

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.10.04	접수번호	20160245518 20160246763
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국페링제약(주)		
제품명	녹더나설하정25마이크로그램(데스모프레신아세트산염) 녹더나설하정50마이크로그램(데스모프레신아세트산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	데스모프레신아세트산염		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정 중 주성분 데스모프레신아세트산염 EP 0.028밀리그램 이 약 1정 중 주성분 데스모프레신아세트산염 EP 0.057밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인에서의 특발성 야간다뇨로 인한 야간뇨 증상의 치료	
	용법용량	남성 : 1일 1회 취침 1시간 전 50마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다. 여성 : 1일 1회 취침 1시간 전 25마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017.10.24	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 백대현, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 안미령, 최돈웅 (기시) 정재원, 안미령, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅, 우선욱, 정명훈

* 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

성인에서의 특발성 야간다뇨로 인한 야간뇨 증상의 치료

○ 용법·용량

남성 : 1일 1회 취침 1시간 전 50마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.

여성 : 1일 1회 취침 1시간 전 25마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.

65세 이상의 고령 환자에서는 데스모프레신의 증량이 권장되지 않는다.

만일 65세 미만의 환자에서 이 약이 충분한 반응을 보이지 않을 경우 다른 데스모프레신 경구제제를 사용하여 증량할 수 있다.

○ 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 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 습관성 및 심리적 변갈증 환자(노량이 24시간동안 40ml/kg을 초과하는 경우)
- 3) 이미 심부전으로 진단되었거나 심부전으로 의심되는 환자 또는 이뇨제 치료가 필요하며 수분 과부하와 관련된 기타 증상 및 그러한 증상의 병력을 지닌 환자
- 4) 중등도 및 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/분 미만)

5) 저나트륨혈증으로 확진된 환자

6) 항이노호르몬 분비과잉 증후군(SIADH)

7) 신성 요붕증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 65세 이상의 고령자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

3) 고혈압을 수반하는 순환기 질환, 중증의 동맥경화증, 관상동맥혈전증 환자(혈압을 상승시켜 증상을 악화시킬 수 있다.)

4) 수분 및/또는 전해질 불균형을 초래할 질환 환자 및 뇌내압이 증가할 위험이 있는 환자

5) 양성 섬유증과 같이 수분 및 전해질 불균형과 관련된 질환을 가진 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다)

6) 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.

7) 고혈압 치료를 위해 티아지드계 또는 루프계 이뇨제를 복용하는 환자나 수분 과부하와 관련되지 않은 기타 질병이 있는 환자

8) 중증 방광기능 이상, 방광출구폐쇄증 환자

4. 이상반응

1) 남성 야간뇨 환자(50마이크로그램, N=222) 및 여성 야간뇨 환자(25마이크로그램, N=219)를 대상으로 한 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 입마름(13%), 두통(3%), 저나트륨혈증(3%), 어지러움(2%)이었다.

이 중 가장 중대한 이상반응은 저나트륨혈증이었고, 저나트륨혈증은 두통, 구역, 구토, 혈청

나트륨 감소, 체중 증가, 권태감, 복통, 근육경련, 어지러움, 혼란, 지각능력 감소 등과 관련이 있다. 심한 경우 경련, 혼수가 나타난다. 여성의 경우 신장 세뇨관의 바소프레신에 대한 민감도가 남성 보다 높아 저나트륨혈증의 위험이 더 크기 때문에 여성의 경우 최소용량을 투여하도록 권장한다.

2) 3상 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

기관	흔함 ($\geq 1/10$)	가끔 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	드물게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)
대사 및 영양계		저나트륨혈증	
신경계		두통, 어지러움	
소화기계	입마름	구역, 설사	변비, 복부팽만감
전신 및 투여부위 상태			피로 말초부종

5. 일반적 주의

- 1) 야간 다뇨증은 심장혈관 또는 수분 과부하와 관련된 기타 의학적 상태의 증상이 될 수 있기 때문에 이 약으로 치료받는 환자, 특히 고령자는 이 약의 치료를 시작하기 전, 임상 검사와 설문을 거쳐야 한다. 만일 그러한 증상이 의심될 경우 이 약의 치료는 권장되지 않는다.
- 2) 수분 섭취는 이 약 투여 전 1시간에서 투여 후 8시간까지 제한되어야 한다. 수분 섭취의 조절 없이 치료를 계속하는 것은 두통, 구역/구토, 체중증가, 심각한 경우 경련 등의 위험 증후와 증상을 보이거나 또는 보이지 않으면서 지속적인 수분 저류 현상 및/또는 저나트륨혈증을 유발할 수 있다.
- 3) 정상 범위 하한치 이하의 혈청 나트륨 수치를 보이는 고령자에서 저나트륨혈증이 발생할 위험이 증가한다. 65세 이상의 환자는 치료 시작 전과 치료 첫 번째 주(치료 시작 후 4~8 일) 그리고 치료 시작 1개월 후에 혈청 나트륨 수치를 모니터링해야 한다.
- 4) 50마이크로그램 용량 투여 시 여성에서의 저나트륨혈증의 위험이 남성에서보다 더 증가한다. 그러므로 투여 용량에 대한 성별 특정 권고사항을 따라야 한다.
- 5) 만약 혈청 나트륨 수치가 정상 범위 하한치 이하로 떨어질 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 6) 전신 감염, 발열, 위염, 장염 등 수분 및/또는 전해질 불균형을 보이는 급성 병발 시 이

약의 투여를 중단하고 이 약의 투여를 재평가해야 한다.

7) 저나트륨혈증을 피하기 위해서는 주의 깊은 수분 섭취 제한이 필요하며, 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 클로르프로마진, 이노제, 카르바마제핀 및 클로르프로파미드와 같은 설포닐우레아계 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)와 같이 SIADH를 유도하는 병용약물 투여 시 혈청 나트륨 수치를 자주 모니터링해야 한다.

8) 낭성 섬유증, 관상동맥성 심질환, 고혈압, 만성신질환, 임신중독증 환자의 경우 주의하여야 한다.

9) 이 약의 치료 시작 후 야간 소변 배설의 감소가 없을 때에는 신장 요붕증 진단을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 클로르프로마진, 이노제, 카르바마제핀 및 클로르프로파미드와 같은 일부 설포닐우레아계 혈당강하제와 같은 SIADH를 유발하는 것으로 알려진 물질은 수분저류현상/저나트륨혈증의 위험을 높일 수 있다.

2) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)와 옥시토신은 데스모프레신의 항이뇨 작용을 증가시키고 수분저류현상/저나트륨혈증을 유발할 수 있다.

3) 리튬은 항이뇨 효과를 감소시킬 수 있다.

4) 경구투여 후 로페라마이드 병용투여 시 혈장 중 데스모프레신 농도를 약 3배 상승시키고 수분저류현상/저나트륨혈증의 위험을 높일 수 있다.

5) 표준화된 27% 지방식이는 이 약의 흡수를 유의하게 감소시킨다(흡수 속도 및 양). 그러나 약력학(노생성 또는 삼투압) 측면에서는 유의한 효과가 관찰되지 않았다.

