의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023-01-30	접수번호	20230005511
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품		
신 청 인 (회사명)		건일제약(주)		
제 품 명		슬리나이토미니서방정1밀리그램(멜라토닌)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		멜라토닌(미분화)(수458-5-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		서방 필름코팅정제/멜라토닌 1밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.11.15		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		7. 외국의 사용현황에 관한 자료 참조		
허가부서		허가총괄담당관실	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 남지연 심사관, 도원임 연구관, 오호정 과장 (기시) 허민회 심사관, 강나루 연구관, 박상애 과장 (RMP) 김보라 심사관, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	서민준 주무관, 정수경 주무관, 김춘래 과장

* 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

수면 위생 개선으로 증상이 호전되지 않은 자폐스펙트럼장애 및/또는 스미스-마제니스증후군을 가진 2-18세 소아 및 청소년의 불면증 치료

○ 용법·용량

권장 초회용량은 1일 1회 2mg이다. 만약 불충분한 반응이 관찰되면 5mg까지 증량하고 1일 최대 용량은 10mg이다. 1일 1회 취침 0.5~1시간 전에 식사와 함께 또는 식후 경구 투여하며, 씹거나 부수지 않고 통째로 복용한다. 환자는 최소 6개월마다 정기적으로 치료반응을 모니터링 할 필요가 있다. 최소 3개월 치료 후에 의사는 치료 효과에 대하여 평가하고 만일 임상적인 치료 효과가 나타나지 않을 경우 치료의 중단을 고려하여야 한다. 고용량으로 증량 후에도 낮은 치료 효과를 보일 경우 의사는 치료를 중단하기 전 우선 낮은 용량으로의 감량을 고려하여야 한다. 이 약의 임상시험은 2년 동안 수행되었으며, 2년 이상의 투여에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 환자가 잠 들기 전 복용이 가능하다. 다만, 그 이후 다음 예정된 복용시간 이전에 약을 복용해서는 안 된다. 이 약은 체내에서의 유효성분의 방출속도, 방출시간 등을 조절한 서방성 제제이므로 씹거나 부수지 않고 통째로 복용해야 한다. 이 약을 요거트나 오렌지주스 또는 아이스크림과 같은 음식에 넣어 복용함으로써 삼킴을 수월하게 하고 복약순응도를 개선시킬 수 있다. 음식이나 음료에 섞어 복용할 시 이 약은 섞은 즉시 복용하여야 하며 즉시 복용하지 않을 경우 폐기해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 투여하면 안 된다. **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 신장애 환자
2) 간장애 환자
3) 자가면역질환이 있는 환자(임상 투여경험이 없음)
4) 임부 및 수유부
5) 2세 미만의 소아

3. 이상반응

이 약의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸림, 피로, 기분 요동, 두통, 자극 과민성, 공격성, 숙취로 1:100 - 1:10 의 소아에서 발생하였다.

이상반응의 발생빈도는 MedDRA 기관계 대분류(System Organ Class, SOC) 및 발생빈도에 따라 분류되어 있다. 발생빈도의 경우 다음의 분류에 따라 정의된다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 - <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100); 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

각 발생빈도 항목 내에서 이상반응은 중대성 내림차순으로 나타내었다.

기관계 대분류 (SOC)	흔하게
각종 정신 장애	기분 요동, 공격성, 자극 과민성
각종 신경계 장애	졸림, 두통, 돌발성 수면
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	부비동염
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 숙취

다음 이상반응(빈도불명)의 경우 성인용 멜라토닌 서방정 2mg의 허가 외 사용 시 보고되었다: 뇌전증, 시각 장애, 호흡곤란, 비출혈, 변비, 식욕감소, 얼굴 종창, 피부 병변, 이상한 느낌, 이상행동, 중성구 감소증.

프랑스에서 실시된 일시적 사용 권장 프로그램(Temporary Recommendation for Use (RTU) program)에 따라 성인용 멜라토닌 서방정 2~6mg을 사용한 자폐스펙트럼장애 및 신경유전학적 장애 소아에서 다음과 같은 이상반응(빈도: 흔하지 않게)이 추가 보고되었다: 우울증, 악몽, 초조, 복통.

