, 7%). 혼한 AE는 두통, 졸림 -SAE: 1건(non-cardiac moderate chest pain) -실험실검사, 활력징후, 신경평가, 심전도 이상 없음 -residual effects(DSST, SCT, VAS) 에 영향 없음</p>	parameter	placebo	1mg	3mg	6mg	mean(SD)	86.0 (38.15)	70.1 (32.78)	66.4 (31.56)	60.2 (28.00)	P-value		0.0001	<0.0001	<0.0001
parameter	placebo	1mg	3mg	6mg															
mean(SD)	86.0 (38.15)	70.1 (32.78)	66.4 (31.56)	60.2 (28.00)															
P-value		0.0001	<0.0001	<0.0001															

3. [SP-0501] 수면 유지에 어려움이 있는 일차성 불면증 환자에서 독세핀염산염의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 평행군, 다기관, 제3상 임상시험

3상	<p>-일차성 수면유지 불면증 환자 (18-64세) -229명</p>	<p>-독세핀염산염 캡슐 3mg, 6mg -위약 -독세핀 3, 6mg 또는 위약 1회 1캡슐, qd</p>	<p>-유효성 -안전성</p>	<p><유효성> -Night 1의 WASO: 독세핀 3mg, 6mg에서 위약에 비해 유의하게 감소(각각 -26.0, -30.8 min) *WASO (ITT군, n=220)(LS Mean)</p>
----	---	---	-----------------------	--

	*미국	-35일 *취침 30분 전에 경구투여		parameter	placebo (n=72)	3mg (n=75)	6mg (n=73)
				Night 1	69.2(3.88)	43.2(3.80)	38.3(3.81)
						p<0.0001	p<0.0001
				Night 15	61.4(4.22)	44.1(4.23)	42.8(4.14)
			p=0.0053	p=0.0023			
			Night 29	63.1(4.79)	47.5(4.79)	40.8(4.69)	
					p=0.0299	p=0.0012	

<안전성>
-사망: 없음
-AE: 군간 차이 없음(각각 22%, 31%, 27%). 흔한 AE는 두통, 졸림, 오심
-SAE: 1명(hypertension, chest pain)
-실험실검사, 활력징후, 신경평가, 심전도 이상 없음
-residual effects(DSST, SCT, VAS) 에 영향 없음

4. [SP-0502] 건강한 성인에서 일시적 불면증의 치료에 대한 독세핀염산염의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 평행군, 다기관 제3상 임상시험

3상	-일과성 불면증 환자(18-64세) -565명 *미국	-사일레노정 6mg -위약 -독세핀 6mg 또는 위약 1회 1정, qd -단회투여 *소등 1시간 전(평소 취침시간 4시간 전)에 경구투여. 소등 후 8시간 동안 PSG 측정 *6mg 흰색 타원형 정제 사용하였으나, 신청품목은 초록색 타원형 정제임	-유효성 -안전성 LPS: Latency to persistent sleep	<유효성> -Night 1의 LPS: 독세핀 6mg에서 위약에 비해 유의하게 감소 *ITT군, LS Mean(Std. Err)		
				parameter	placebo (n=282)	6mg (n=283)
				LPS(min)	32.9(1.83)	20.0(1.83)
			p<0.0001			
		WASO(min)	79.4(3.11)	40.4(3.11)		
				p<0.0001		

<안전성>
-사망: 없음
-AE: 군간 차이 없음(각각 7%, 8%). 흔한 AE는 두통, 어지러움
-SAE: 없음
-실험실검사, 활력징후, 신경평가, 심전도 이상 없음
-residual effects(DSST) 에 영향 없으나, SCT, VAS 는 유의하게 감소함

5. [SP-0503] 수면 유지에 어려움이 있는 일차성 불면증 고령 환자에서 독세핀염산염의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 평행군, 다기관 제3상 임상시험

3상	-일차성 수면유지 불면증 고령환자(65세 이상) -240명 *미국	-독세핀염산염정 1mg, 3mg -위약 -독세핀 1, 3mg 또는 위약 1회 1정, qd -85일 *취침 30분 전에 경구투여 *3mg 흰색 타원형 정제 사용하였으나, 신청품목은 파란색 타원형 정제임	-유효성 -안전성	<유효성> -Night 1의 WASO: 독세핀 1mg, 3mg에서 위약에 비해 유의하게 감소(각각 -17.8, -33.8 min) *WASO (ITT군, n=240)(Mean(SD))			
				parameter	placebo (n=81)	1mg (n=77)	3mg (n=82)
				Baseline	119.5(37.67)	120.1(34.97)	117.9(28.15)
				Night 1	108.9(46.01)	91.8(47.09)	74.5(37.88)
						p=0.0053	p<0.0001
				Night 15	107.1(41.09)	100.8(46.22)	91.0(46.70)
		p=0.1945	p=0.0069				
Night 29	104.6(53.52)	96.4(45.33)	84.3(40.86)				

성분명	작용기전	효능효과
디펜히드라민	항히스타민제	일시적 불면증의 완화
독실아민	항히스타민제	불면증의 보조치료 및 진정
독세핀	항히스타민제	수면유지가 어려운 불면증의 치료