6) 이 약의 저용량 경구 투여 시 음식물 섭취는 항이뇨작용의 강도와 기간을 감소시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 처방 시 주의하여야 한다. 53명의 요붕증으로 진단된 임부에 대한 자료와 216명의 출혈 합병증을 가진 임부에 대한 자료는 데스모프레신이 임신 또는 태아/신생아

의 건강에 영향을 미치는 부작용이 없음을 나타낸다. 현재까지는 이와 관련된 그 어떤 역학 정보도 존재하지 않는다. 동물실험은 임신, 배아/태아 발달, 분만 또는 출생 후 발달에 대한 직접적이거나 간접적인 유해영향을 입증하지 않는다.

2) 동물 생식연구는 부모와 자손에 대한 임상적으로 관련된 영향을 보여주지 않았다.

인간 태반엽의 체외 분석 모델은 권장된 용량에 따라 데스모프레신이 치료농도로 투여되었을 때 태반 경유를 보이지 않았음을 나타냈다.

3) 데스모프레신아세트산염 고용량(300마이크로그램 비강 투여)을 투여 받은 모유 수유부의 모유 분석 결과는 아이에게 전달되는 데스모프레신의 양은 이노작용을 미칠 정도로 충분하지 않음을 나타낸다. 그러므로 모유 수유를 중단할 필요는 없다.

8. 소아 등에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 사용례는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 투여 시 저나트륨혈증이 발병할 가능성이 높으며 신부전의 발병 가능성도 있다. 그러므로 고령자를 대상으로 치료할 때에는 신중해야 하며 여성의 경우 25마이크로그램, 그리고 남성의 경우 50마이크로그램을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.

2) 고령자의 혈청 나트륨 수치는 치료 전, 치료 첫 번째 주(치료 시작 후 4~8일) 그리고 치료 시작 1개월 후에 정상 범위에 있어야 한다. 만일 혈청 나트륨 수치가 정상 범위 하한치 이하로 떨어지면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 3개월 이상 투여에도 치료 효과를 보지 못한 고령자는 이 약의 투여를 지속하는 것을 다시 고려하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 수분저류현상 및 저나트륨혈증 위험의 증가와 함께 지속시간을 연장시킨다. 저나트륨혈증의 치료는 개별화되어야 하나 데스모프레신 치료의 중단, 수분 섭취 제한, 필요 시 대증요법 등의 일반적인 권고사항을 제공할 수 있다.

11. 적용상의 주의

이 약은 특별한 온도보관조건이 요구되지 않는다. 블리스터에서 이 약을 꺼냈을 경우 즉시 복용해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 기존의 용기에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

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

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
-----	------	------------------	------------------	---------------------	------------------

신청일자	2016.10.04.				
보완요청 일자			2016.12.05. 2017.09.25.	2016.12.26. 2017.08.03.	
보완접수 일자			2017.07.03. 2017.10.10.	2017.08.03. 2017.08.14.	
최종처리 일자	2017.10.24.				

- 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청 품목은 기허가 미니린멜트설하정 60, 120, 240 μ g에서 용량이 감소된 제품(남성 50 μ g, 여성 25 μ g)으로, 특별히 고령 환자(65세 이상)에 더 안전한 투여 용량을 확인하기 위해 개발되었음
- * 기허가 고용량 제품의 경우 저나트륨혈증에 대한 안전성 우려로 고령자(65세 이상)에 투여가 권고되지 않음이 일반적주의에 명시
- 야간뇨 환자를 대상으로 임상시험을 실시한 결과, “3개월 시점에서의 야간뇨 횟수 감소량” 및 “33% 이상 야간뇨 횟수가 감소된 환자 비율”에서 시험약군(남성 50 μ g, 여성 25 μ g)이 위약 대비 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음
- 용법용량의 성별 차이는 용량반응 시험(CS29)에서 저용량 범위(25~50 μ g) 내에서는 약에 대한 여성의 반응성이 더 크게 나타난 결과에서 근거함
- 저나트륨혈증의 발현이 연령 및 용량에 따라 증가하는 양상이 관찰되어 65세 이상의 고령자에서의 야간뇨 치료제로의 유익성이 있을 것으로 판단됨
- 위약대비 유익성 차이가 크게 관찰되지 않았으나, 65세 미만의 경우 효과가 불충분할 경우 동일 제형의 고용량을 선택할 수 있을 것으로 사료됨
- 실시한 5건의 임상시험은 국외(미국, 캐나다)에서 실시되어 국외 허가당시 제출한 자료임을 입증할 수 있는 자료 보완요구하여 제출되었음
- 아울러, 국내 기허가 제품의 허가사항을 고려하여 용법용량, 사용상의 주의사항을 보완 후 변경하여 제출하였음

[약어 및 정의]

- AVP: Arginine vasopressin, 항이뇨호르몬
- FUSP: 방해 받지 않은 첫 수면기간
 잠드는 시간부터 첫 배뇨 또는 배뇨 없이 첫 기상까지의 시간(분)
- NI: Nocturia Impact
- NP: Nocturia Polyuria 야간 다뇨증
 24시간의 소변량 중 야간 소변량의 비율이 $\geq 33\%$ 일 경우
- NPI: Nocturia Polyuria Index 야간 다뇨증 지수
 야간소변량을 24시간 소변량으로 나눈 값(72시간 동안 측정)
 *야간 소변량 정의: 잠든 후 5분에서 아침 기상까지, 기상 후 30분 이내의 첫 배뇨를 포함하는 총 소변량
 *야간 배뇨 정의: 잠든 후 5분에서 아침 기상까지의 배뇨
- N-QoL: Nocturia Quality of Life 야뇨증의 생활질 설문

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 녹더나설하정25마이크로그램, 녹더나설하정50마이크로그램
- 약리학적분류: ATC code H01 - 뇌하수체 시상하부 호르몬 또는 그 유도체
- 신청 효능효과: 성인에서의 특발성 야간다뇨로 인한 야간뇨 증상의 치료
신청 용법용량:
남성 : 1일 1회 취침 1시간 전 50마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.
여성 : 1일 1회 취침 1시간 전 25마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.
- 약리작용 기전: 합성 바소프레신 유사체로서 신장 수집관에서의 수분 재흡수를 촉진하여 뇨생성을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 데스모프레신은 현재 비강, 정맥, 경구 등의 다양한 제형이 시판 중, 일반 경구 제형(0.1, 0.2, 0.4mg)은 녹투푸스(NOCTUPUS) 연구 프로그램에 기반하였으며 65세 이상의 환자를 대상으로 하는 치료는 권장하지 않음
- 신청품목은 데스모프레신(아세트산염)을 포함하는 25µg, 50µg을 포함하는 동결건조물
 - 신청 제품은 새로운 제형인 경구 동결건조물을 개발하였으며, 혀 밑에 투여 시 빠르게 녹고 섭취를 위해 물이 필요없어 간편하게 섭취할 수 있음.
 - 데스모프레신 경구 동결건조물의 목적은 기존의 경구제형을 삼키기 어려워 하는 노령 환자에게서 순응도 향상
 - 특히 기존 충족되지 않은 환자군(65세 이상)에 안전한 투여용량을 확인