4. 일반적 주의

이 약은 졸음을 유발할 수 있다. 졸음으로 인해 위험해질 수 있는 경우의 환자에게 주의해서 투여해야 한다.

5. 상호작용

상호작용시험은 성인에서만 수행되었다. 소아에서의 구체적인 시험이 없는 상황에서는, 멜라토닌의 상호작용은 성인에서 알려진 것과 동일하다.

멜라토닌은 대부분 CYP1A 효소에 의해 대사되므로 CYP1A에 영향을 주는 다른 약물과 병용투여 시 약물상호작용이 일어날 수 있다.

1) 병용투여가 권장되지 않는 약물

(1) 플루복사민(Fluvoxamine)을 복용하는 환자에게 이 약 투여시 플루복사민이 간 CYP450 동종

효소인 CYP1A2와 CYP2C19에 의한 멜라토닌의 대사를 저해하여 멜라토닌의 농도가 상승하므로 (AUC는 17배 이상, 혈중 Cmax는 12배 이상) 병용투여는 피해야 한다.
(2) 알코올은 이 약의 수면효과를 감소시키므로 이 약을 알코올 또는 알코올이 함유된 음식 등과 함께 복용하지 않는다.
(3) 이 약은 잘레플론, 졸피뎀, 조피클론과 같은 벤조디아제핀 및 비-벤조디아제핀계 수면제의 수면 유도 효과를 증가시킬 수 있다. 임상시험결과 이 약과 졸피뎀을 1시간 간격으로 병용 투여 시 일시적인 약물동력학 상호작용이 명백하게 관찰되었다. 졸피뎀 단독 투여 시 보다 주의력, 기억력, 협응력에 대해 손상이 높아졌다.
(4) 이 약을 중추신경계에 영향을 끼치는 티오리다진 또는 이미프라민과 병용투여 한 결과 임상적으로 유의성 있는 약물동태학적 상호작용은 나타나지 않았다. 하지만, 이 약과 병용 투여 시 이미프라민 단독 투여 시 보다 안정감의 증가와 활동수행의 어려움이 더 많았고 치오리다진 단독 복용 시 보다 "머리가 멍한" 느낌이 증가하였다.

2) 병용투여시 주의가 필요한 약물
(1) 메톡살렌(5-, 8-methoxypsoralen; 5-, 8-MOP)을 사용하는 환자에게 이 약 투여 시 멜라토닌의 대사를 저해하여 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.
(2) 시메티딘을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 시 시메티딘의 CYP1A2의 저해작용으로 멜라토닌 대사를 저해시켜 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.
(3) 에스트로겐을 복용하는 환자는(피임제나 호르몬대체요법) CYP1A1과 CYP1A2의 대사를 저해하여 멜라토닌의 수치를 상승시키므로 주의하여 투여해야 한다.
(4) 퀴놀론계 약물(시플록사신 및 노르플록사신)과 같은 CYP1A2 저해제는 멜라토닌의 노출을 증가시킬 수 있다.
(5) 카바마제핀, 리팜피신과 같은 CYP1A2 유도제는 멜라토닌의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. CYP1A2 유도제와 이 약을 병용투여시 용량 적정이 필요할 수 있다.
(6) 흡연은 CYP1A2를 유도하여 혈중 멜라토닌의 수치를 감소시킬 수 있으므로 환자가 멜라토닌 치료 중 흡연을 중단하거나 시작하는 경우 용량 적정이 필요할 수 있다.
(7) 저녁에 복용하는 아세틸살리실산 및 이부프로펜과 같은 프로스타글란딘 합성 억제제(NSAIDs)는 이른 밤에 내인성 멜라토닌 농도를 최대 75%까지 억제할 수 있으므로 가능하다면 NSAIDs를 저녁에 복용하는 것은 피해야 한다.
(8) 베타차단제는 밤 시간대의 내인성 멜라토닌 방출을 억제할 수 있으므로 아침에 복용하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 동물시험 결과 임신, 배/태자 발생, 분만 또는 출생 후 발생에 대한 직접적 또는 간접적으로 유해한 영향을 나타내지는 않았으나, 임상데이터가 불충분하므로 임부나 임신을 준비하는 여성에게는 권장하지 않는다.
2) 내인성 멜라토닌은 모유로 분비되므로 이 약과 같은 외인성 멜라토닌도 모유로 분비될 것으로 예상된다. 동물시험에서 이 약은 태반이나 유즙을 통해 태자에게 전달되는 것으로 나타났다. 신

