디너지아장용정(신풍제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정당 독실아민숙신산염 10mg, 피리독신염산염 10mg
제형 및 성상	한쪽면에 적색의 임산부 그림이 새겨진 흰색의 원형 장용코팅정제
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
의약품 분류	235(최토제,진토제)/ 전문의약품
품목허가일	2020.4.3.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 임부의 구역·구토[1)2)3)]

- **(정의)** 입덧은 임신기간 중 b-hCG증가 및 estrogen 증가로 발생하는 것으로 알려져 있으며, b-hCG 증가가 심한 임신 8-12주 사이에 nausea, vomiting 증상이 심해짐에 따라 발생함 주로 임신 4-9주경부터 증상이 시작되어 12-15주경 가장 심하고 20주가 되면 대부분 호전되지만 9-20% 정도의 임산부는 20주가 넘거나 심한 경우 임신 기간 내내 지속되는 경우도 있음
- **(진단)** 임신기간의 구토 증상으로 진단. 임신을 확인하고, 구토의 원인이 기질적인 원인(뇌종양, 감염, 뇌압상승, 위장관 질환 등)에 의한 것이 아닐 때 확진함
  - 임신 과다구토의 경우 하루 3번 이상 구토를 하며, 5% 이상의 체중감소, 요검사에서 케톤이 나타나는 경우에 진단할 수 있음
- **(역학)** 임신 중 구역 및 구토는 대개 임신의 50-90% 정도로 보고 되고 있으며 이 중 50-55% 정도는 두 가지 증상을 모두 동반하고 있으며 25% 정도는 구역 증상만을 호소하기도 함
  - 임신 과다 구토는 임신 중 구역 및 구토의 심한 형태로 0.3-3%에서 발생하게 됨. 증상이 매우 심하고 지속되어 체중감소, 탈수 및 전해질 이상, 비타민 및 미량원소 결핍 등이 초래되는 상태임
- **(치료)** 임신 중 구역 구토의 치료 목표는 증상의 심각성 완화, 삶의 질 개선, 저혈량증, 케톤뇨증 및 전해질 이상 교정, 합병증 예방 및 태아에 대한 잠재적 영향의 최소화하는 것임
  - 임신 중 구역 및 구토의 보존적 치료로 메스꺼움을 유발하는 냄새, 음식 또는 보충제에 노출되지 않도록 하며 수액 공급을 통해 탈수 및 전해질불균형의 교정을 목표로 함
  - 약물 요법으로는 비타민 B6, 항히스타민제, 위장관 운동 촉진제(prokinetic agents) 등이 포함됨

---

1) ACOG PRACTICE BULLETIN_Clinical Management Guidelines for Obstetrician-GynecologistsClinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists>Nausea and Vomiting of Pregnancy OBSTETRICS & GYNECOLOGY. 2018, 131(1):e15-30

2) 대한산부인과학회([redacted])

3) 한국모자보건학회([redacted])

(2) 약제 특성

○ 피리독신은 수용성 비타민으로 아미노산, 지질 및 탄수화물의 대사에 관여하고, 독실라민은 H1 수용체에서 직접적으로 히스타민을 억제하는 작용을 하며, 간접적으로 전정기관에 작용함으로써, 무스카린 수용체에 억제작용을 보여 구토 중추의 자극을 감소시킴.[4)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[5)6)7)]에서 신청품을 경증 중등도 임부의 구역 구토의 치료를 위한 1차 약제로 언급하고 있고 가이드라인[8)9)]에서도 신청품이 피리독신 단독 요법에 비해 더 효과적이라고 언급하며 일차 약제로 권고함

4) 한국모자보건학회([redacted])

5) Williams Obstetrics, 26e (2022.) Chapter 57. Gastrointestinal Disorders

6) Current Medical Diagnosis & Treatment, 62e (2023.) chapter 19. Obstetrics & Obstetric Disorders

7) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14E (2022.) chapter 54. Gastrointestinal Motility and Water Flux, Emesis, and Biliary and Pancreatic Disease

8) ACOG PRACTICE BULLETIN_Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists> Nausea and Vomiting of Pregnancy. OBSTETRICS & GYNECOLOGY. 2018,131(1):e15-30

9) The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum Green-top Guideline No. 69 June 2016 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