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 야간뇨(nocturia)의 약물치료는 일반적으로 데스모프레신 경구제형, 나잘스프레이 또는 이미프라민정제를 사용하며, 비약물치료요법으로 방광훈련 등이 있음
- 국제 요실금학회(ICS) 및 미국비뇨기과학 협회(AUA)에 따른 야간다뇨증의 정의
 - 야간뇨: 배뇨를 위해 밤에 1번 또는 그 이상 깨는 것을 의미
 - 야간다뇨증(nocturnal polyuria)의 정의: 24시간 소변 배설의 비율이 밤에 증가하고, 24시간 배뇨는 정상일 경우로 야간다뇨증 지수(NPI) 기준값으로 33% 이상일 때 정의함
 - NPI 수치는 연령-의존적이며 나이에 따라 증가
- 국제 요실금학회(ICS) 및 미국비뇨기과학 협회(AUA)에 따른 야간뇨의 분류
 - 신장/전신성 과다 소변 생성(야간 다뇨증 또는 완전 24시간 다뇨증)
 - 방광 축적용량 감소와 관련된 하부요로 장애(즉 해부학적 또는 기능적 예를 들면 과민성방광 또는 양성전립선 비대증)
 - 위 증상의 혼합
- 야간다뇨증 75% 환자가 불편감(불면증, 수면장애, 인지력감소, 생산성감소)을 호소하며 생활의 질 하락 초래
 - 부가적인 낙상의 위험 또한 증가

※야뇨증(nocturnal enuresis)은 수면 중 이불에 뇨를 보는 증상을 의미하며 야간뇨와는 구별됨

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

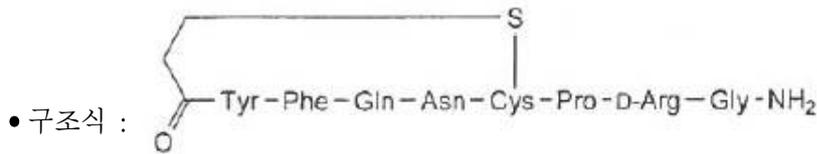
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 데스모프레신아세트산염

- 명칭 : 데스모프레신아세트산염
- 화학명 : (3-sulfanylpropanoyl)-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-L-glutaminy-L-asparaginy-L-cycteinyl-L-prolyl-D-arginylglycinamide cyclic(1→6)-disulfide
- 일반명 : desmopressin
- 분자식 : $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ (MW : 1069)



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 데스모프레신아세트산염
- EP항에 따라 시험한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

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

- 봉해/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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과	
장기보존시험	25°C/60%RH	blister (블리스터하부 : Oriented polyamide, PVC, Aluminium, 블리스터상부 : Paper, Polyethylene Terephthalate, Aluminium, Heat seal lacquer)	48개월동안 기준 내 적합하나, 시간에 따라 함량감소 및 유연물질 증가하는 경향이 있음.	
가속시험	40°C/75%RH		6개월동안 유의한 변화없이 기준 내 적합하나 유연물질 증가 경향 있음.	
가혹 시험	광	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m ²	blister 직접노출	함량감소 및 유연물질 생성
	온도	60°C, 80°C/8주	blister	함량감소 및 유연물질 생성
	습도	75%RH, 40°C/18주	직접노출(punctured blister)	정상 부적합 및 유연물질 생성
	산화	H ₂ O ₂	-	유연물질 생성
	수용액	pH 1, pH 11	-	유연물질 생성

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 48개월 동안 안정성시험 결과 기준 내 적합이므로 '제조일로부터 48개월' 인정가능.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제2항에 의거 3년 안에 발간된 8대 의약품집 수재 품목으로 , 개발국 이외 사용국이 있는 품목으로 약리/독성 면제사유서 제출
 - 2016년 캐나다 의약품집(CPS)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제2항에 의거 3년 안에 발간된 8대 의약품집 수재 품목으로 , 개발국 이외 사용국이 있는 품목으로 약리/독성 면제사유서 제출
 - 2016년 캐나다 의약품집(CPS)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험 보고서에 GCP 준수 명시
- 제출한 5건의 임상시험결과보고서는 모두 국외에서 실시한 것으로 허가당시 제출한 자료임을 확인할 수 있는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 신청 품목과 관련되어 총 5건의 임상시험자료가 제출
 - 1상 1건, 3상 5건으로 이 중 핵심임상시험은 2건

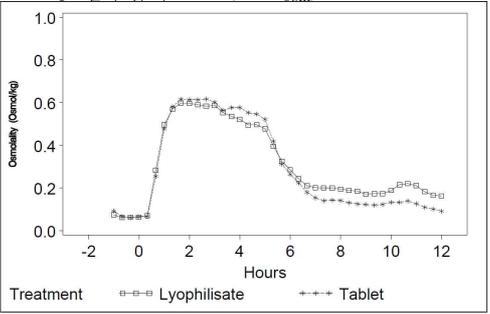
(3상) CS40: 성인 야간뇨 여성환자에서 테스모프레신의 구강붕해정의 유효성 및 안전성 입증을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행설계 임상시험

(3상) CS41: 성인 야간뇨 남성환자에서 테스모프레신의 구강붕해정의 유효성 및 안전성 입증을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행설계 임상시험

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당없음
 - 3상 핵심임상시험에서 사용된 임상시험용 의약품은 시판용 제제와 동일한 조성으로 제조

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과												
임상약리시험																			
1상	CS019 '09	테스모프레신 정제와 미니린멜트 설하정간의 약력학/약동학 비교	공개, 단일기관, 무작위배정, 2×2 교차	건강인 60명	60µg 미니린멜트 설하정 물없이 100µg 일반 정제 (200mL 물과함께)	단회투여 휴약기간 72h 이상	<p><약력학> 1. 뇨중 삼투압의 AUC(AUC_{osm})</p>  <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <tr> <td rowspan="2">AUC_{osm} (mOsm ·h/kg)</td> <td colspan="2">기하평균</td> <td rowspan="2">GMR</td> <td rowspan="2">95% CI</td> </tr> <tr> <td>멜트설하정</td> <td>정제</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2085</td> <td>2209</td> <td>0.94</td> <td>0.8~1.11</td> </tr> </table> <p><약동학> 대부분이 LLOQ 미만으로 정량되어 약동학적</p>	AUC _{osm} (mOsm ·h/kg)	기하평균		GMR	95% CI	멜트설하정	정제		2085	2209	0.94	0.8~1.11
AUC _{osm} (mOsm ·h/kg)	기하평균		GMR	95% CI															
	멜트설하정	정제																	
	2085	2209	0.94	0.8~1.11															

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
							변수를 산출하는 것이 불가능하였음
※ 위 시험에서 사용된 일반정제는 데스모프레신아세트산염을 의미(100µg은 89µg의 데스모프레신에 해당), 미니린멜트설하정의 함량은 데스모프레신(free base)을 의미함							

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 해당없음

기존 알려진 데스모프레신의 정맥 대비 멜트설하정의 생체이용율은 0.25%로 측정.(일반 정제는 약 0.16%)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

데스모프레신의 성별간 AUC 차이는 체중 보정시에는 통계적인 유의성이 나타나지는 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
§ Efficacy : 야간뇨						
2/3 상	CS29	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행설계	야간뇨환자 750명 목표 연령, 취침 중 소변용량 과 야간다뇨 증 유무에	part I 위약 QD 취침전 10µg QD 취침전 25µg QD 취침전 50µg QD 취침전 100µg QD 취침전	28 일 + 6개 월	<유효성 평가> 1. 1차 평가변수: ① 초기 평가에서 최종 검사(28일)까지의 평균 야간 배뇨 횟수의 변화량 <모든 성별 통합> 50, 100µg 용량에서 통계적 유의 <성별에 따른 결과>