생아/영아에 대한 멜라토닌의 영향은 알려진 바 없다. 따라서, 수유부에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7. 소아 환자에 대한 투여

2세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 신장애 및 간장애 환자

1) 신장애 환자: 신장애 환자에 대한 이 약의 약동학 연구가 수행되지 않았으므로 신중히 투여한다.

2) 간장애 환자: 간장애 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로 신중히 투여한다. 보고된 바에 따르면, 간장애 환자에서 청소율이 감소됨에 따라 내인성 멜라토닌 수치가 낮시간(주간) 동안 현저히 증가한다는 보고가 있다. 따라서 이 약을 간장애 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 기계 조작 및 운전에 대한 영향

멜라토닌은 운전이나 기계 조작 능력에 영향을 미친다. 이 약은 졸음을 유발할 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 졸음이 유발될 수 있다. 다만 이 약의 주성분인 멜라토닌은 복용 후 12시간 내에 배설되기 때문에 특별한 다른 조치는 요구되지 않는다.

11. 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 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

멜라토닌은 인체내의 송과선(pineal gland)에서 생성되는 생체 호르몬이며 구조적으로 세로토닌과 관련이 있다.

멜라토닌은 수면을 증진시키는 역할을 한다고 알려진 MT1, MT2 및 MT3 수용체에 작용하며 이들 수용체(주로 MT1과 MT2)는 일주기성리듬조절과 수면조절에 관여한다.

이 약의 활성물질은 내인성 호르몬인 멜라토닌과 화학적으로 동일한 합성 멜라토닌으로서 멜라토닌 수용체를 활성화시킨다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

7-15세의 불면증을 겪고 있는 자폐스펙트럼장애 소아 환자 16명을 대상으로 아침 식사 후 이 약 2밀리그램(2 x 1밀리그램 미니서방정)을 투여하였을 때, 타액 내 멜라토닌 농도는 투여 후 2시간 시점에 최고치에 이르렀고 그 후 6시간 동안 높은 수치[C_{max} (SD) 410pg/mL (210)]를 유지하였다.

성인에게 식후 이 약 5밀리그램(1 x 5밀리그램 미니서방정)을 투여하였을 때, 멜라토닌 농도는 투여 후 3시간 시점에 최고치[C_{max} (SD) 3.57ng/mL (3.64)]에 이르렀고, 식후에 비해 공복 투여 시 C_{max}는 더 낮았으며(1.73ng/mL), t_{max}는 좀 더 빨랐고(2시간 이내) $AUC_{0-\infty}$는 약간 감소(-14%)하였다.

성인에서 경구 투여된 멜라토닌은 완전히 흡수되며, 고령자의 경우 흡수가 50%까지 감소할 수 있다. 멜라토닌의 약동학은 2-8mg 범위에서 직선성을 보인다.

성인용 멜라토닌 서방정 2mg과 이 약 미니서방정 1 및 5mg의 데이터에 따르면 반복투여 후 멜라토닌의 축적은 예상되지 않는다. 이 결과는 사람에서 멜라토닌의 짧은 반감기 때문인 것으로 여겨진다.

생체이용률은 15% 정도로 약 85%의 초회통과대사가 일어난다.

② 분포

생체 외(in vitro)에서 혈장 단백질과의 결합률은 약 60%이다. 이 약은 주로 알부민, 당단백질(AGP, alpha1-acid glycoprotein), 고밀도지질단백질(HDL)과 결합한다.