(4) 임상 연구 논문

○ **[위약군 대조 임상]**[10][11] 18세 이상, 임신 기간 7-14주 사이에 있고 PUQE(pregnancy unique quantification of emesis) 점수[12] 6점 이상의 구역·구토를 경험하고 식단/생활습관 변경 등의 보존적 요법에 반응하지 않는 임부를 대상으로 신청품(131명)과 위약대조군(125명)을 비교한 무작위배정, 이중맹검, 다기관 위약대조 임상 연구 결과,

- 일차 평가지표로 기저 수치 대비 PUQE 점수의 변화와 산모의 현재 웰빙 점수에 대한 보고[13]를 설정함
  - PUQE 점수는 신청품군에서 기저 수치 대비 -4.8±2.7의 감소를 보였고, 위약군에서는 기저 수치 대비 -3.9±2.6의 감소를 보여 통계적으로 유의하게 신청품군에서 위약군 대비 기저 수치에서 더 큰 차이를 보임(p=0.006)
  - 웰빙 점수 신청품군에서 2.8±2.8, 위약군에서 1.8±2.2로 통계적으로 유의하게 신청품군에서 위약군 대비 웰빙 점수의 개선을 보임(p=0.005)
- 이차 평가지표인 기저치 대비 매일의 PUQE 점수 변화의 합은 신청품군에서 61.5± 36.9, 위약군에서 53.5± 37.5로 통계적으로 유의하게 신청품군에서 더 큰 차이를 보임(p<0.0001)
- 가장 일반적인 이상반응은 졸음(신청품군 14.5%, 대조군 2%), 두통(신청품군 13%, 대조군 16%)이었으나 대조군 대비 통계적으로 유의하게 증가된 경향은 보이지 않음

---

10) Gideon Koren et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:571.e1-7.

11) Persaud N at el. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. PLoS ONE. 2018;13(1):e0189978.는 해당 임상 연구의 재평가 연구로 PUQE score, 삶의 질 등에서 신청품이 위약 대비 증상 개선에서 차이를 보임(일부 변수에서는 유의미한 차이가 없었음)

12) PUQE(pregnancy unique quantification of emesis) 점수: 3가지 측정변수로 구성되며 구역·구토 경험 시간, 빈도로 계산하며 3에서 15까지의 범위이며, 점수가 높을수록 증상 악화를 의미함

13) 환자의 웰빙 보고: 0점(가능한 가장 나쁨), 10(가장 좋음)

(5) 학회 의견[14)]

- 신청품은 임신 중 구역 및 구토로 인해 일상생활에 지장이 생길 정도의 임부에서 반드시 필요한 약제로, 일반적으로 임부는 임신기간 약물 복용을 꺼리는 경향이 있으나, 약물 복용을 요청하는 경우 1차 치료제로 신청품을 처방하고 있음. 신청품은 여러 연구들에서 임신의 불량한 예후와 관련이 없다고 보고되었으며, 태아에 대한 안전성이 확인됨

14) 한국모자보건학회([redacted]), 대한산부인과학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 ‘보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절’에 허가받은 약제로, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제가 아닌 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음

(7) 급여기준 검토결과

○ 제13차 약제급여기준소위원회(일자: 2023년 11월 24일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[235] Pyridoxine Hydrochloride + Doxylamine Succinate 복합경구제 (품명: 디클렉틴장용정 등)	각 약제별 허가사항 범위 내(보존적 요법에 반응하지 않는 임부의 구역 및 구토 조절)에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 - 아 래 - 가. 임신 16주(16주+6일) 이내 나. 임신 16주 이후 구역, 구토증상으로 일상생활에 지장이 있으면서 다른 질환에 의한 발생이 배제된 경우

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 독일, 스위스, 캐나다)에 수재되어 있음

○ 제외국 평가결과

- SMC (2019년 4월): 미권고
  - 신청품은 임산부의 구역 구토에 위약 대비 유의한 증상 개선을 보였으나 제약사는 충분한 임상적 경제적 분석에 대한 자료를 제출하지 않았으므로 권고하지 않음
- NICE (2019년 6월): 권고/미권고에 대한 언급 없음
  - 기존 해당 질환에 1차로 권고하고 있는 약제인 항히스타민제, phenothiazine과 직접 비교 결과가 없고 약가 비교 시 고가라고 언급함 다만 처방의나 임부에서는 신청품이 특별히 임부에 허가 되어 있으므로 해당 약제를 선호할 것으로 예상함
- PBAC, CADTH: 검색 결과 없음