				<p>part II 연장 6개월, 맹검 및 투약 용량 유지</p> <p>part I에서 위약에 배정된 환자는 각 시험약의 용량군으로 무작위배정됨</p> <p>partII 종료 환자는 이후 12개월의 공개 연장시험 참여여부 선택</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Placebo (N=156)</td> <td>10 µg (N=155)</td> <td>25 µg (N=152)</td> <td>50 µg (N=148)</td> <td>100 µg (N=140)</td> </tr> <tr> <td>Nocturnal Voids</td> <td>3.27 (1.16)</td> <td>3.21 (1.03)</td> <td>3.35 (1.32)</td> <td>3.39 (1.07)</td> <td>3.22 (1.10)</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SD)</td> <td>2.41 (1.20)</td> <td>2.38 (1.25)</td> <td>2.35 (1.43)</td> <td>2.21 (1.20)</td> <td>1.79 (1.35)</td> </tr> <tr> <td>Day 28 mean (SD)</td> <td>-0.86 (1.05)</td> <td>-0.83 (1.07)</td> <td>-1.00 (1.13)</td> <td>-1.18 (1.19)</td> <td>-1.43 (1.22)</td> </tr> <tr> <td>Mean Δ from baseline (SD)</td> <td>-</td> <td>0.01</td> <td>-0.12</td> <td>-0.28</td> <td>-0.61</td> </tr> <tr> <td>Mean difference (adjusted) [95% CI]</td> <td></td> <td>[-0.22, 0.24]</td> <td>[-0.35, 0.11]</td> <td>[-0.51, -0.04]</td> <td>[-0.85, -0.38]</td> </tr> <tr> <td>p-value vs. placebo</td> <td></td> <td>p=0.9303</td> <td>p=0.3104</td> <td>p=0.0207*</td> <td>p<0.0001*</td> </tr> </table> <p>여성의 경우 25, 50, 100µg 통계적 유의, 남성은 100µg 만 통계적 유의</p> <p>② 초기 평가에서 최종 검사(28일)까지의 평균 야간 배뇨 횟수에서 33% 이상의 감소를 보인 환자비율 <모든 성별></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Placebo (N=156)</td> <td>10 µg (N=155)</td> <td>25 µg (N=152)</td> <td>50 µg (N=148)</td> <td>100 µg (N=146)</td> </tr> <tr> <td>33% Responder Rate</td> <td>73 (47%)</td> <td>73 (47%)</td> <td>76 (50%)</td> <td>79 (53%)</td> <td>103 (71%)</td> </tr> <tr> <td>33% responder</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Odds ratio</td> <td></td> <td>1.02</td> <td>1.15</td> <td>1.30</td> <td>2.89</td> </tr> <tr> <td>[95% CI]</td> <td></td> <td>[0.65, 1.60]</td> <td>[0.73, 1.81]</td> <td>[0.82, 2.05]</td> <td>[1.80, 4.72]</td> </tr> <tr> <td>p-value vs. placebo</td> <td></td> <td>p=0.9420</td> <td>p=0.5527</td> <td>p=0.2662</td> <td>p<0.0001*</td> </tr> </table> <p>100µg 용량에서 통계적 유의</p> <p><성별에 따른 결과></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Placebo</td> <td>10 µg</td> <td>25 µg</td> <td>50 µg</td> <td>100 µg</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Females</td> </tr> <tr> <td>33% Responder Rate</td> <td>(N=66)</td> <td>(N=73)</td> <td>(N=65)</td> <td>(N=71)</td> <td>(N=66)</td> </tr> <tr> <td>33% responder</td> <td>28 (42%)</td> <td>41 (56%)</td> <td>40 (62%)</td> <td>42 (59%)</td> <td>51 (77%)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio</td> <td></td> <td>1.82</td> <td>2.34</td> <td>2.07</td> <td>5.38</td> </tr> <tr> <td>[95% CI]</td> <td></td> <td>[0.92, 3.63]</td> <td>[1.15, 4.85]</td> <td>[1.04, 4.19]</td> <td>[2.51, 12.04]</td> </tr> <tr> <td>p-value vs. placebo</td> <td></td> <td>p=0.0880</td> <td>p=0.0197*</td> <td>p=0.0405*</td> <td>p<0.0001*</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Males</td> </tr> <tr> <td>33% Responder Rate</td> <td>(N=90)</td> <td>(N=82)</td> <td>(N=87)</td> <td>(N=77)</td> <td>(N=80)</td> </tr> <tr> <td>33% responder</td> <td>45 (50%)</td> <td>32 (39%)</td> <td>36 (41%)</td> <td>37 (48%)</td> <td>52 (65%)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio</td> <td></td> <td>0.64</td> <td>0.69</td> <td>0.90</td> <td>1.88</td> </tr> <tr> <td>[95% CI]</td> <td></td> <td>[0.35, 1.17]</td> <td>[0.38, 1.25]</td> <td>[0.48, 1.67]</td> <td>[1.01, 3.53]</td> </tr> <tr> <td>p-value vs. placebo</td> <td></td> <td>p=0.1502</td> <td>p=0.2225</td> <td>p=0.7375</td> <td>p=0.0477*</td> </tr> </table> <p>※여성의 경우 25, 50, 100µg 통계적 유의, 남성은 100µg 만 통계적 유의</p> <p><안전성 평가> 5% 이상 발현된 TEAE는 구갈(32%), 두통(7%)이었으며, 그 외 오심, 설사, 어지러움, 저나트륨혈증 등이 있음</p> <p><유효성 평가></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>25µg (n=85)</td> <td>50µg (n=77)</td> <td>100µg (n=73)</td> </tr> <tr> <td>1년 투여시점에 야간 배뇨 횟수는 초기 시점대비 감소 양상</td> <td>-1.40</td> <td>-1.77</td> <td>-2.11</td> </tr> <tr> <td>1년 투여시 33% 이상의 감소를 보인 환자비율</td> <td>73%</td> <td>71%</td> <td>88%</td> </tr> </table> <p><안전성 평가> 투여 용량과 관계없이 72%의 환자에서 이상사례를 경험하였음. 3개의 용량군에서 5% 이상 발현된 TEAE는 상기도 감염, 비인두염, 요로감염, 인플루엔자, 고혈압으로 관찰됨 연구자에 의해 약물관련성이 의심되는 이상약물반응은 구갈, 저나트륨혈증, 두통, 고혈압, 혈중 나트륨 감소이었음</p>		Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=140)	Nocturnal Voids	3.27 (1.16)	3.21 (1.03)	3.35 (1.32)	3.39 (1.07)	3.22 (1.10)	Baseline mean (SD)	2.41 (1.20)	2.38 (1.25)	2.35 (1.43)	2.21 (1.20)	1.79 (1.35)	Day 28 mean (SD)	-0.86 (1.05)	-0.83 (1.07)	-1.00 (1.13)	-1.18 (1.19)	-1.43 (1.22)	Mean Δ from baseline (SD)	-	0.01	-0.12	-0.28	-0.61	Mean difference (adjusted) [95% CI]		[-0.22, 0.24]	[-0.35, 0.11]	[-0.51, -0.04]	[-0.85, -0.38]	p-value vs. placebo		p=0.9303	p=0.3104	p=0.0207*	p<0.0001*		Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=146)	33% Responder Rate	73 (47%)	73 (47%)	76 (50%)	79 (53%)	103 (71%)	33% responder						Odds ratio		1.02	1.15	1.30	2.89	[95% CI]		[0.65, 1.60]	[0.73, 1.81]	[0.82, 2.05]	[1.80, 4.72]	p-value vs. placebo		p=0.9420	p=0.5527	p=0.2662	p<0.0001*		Placebo	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg	Females						33% Responder Rate	(N=66)	(N=73)	(N=65)	(N=71)	(N=66)	33% responder	28 (42%)	41 (56%)	40 (62%)	42 (59%)	51 (77%)	Odds ratio		1.82	2.34	2.07	5.38	[95% CI]		[0.92, 3.63]	[1.15, 4.85]	[1.04, 4.19]	[2.51, 12.04]	p-value vs. placebo		p=0.0880	p=0.0197*	p=0.0405*	p<0.0001*	Males						33% Responder Rate	(N=90)	(N=82)	(N=87)	(N=77)	(N=80)	33% responder	45 (50%)	32 (39%)	36 (41%)	37 (48%)	52 (65%)	Odds ratio		0.64	0.69	0.90	1.88	[95% CI]		[0.35, 1.17]	[0.38, 1.25]	[0.48, 1.67]	[1.01, 3.53]	p-value vs. placebo		p=0.1502	p=0.2225	p=0.7375	p=0.0477*		25µg (n=85)	50µg (n=77)	100µg (n=73)	1년 투여시점에 야간 배뇨 횟수는 초기 시점대비 감소 양상	-1.40	-1.77	-2.11	1년 투여시 33% 이상의 감소를 보인 환자비율	73%	71%	88%
	Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=140)																																																																																																																																																																								
Nocturnal Voids	3.27 (1.16)	3.21 (1.03)	3.35 (1.32)	3.39 (1.07)	3.22 (1.10)																																																																																																																																																																								
Baseline mean (SD)	2.41 (1.20)	2.38 (1.25)	2.35 (1.43)	2.21 (1.20)	1.79 (1.35)																																																																																																																																																																								
Day 28 mean (SD)	-0.86 (1.05)	-0.83 (1.07)	-1.00 (1.13)	-1.18 (1.19)	-1.43 (1.22)																																																																																																																																																																								
Mean Δ from baseline (SD)	-	0.01	-0.12	-0.28	-0.61																																																																																																																																																																								
Mean difference (adjusted) [95% CI]		[-0.22, 0.24]	[-0.35, 0.11]	[-0.51, -0.04]	[-0.85, -0.38]																																																																																																																																																																								
p-value vs. placebo		p=0.9303	p=0.3104	p=0.0207*	p<0.0001*																																																																																																																																																																								
	Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=146)																																																																																																																																																																								
33% Responder Rate	73 (47%)	73 (47%)	76 (50%)	79 (53%)	103 (71%)																																																																																																																																																																								
33% responder																																																																																																																																																																													
Odds ratio		1.02	1.15	1.30	2.89																																																																																																																																																																								
[95% CI]		[0.65, 1.60]	[0.73, 1.81]	[0.82, 2.05]	[1.80, 4.72]																																																																																																																																																																								
p-value vs. placebo		p=0.9420	p=0.5527	p=0.2662	p<0.0001*																																																																																																																																																																								
	Placebo	10 µg	25 µg	50 µg	100 µg																																																																																																																																																																								
Females																																																																																																																																																																													
33% Responder Rate	(N=66)	(N=73)	(N=65)	(N=71)	(N=66)																																																																																																																																																																								
33% responder	28 (42%)	41 (56%)	40 (62%)	42 (59%)	51 (77%)																																																																																																																																																																								
Odds ratio		1.82	2.34	2.07	5.38																																																																																																																																																																								
[95% CI]		[0.92, 3.63]	[1.15, 4.85]	[1.04, 4.19]	[2.51, 12.04]																																																																																																																																																																								
p-value vs. placebo		p=0.0880	p=0.0197*	p=0.0405*	p<0.0001*																																																																																																																																																																								
Males																																																																																																																																																																													
33% Responder Rate	(N=90)	(N=82)	(N=87)	(N=77)	(N=80)																																																																																																																																																																								
33% responder	45 (50%)	32 (39%)	36 (41%)	37 (48%)	52 (65%)																																																																																																																																																																								
Odds ratio		0.64	0.69	0.90	1.88																																																																																																																																																																								
[95% CI]		[0.35, 1.17]	[0.38, 1.25]	[0.48, 1.67]	[1.01, 3.53]																																																																																																																																																																								
p-value vs. placebo		p=0.1502	p=0.2225	p=0.7375	p=0.0477*																																																																																																																																																																								
	25µg (n=85)	50µg (n=77)	100µg (n=73)																																																																																																																																																																										
1년 투여시점에 야간 배뇨 횟수는 초기 시점대비 감소 양상	-1.40	-1.77	-2.11																																																																																																																																																																										
1년 투여시 33% 이상의 감소를 보인 환자비율	73%	71%	88%																																																																																																																																																																										
3상 CS31	공개, 장기안전성, 평행군	야간뇨환자	<p>25µg</p> <p>50µg</p> <p>100µg</p> <p>*CS29 part II에서 10µg으로 배정된 환자는 나머지 고용량군으로 배정(4주간격으로 혈청 sodium농도를 기준으로 1주일 단위로 monitor)</p>	2년																																																																																																																																																																									
3상 CS40	다기관, 무작위, 위약대조, 이중맹검, 평행군	야간다뇨증으로 인한 야뇨증 환자(여성) 268명 무작위배정	위약 QD 취침전 25µg QD 취침전	3개월																																																																																																																																																																									