③ 대사

이 약은 빠른 간초회통과대사를 거치며 CYP1A1, CYP1A2가 대사에 주로 관여하며 CYP2C19도 관여하는 것으로 보인다.

사춘기 이전의 어린이와 청소년은 성인보다 더 빨리 멜라토닌을 대사시킨다. 멜라토닌 대사는 나이가 들면서 감소하며, 사춘기 전과 사춘기의 대사는 노년기보다 빠르다.

주요 대사체는 비활성 물질인 6-sulphatoxy-melatonin(6-S-MT)이다. 간에서 대사되며, 대사체는 투여 후 12시간 이내에 완전히 배설된다.

시험관내 시험에서 멜라토닌은 임상 치료 수준 이상의 농도에서 CYP1A2 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다.

④ 배설

반감기($t_{1/2}$)는 3.5-4시간이다. 대사체는 신장에서 배설되며, 89%는 6-hydroxymelatonin의 sulphate와 glucoronide 포합체로, 2%는 미변화체인 멜라토닌으로 배설된다.

⑤ 특수 환자군

소아 신장애 환자에서 이 약의 사용 경험은 없다. 그러나, 이 약은 주로 간대사를 통해 제거되고 대사체 6-S-MT은 비활성이기 때문에 신장애는 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이 약의 대사는 주로 간에서 이루어지기 때문에 간장애는 이 약의 수치를 높일 수 있다. 간경화 환자에서 혈장 멜라토닌 수치는 낮시간 동안 유의하게 증가하였다. 대조군과 비교하여 환자의 대사체 6-S-MT의 총 배설량은 유의하게 감소하였다.

소아 간장애 환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.

보고된 바에 따르면, 간장애 환자에서 청소율이 감소됨에 따라 내인성 멜라토닌 수치가 낮시간

(주간) 동안 현저히 증가한다는 보고가 있다.

3) 임상시험 정보

자폐스펙트럼장애(ASD) 및 스미스-마제니스증후군(SMS)에 의한 신경발달장애 진단을 받고 표준 수면 행동요법 중재 후 수면장애 개선을 나타내지 않는 소아 125명을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이 수행되었다. 임상시험은 최대 2년 동안 수행되었다.

임상시험은 시험 전 기간(4주), 베이스라인 단일눈가림 위약 투여기간(2주), 무작위배정 이중눈가림 위약대조 투여기간(13주), 공개 라벨 투여기간(91주), 단일눈가림 위약 투여기간(2주)으로 구성되었다.

행동요법 중재를 통한 수면장애 개선에 실패한 총 125명의 소아(2-17세, 평균 연령 8.7±4.15; 96.8% ASD, 3.2% SMS)가 무작위 배정되었고, 임상시험 참여 전 ADHD를 진단받은 환자는 28.8%, 비정상적인 SDQ 활동과잉/주의력 결핍 점수(≥7)를 가진 환자는 77%였다.

무작위배정 이중눈가림 위약대조 투여 결과(13주)

이 약 2/5밀리그램 및 위약을 13주간 투여한 후 수면일지(Sleep and nap diary)를 이용하여 기저치 대비 총 수면 시간(Total Sleep Time, TST) 변화량을 평가한 결과, 위약 대비 이 약 투여군의 유의한 효과를 입증하는 1차 유효성 평가변수를 만족하였다. 베이스라인에서 평균 TST는 이 약 및 위약군에서 각각 457.2분 및 459.9분이었다. 이중눈가림 13주 투여기간 후, 이 약 투여군은 위약 9분에 비해 평균 57분을 더 잤고, 이약과 위약의 보정된 치료 차이는 33.1분이었다 (p=0.026).

베이스라인에서 평균 수면잠복기(Sleep Latency, SL)는 이 약 및 위약군에서 각각 95.2분 및 98.8분이었다. 13주 치료기간 후 이 약 치료군에서 평균 39.6분, 위약군에서 12.5분 빠르게 잠이 들었으며, 두 군간 평균 수면잠복기의 차이는 -25.3분이었다(p=0.012). 총 수면시간 및 수면잠복기에서 임상적으로 의미있는 반응을 얻은 환자 비율은 이 약 투여군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다(69.8% 대 39.3%, p=0.001).