			*취침 시 2번 이상의 배뇨 65세 기준으로 층화배정			<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>차이</td> <td>CI</td> <td>e</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-1.46</td> <td>-1.24</td> <td>-0.22</td> <td>-0.42, -0.02</td> <td>0.0280</td> </tr> </table> <p>② 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수에서 33% 이상의 감소를 보인 환자비율</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>테스모 프레신</td> <td>위약</td> <td colspan="3">위약 대비</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Odds ratio</td> <td>95% CI</td> <td>p-value</td> </tr> <tr> <td>Probability</td> <td>0.76</td> <td>0.64</td> <td rowspan="2">1.85</td> <td>-1.19, -2.86</td> <td rowspan="2">0.0061</td> </tr> <tr> <td>Odds</td> <td>3.23</td> <td>1.75</td> </tr> </table> <p><안전성 평가> 이상반응 발현율은 위약군 45%, 시험약군 44% 였으며, 5% 이상 이상 발현된 TEAE는 요로감염, 두통, 상기도 감염 이었음 2% 이상 발현된 ADR은 구갈, 두통, 투약오류, 졸음, 발진으로 보고되었음</p>				차이	CI	e		-1.46	-1.24	-0.22	-0.42, -0.02	0.0280		테스모 프레신	위약	위약 대비						Odds ratio	95% CI	p-value	Probability	0.76	0.64	1.85	-1.19, -2.86	0.0061	Odds	3.23	1.75																					
			차이	CI	e																																																							
	-1.46	-1.24	-0.22	-0.42, -0.02	0.0280																																																							
	테스모 프레신	위약	위약 대비																																																									
			Odds ratio	95% CI	p-value																																																							
Probability	0.76	0.64	1.85	-1.19, -2.86	0.0061																																																							
Odds	3.23	1.75																																																										
3상	CS41	다기관, 무작위, 위약대조, 이중맹검, 평행군	야간다뇨증으로 인한 야뇨증 환자(남성) *취침 시 2번 이상의 배뇨 65세 기준으로 층화배정	part I 위약 QD 취침전 50µg QD 취침전 75µg QD 취침전 part II 공개 연장 모두 100µg QD 취침전으로 배정	3 개월 + 1 개월	<p><유효성 평가> 1. 1차 공동 평가변수: ① 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수의 변화량</p> <table border="1"> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td>테스모 프레신</td> <td>위약</td> <td colspan="3">위약 대비</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>군 간 차이</td> <td>95% CI</td> <td>p-value</td> </tr> <tr> <td>75µg</td> <td>-1.29</td> <td>-0.88</td> <td>-0.41</td> <td>-0.61-0.22</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>50µg</td> <td>-1.25</td> <td>-0.88</td> <td>-0.37</td> <td>-0.57-0.17</td> <td>0.0003</td> </tr> </table> <p>② 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수에서 33% 이상의 감소를 보인 환자비율</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>테스모 프레신</td> <td>위약</td> <td colspan="3">위약 대비</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Odds ratio</td> <td>95% CI</td> <td>p-value</td> </tr> <tr> <td>Probability</td> <td>0.67</td> <td>0.50</td> <td rowspan="2">2.04</td> <td>-1.38, -3.03</td> <td rowspan="2">0.0004</td> </tr> <tr> <td>Odds 75µg</td> <td>2.08</td> <td>1.02</td> </tr> <tr> <td>Probability</td> <td>0.67</td> <td>0.50</td> <td rowspan="2">1.98</td> <td>-1.32, -2.96</td> <td rowspan="2">0.0009</td> </tr> <tr> <td>Odds 50µg</td> <td>2.01</td> <td>1.02</td> </tr> </table> <p><안전성 평가> Part I에서 이상반응 발현율은 위약군 41%, 50µg군 39%, 75µg군 40% 였으며, 5% 이상 이상 발현된 TEAE는 구갈, 두통 이었음 2% 이상 발현된 ADR은 구갈, 변비, 저나트륨혈증, 두통으로 보고되었음</p>	Adjusted mean	테스모 프레신	위약	위약 대비						군 간 차이	95% CI	p-value	75µg	-1.29	-0.88	-0.41	-0.61-0.22	<0.0001	50µg	-1.25	-0.88	-0.37	-0.57-0.17	0.0003		테스모 프레신	위약	위약 대비						Odds ratio	95% CI	p-value	Probability	0.67	0.50	2.04	-1.38, -3.03	0.0004	Odds 75µg	2.08	1.02	Probability	0.67	0.50	1.98	-1.32, -2.96	0.0009	Odds 50µg	2.01	1.02
Adjusted mean	테스모 프레신	위약	위약 대비																																																									
			군 간 차이	95% CI	p-value																																																							
75µg	-1.29	-0.88	-0.41	-0.61-0.22	<0.0001																																																							
50µg	-1.25	-0.88	-0.37	-0.57-0.17	0.0003																																																							
	테스모 프레신	위약	위약 대비																																																									
			Odds ratio	95% CI	p-value																																																							
Probability	0.67	0.50	2.04	-1.38, -3.03	0.0004																																																							
Odds 75µg	2.08	1.02																																																										
Probability	0.67	0.50	1.98	-1.32, -2.96	0.0009																																																							
Odds 50µg	2.01	1.02																																																										
<p>1) 투여 방법 : 취침 약 1시간 전 물없이 허밀에 정제를 위치시킴</p> <p>2) 유효성 평가 : 3일 연속 배뇨일지를 기반으로 측정</p>																																																												

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험번호	시험제목
CS40	성인 야간뇨 여성 환자에서 테스모프레신의 구강붕해정의 유효성 및 안전성 입증을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행설계 임상시험
CS41	성인 야간뇨 남성 환자에서 테스모프레신의 구강붕해정의 유효성 및 안전성 입증을 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행설계 임상시험

(CS40-여성)

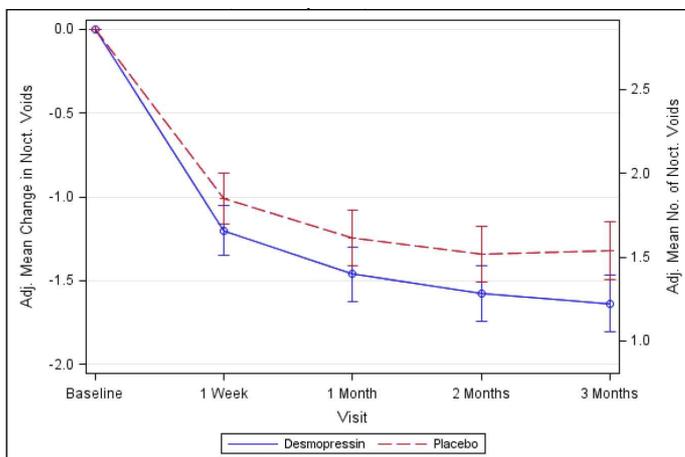
- 1차 유효성 평가(공동)
 - 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수의 변화량(FAS)

<3개월 시점>

	Desmopressin	Placebo	Comparison versus Placebo		
			Treatment contrast	95% CI	p-value
Adjusted means	-1.46	-1.24	-0.22	[-0.42, -0.02]	0.0280*

<각 시점별 추이>

Time Point	Desmopressin 25 µg (N=133)	Placebo (N=128)
Baseline	2.84 (0.887)	2.88 (0.798)
Mean (SD)	2.67	2.67
Median	2, 9.67	2, 7
Minimum, maximum		
Month 3	(N=113)	(N=107)
Mean (SD)	1.15 (0.912)	1.52 (1.11)
Mean change (SD)	-1.69 (0.978)	-1.38 (1.13)
Median change	-1.67	-1.33
Minimum, maximum change	-6.33, 1	-3.67, 1.67



- 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수에서 33% 이상의 감소를 보인 환자비율

<3개월 시점>

	Desmopressin	Placebo	Comparison versus Placebo		
Probability	0.76	0.64	Odds Ratio	95% CI	p-value
Odds	3.23	1.75			

(CS41-남성)

• 1차 유효성 평가(공동)