수면잠복기의 감소 외에도, 최장수면시간(Longest Sleep Episode, LSE)에서 위약 대비 증가가 관찰되었다. 13주 이중눈가림 치료기간 후 평균 LSE는 이 약 투여군에서 77.9분으로 위약 25.5분 대비 증가하였으며, 두 군간의 치료 차이는 43.2분으로 나타났다(p=0.039).

기상시간은 영향을 받지 않았다; 13주 이중눈가림 투여기간 후 환자의 기상시간은 이 약 투여군에서 위약 군 대비 0.09시간(5.4분) 정도 통계학적으로 유의하지 않은 지연이 발생하였다.

설문지(Strength and Difficulties Questionnaire, SDQ) 조사로 평가된 소아의 외현화 행동(활동과다/주의력결핍+태도 점수)이 13주 이중눈가림 치료기간 후 유의한 개선을 나타내었다(p=0.021). 총 SDQ 점수도 이 약 투여군에서 더 유리한 경향을 나타내었다(p=0.077)(표 1). 소아용 전반적 기능평가 척도(Children's Global Assessment Scale, CGAS)의 경우 이 약 투여군과 위약 군의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

표 1. 소아 행동(이중눈가림 13주)

항목	투여군	보정된 치료 평균값(SE)[95% CI]	차이(SE)	95% CI	p value*
강점/난점 설문지					
외현화행동	이 약 위약	−0.70(0.244)[−1.19, −0.22] 0.13(0.258)[−0.38, 0.64]	−0.83(0.355)	−1.54, −0.13	0.021
총 점수	이 약 위약	−0.84(0.387)[−1.61, −0.07] 0.17(0.409)[−0.64, 0.98]	−1.01(0.563)	−2.12, 0.11	0.077
아동용 전반적 기능평가척도					
	이 약 위약	1.96(1.328)[−0.67, 4.60] 1.84(1.355)[−0.84, 4.52]	0.13(1.901)	−3.64, 3.89	ns

* MMRM 분석 CI=confidence interval; SE=standard error; ns=not significant

수면 지표에 대한 치료 효과는 소아 환자 부모의 복지 또는 행복의 개선과 관련이 있다. 13주 이중눈가림 치료기간 후, 수면장애 종합지표(Composite Sleep Disturbance Index, CSDI) 평가를 통한 자녀의 수면 패턴에 대한 부모 만족도 및 WHO-5 점수에 의해 평가된 보호자의 삶의 질 척도에서 유의한 개선을 나타내었다(각각 p=0.005 및 p=0.01)(표 2).

표 2. 부모의 삶의 질(이중눈가림 13주)

항목	투여군	보정된 치료 평균값(SE)[95% CI]	차이(SE)	95% CI	p value*
WHO-5	이 약 위약	1.43(0.565)[0.31, 2.55] −0.75(0.608)[−1.95, 0.46]	2.17(0.831)	0.53, 3.82	0.01
CSDI 만족도	이 약 위약	1.43(0.175)[1.08, 1.78] 0.71(0.184)[0.34, 1.07]	0.72(0.254)	0.22, 1.23	0.005

* MMRM 분석 CI=confidence interval; SE=standard error

공개라벨 투여기간 결과 (91주)

95명의 대상자들(이 약 투여군 51명, 위약군 44명, 평균 연령 9±4.24살, 연령 범위 2-17살)은 13주의 이중눈가림 투여기간 후 눈가림 없이 이 약을 이중눈가림 시험과 동일한 용량으로 투여받았으며, 첫 13주 이후에 슬리나이토 2, 5 또는 10밀리그램으로 용량을 적절하게 조절하여 총 91주 동안 시험을 실시하였다. 74명의 대상자가 104주 동안 이 약을 투여하였다. 이중눈가림 단계에서 나타난 총 수면시간(TST), 수면잠복기(SL), 최장 수면 시간(LSE)의 개선이 39주 동안 유지되었다.