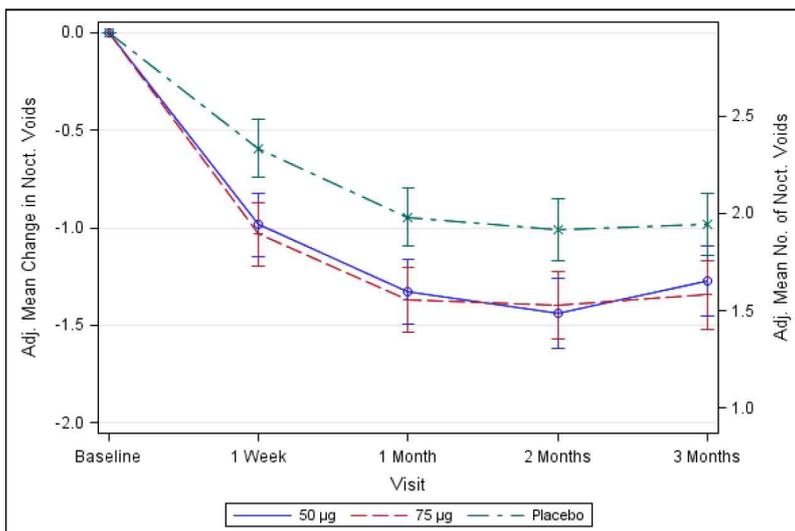
- 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수의 변화량(FAS)

<3개월 시점>

	Desmopressin	Placebo	Comparison versus Placebo			
			Treatment contrast	95% CI	p-value	
Adjusted means	75 µg	-1.29	-0.88	-0.41	[-0.61, -0.22]	<0.0001*
	50 µg	-1.25	-0.88	-0.37	[-0.57, -0.17]	0.0003*

<각 시점별 추이>

Time Point	Desmopressin 75 µg (N=124)	Desmopressin 50 µg (N=119)	Placebo (N=142)
Baseline			
Mean (SD)	2.99 (0.897)	2.88 (0.864)	2.9 (0.807)
Median	3	2.67	2.67
Minimum, maximum	1.67, 6.33	2, 6	1, 5.67
Month 3	(N=106)	(N=103)	(N=125)
Mean (SD)	1.56 (1.12)	1.58 (0.999)	1.94 (1.11)
Mean change (SD)	-1.37 (1.13)	-1.25 (1.01)	-0.984 (1.04)
Median change	-1.33	-1.33	-1
Minimum, maximum change	-4.67, 0.667	-4.33, 1.33	-3.67, 2



- 기저치에서 평가시점별 평균 야간 배뇨 횟수에서 33% 이상의 감소를 보인 환자비율
<3개월 시점>

Desmopressin 75 µg		Placebo	Comparison versus Placebo		
Probability	0.67	0.50	Odds Ratio	95% CI	p-value
Odds	2.08	1.02			
Desmopressin 50 µg		Placebo	Comparison versus Placebo		
Probability	0.67	0.50	Odds Ratio	95% CI	p-value
Odds	2.01	1.02			

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 여성에 25µg 및 남성에 50µg 투여 시 공통적인 공동 일차 평가항목(야간뇨 횟수 변화량 및 반응자 비율)에서 위약대비 통계적으로 유의적인 차이를 보였음. 남성에서 50µg과 75µg 사이에는 유효성은 유사하였음. 야간뇨의 개선은 치료 첫주에 관찰되어 3개월 까지 유지 되는 양상을 보였음
- 유효성 평가변수 결과 종합

	CS40(여성)		CS41(남성)	
	위약	25µg	위약	50µg(남성)
기저치 대비 평균 야간 배뇨 변화	-1.24	-1.46	-0.88	-1.25
배뇨 횟수 33% 이상 감소한 반응자 비율(%)	64%	76%	50%	67%

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상사례 발현율은 위약군의 경우 41~59%, 시험약군에서는 39~69%로 관찰되었음
- 5% 이상 보고된 TEAE는 구갈, 저나트륨혈증, 두통이었음. 특히 저나트륨혈증은 용량에 따라 발현율이 증가되는 양상을 보였으며 대부분 경도~중등도에 해당하였음

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Placebo (N=429) n (%)	10 µg (N=194) n (%)	25 µg (N=331) n (%)	50 µg (N=311) n (%)	75 µg (N=122) n (%)	100 µg (N=194) n (%)
Any adverse event	196 (46)	122 (63)	181 (55)	180 (58)	49 (40)	133 (69)
Eye disorders						
Dry eye	0	4 (2)	2 (<1)	0	0	0
Gastrointestinal disorders						
Dry mouth*	55 (13)	65 (34)	60 (18)	64 (21)	1 (<1)	56 (29)
Diarrhoea	10 (2)	5 (3)	13 (4)	12 (4)	4 (3)	3 (2)
Constipation	7 (2)	5 (3)	10 (3)	4 (1)	1 (<1)	2 (1)
Nausea	4 (<1)	5 (3)	8 (2)	9 (3)	3 (2)	9 (5)
Abdominal discomfort	2 (<1)	5 (3)	4 (1)	2 (<1)	0	4 (2)
Gastro-oesophageal reflux disease	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
General Disorders and Administration						
Site Conditions						
Fatigue	3 (<1)	9 (5)	2 (<1)	6 (2)	2 (2)	4 (2)
Oedema peripheral	4 (<1)	3 (2)	2 (<1)	4 (1)	5 (4)	5 (3)
Infections and Infestations						
Nasopharyngitis	12 (3)	6 (3)	10 (3)	5 (2)	4 (3)	7 (4)
Upper respiratory tract infection	11 (3)	4 (2)	10 (3)	8 (3)	2 (2)	7 (4)
Urinary tract infection	11 (3)	3 (2)	6 (2)	7 (2)	0	4 (2)
Sinusitis	4 (<1)	7 (4)	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (1)
Investigations						
Blood sodium decreased	1 (<1)	2 (1)	2 (<1)	5 (2)	2 (2)	8 (4)
Metabolism and Nutrition Disorders						
Hyponatraemia	3 (<1)	2 (1)	5 (2)	9 (3)	5 (4)	11 (6)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Placebo (N=429) n (%)	10 µg (N=194) n (%)	25 µg (N=331) n (%)	50 µg (N=311) n (%)	75 µg (N=122) n (%)	100 µg (N=194) n (%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders						
Back pain	2 (<1)	2 (1)	9 (3)	4 (1)	2 (2)	3 (2)
Arthralgia	5 (1)	2 (1)	7 (2)	2 (<1)	0	2 (1)
Muscle spasms	5 (1)	4 (2)	6 (2)	5 (2)	0	5 (3)
Nervous System Disorders						
Headache	18 (4)	14 (7)	18 (5)	22 (7)	7 (6)	15 (8)
Dizziness	2 (<1)	7 (4)	5 (2)	11 (4)	1 (<1)	7 (4)
Psychiatric Disorders						
Insomnia	2 (<1)	7 (4)	2 (<1)	9 (3)	0	5 (3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders						
Cough	2 (<1)	1 (<1)	6 (2)	5 (2)	0	7 (4)
Oropharyngeal pain	4 (<1)	5 (3)	2 (<1)	4 (1)	0	1 (<1)

• 저나트륨혈증

- 50세 미만 여성 및 65 세 미만 남성의 저나트륨혈증은 관찰되지 않았음. 50세 이상의 여성은 50 세 이상의 남성 보다 저나트륨혈증의 위험이 5배 더 높았다.(p=0.015), 25µg 까지의 용량에서 65 세 이하의 여성에서 저나트륨혈증은 발견되지 않았음
- 심각한 이상사례(SAE)에 해당하는 저나트륨혈증은 50µg 군에서 2명, 75µg 군에서 4명으로 보고
- * 본 임상프로그램에서는 저나트륨혈증을 혈청나트륨 수치 135mmol/L 이하 수치로 정의

경증: 134~130mmol/L

중등도: <130mmol/L

중증: ≤125mmol/L

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 야간뇨 환자를 대상으로 임상시험을 실시한 결과, “3개월 시점에서의 야간뇨 횟수 감소량” 및 “33% 이상 야간뇨 횟수가 감소된 환자 비율”에서 시험약군(남성 50µg, 여성 25µg)이 위약 대비 통계적으로

유의한 개선이 관찰되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 영국(2016.04.21. 허가), 캐나다(2012.12.06.)

구분	신청품목	영국
제품명	녹더나설하정50마이크로그램 녹더나설하정25마이크로그램	Noqdirna 25 microgram oral lyophilisate Noqdirna 50 microgram oral lyophilisate
회사명	한국페링제약(주)	Ferring Pharmaceuticals Ltd
주성분 및 그 분량	데스모프레신아세트산염 0.028mg(데스모프레신으로서 25µg) 데스모프레신아세트산염 0.057mg(데스모프레신으로서 50µg)	Each oral lyophilisate contains desmopressin acetate equivalent to 25 micrograms desmopressin. Each oral lyophilisate contains desmopressin acetate equivalent to 50 micrograms desmopressin.
효능·효과	성인에서의 특발성 야간다뇨로 인한 야간뇨 증상의 치료	4.1 Therapeutic indications Noqdirna is indicated for symptomatic treatment of nocturia due to idiopathic nocturnal polyuria in adults (see section 5.1).
용법·용량	남성 : 1일 1회 취침 1시간 전 50마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다. 여성 : 1일 1회 취침 1시간 전 25마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다. <u>65세 이상의 고령 환자에서는 데스모프레신의 증량이 권장되지 않는다. 만일 65세 미만의 환자에서 이 약이 충분한 반응을 보이지 않아 더 높은 용량이 고려될 경우, 다른 데스모프레신 경구 동결건조 제제를 사용하여 치료를 시작할 수 있다.</u>	4.2 Posology and method of administration Posology • Women: 25 microgram daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water. • Men: 50 microgram daily, one hour before bedtime, administered sublingually without water. A dose increase with this product is not recommended in elderly patients ≥ 65 years. If higher doses are considered for patients under the age of 65 years in case of an insufficient response to Noqdirna, other desmopressin oral lyophilisate products should be used (see sections 4.4, 4.8 and 5.1) In the event of signs or symptoms of water retention and/or hyponatremia (headache, nausea/vomiting, weight gain, and, in severe cases, convulsions) treatment should be interrupted and reassessed. When restarting treatment strict fluid restriction should be enforced and serum sodium levels monitored (see section 4.4). Noqdirna should be discontinued if the serum sodium level falls below the lower limit of normal range (i.e.135 mmol/L) Special Populations Renal impairment

구분	신청품목	영국
		<p>Noqdirna is contraindicated in patients with moderate and severe renal insufficiency (see section 4.3).</p> <p>Hepatic impairment</p> <p>No dose adjustment is needed for patients with hepatic impairment (see section 5.2).</p> <p>Method of administration</p> <p>Noqdirna is placed under the tongue where it dissolves without the need for water.</p> <p>Food intake may reduce the intensity and duration of the antidiuretic effect at low doses of desmopressin (see section 5.2)</p>

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기허가1	기허가2
제품명	<p>녹더나설하정50마이크로그램</p> <p>녹더나설하정25마이크로그램</p>	<p>미니린멜트설하정60마이크로그램(데스모프레신아세트산염)</p> <p>미니린멜트설하정120마이크로그램(데스모프레신아세트산염)</p> <p>미니린멜트설하정240마이크로그램(데스모프레신아세트산염)</p>	<p>미니린정0.1밀리그램(데스모프레신아세트산염)</p> <p>미니린정0.2밀리그램(데스모프레신아세트산염)</p>
회사명	한국페링제약(주)	한국페링제약(주)	한국페링제약(주)
주성분 및 그분량	<p>데스모프레신아세트산염 0.028mg (데스모프레신으로서 25µg)</p> <p>데스모프레신아세트산염 0.057mg (데스모프레신으로서 50µg)</p>	<p>데스모프레신아세트산염 0.068mg (데스모프레신으로서 60µg)</p> <p>데스모프레신아세트산염 0.136mg (데스모프레신으로서 120µg)</p> <p>데스모프레신아세트산염 0.272mg (데스모프레신으로서 240µg)</p>	<p>데스모프레신아세트산염 0.1mg(데스모프레신으로서 89µg)</p> <p>데스모프레신아세트산염 0.2mg(데스모프레신으로서 178µg)</p>
효능·효과	성인에서의 특발성 야간다뇨로 인한 야간뇨 증상의 치료	일차성야뇨증 (5세이상), 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료 (성인에 한함)	일차성 야뇨증(5세이상), 야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료 (성인에 한함)
용법·용량	<p>남성 : 1일 1회 취침 1시간 전 50마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.</p> <p>여성 : 1일 1회 취침 1시간 전 25마이크로그램을 물 없이 설하 투여한다.</p> <p><u>65세 이상의 고령 환자에서는 데스모프레신의 증량이 권장되지 않는다. 만일 65세 미만의 환자에서 이 약이 충분한 반응을 보이지 않아 더</u></p>	<p>일차성 야뇨증 (5세이상)</p> <p>: 취침시 데스모프레신으로서 120µg을 설하 투여한다. 효과가 충분하지 않을 경우 240µg까지 증량할 수 있다. 치료기간 중에는 수분섭취를 제한하여야 한다.</p> <p>수분저류나 저나트륨혈증의 증후(두통, 구역/구토, 체중증가, 그리고 심한 경우는 경련)가 나타나는 경우에는 환자가 완전히 회복될 때까지</p>	<p>일차성 야뇨증(5세이상)</p> <p>: 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.</p>

구분	신청품목	기허가1	기허가2
	<p><u>높은 용량이 고려될 경우, 다른 데스모프레신 경구 동결건조 제제를 사용하여 치료를 시작할 수 있다.</u></p>	<p>치료를 중단하여야 한다.</p> <p>이 약으로 치료를 다시 시작하고자 할 때는 엄격하게 수분섭취를 제한하여야 한다. 치료의 지속여부는 투여 3개월 후 적어도 1주일간 투여를 중지한 상태에서 결정한다.</p> <p>야간다뇨와 관련있는 야간뇨증상의 치료 (성인에 한함)</p> <p>: 취침시 데스모프레신으로서 60μg을 설하 투여한다. 일주일 후에도 효과가 충분하지 않을 경우 120μg으로 증량하고, 계속하여 효과가 충분하지 않으면 일주일 간격으로 증량하여 240μg까지 사용할 수 있다. 치료기간 중에는 수분섭취를 제한하여야 한다. 용량결정 후 4주 이내에도 임상적인 효과가 없을 경우 투여를 중지한다.</p>	<p>야간다뇨와 관련이 있는 야간뇨증상의 치료(성인에 한함)</p> <p>: 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.</p> <p>용량결정 후 4주이내에도 임상적인 효과가 없을 경우 투여를 중지한다.</p>