2주 위약 투여기간 중단 후 대부분의 점수에서 감소가 나타났지만, 반동효과 없이 수치는 여전히 베이스라인 수치보다 유의하게 개선된 것으로 나타났다.

4) 독성시험 정보

비임상 데이터에 따르면 안전성약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험 및 생식발생독성시험에서 사람에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생 및 모체기능시험 200mg/kg(60kg 성인 기준 1일 2000mg에 해당됨)에서 출생 후 성장 및 생존률에 경미한 영향이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	건일제약(주)	대한민국	충남 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33
전공정위탁제조(제조의뢰자)	RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL	프랑스	4 rue de Marivaux 75002 Paris, France
전공정위탁제조(제조자)	Iberfar Industrial Farmaceutica S.A.	포르투갈	Estrada Consiglieri Pedrozso 123Queluz De Baixo, Barcarena, 2734-501, Portugal

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 멜라토닌 (등록번호 : 수458-5--ND)

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Laurus Labs Limited / Plot No. 21, Jawaharlal Nehru Pharma City, Parawada, Visakhapatnam, Andhra Pradesh – 531021, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2023.11.15. ~ 2027.11.14.(4년)

- 재심사신청기간 : 2027.11.15. ~ 2028.02.14.

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ (안건) 수면장애 소아 대상 경구용 멜라토닌 제제 투여 환자 범위에 대한 타당성자문

* 자문일시/위원회 : '23.8.16./의약품등 안전성·유효성 분과위원회-안전성·유효성 평가 소분과위원회

○ (결과) 임상 진료 상황 및 질환의 특성을 고려하였을 때 효능·효과에 스미스-마제니스 증후군 환자를 포함시키는 것은 타당하며, 해당 품목의 올바른 복용을 위해 허가사항 및 제품 포장에 복용법을 반영할 필요가 있음.

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2023.01.30.				
보완요청일자	2023.04.28. 2023.09.11	2023.04.18. 2023.07.25.	2023.04.19. 2023.07.25.		2023.06.07.
보완접수일자	2023.06.27. 2023.09.21				2023.10.17
최종처리일자	2023.11.15.	2023.11.08.	2023.11.09	2023.04.26	2023.10.18.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]제1부 전문의약품 II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4							5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
II. 자료제출의약품																																			
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○*	○*	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	* 발육기 독성시험자료 및 26주 형질전환 마우스 발암성시험자료를 제출하였으며, 그 외 '서카딘서방정2mg' 품목허가 당시 제출된 비임상시험자료를 제출함																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- ‘서카딘서방정2mg’(2014.06.24. 허가, 건일제약㈜) 품목허가 당시 외국 임상시험 결과의 국내 적용타당성을 평가하기 위하여 가교시험을 실시하였으며, 모 임상시험과 유사한 수면의 질 개선 효과와 안전성과 관련된 새로운 이슈도 나타나지 않아 용법·용량 변경 없이 국내 승인됨.
- 동 품목은 자폐스펙트럼장애 및 스미스-마제니스증후군에 의한 발달장애 소아의 불면증 치료를 위해 개발되었으며, 대상 환자군(2~18세)의 복약 순응도 개선을 위해 미니서방정으로 개발됨.
  - ‘서카딘서방정2mg’과의 약동학을 비교 평가한 결과 거의 유사한 프로파일을 갖는 것으로 나타남.
- 동 품목의 허가를 위한 핵심 임상시험은 총 104주로 단일눈가림 위약 투여 2주, 이중눈가림 2mg 투여 3주+용량 증량 평가 후 10주 총 13주, 공개라벨 1차 13주, 공개라벨 2차 78주로 구성되어 있으며, 유효성 1차, 2차 평가변수는 이중눈가림 13주 후 평가되었고, 탐색적 평가변수 중 수면 평가변수는 최대 52주까지, 나머지 대부분의 설문조사는 최대 104주까지 평가됨.
  - 이중눈가림 투여 13주 후 TST 변화가 위약군의 단 9분에 비해 Melatonin-Neurim군에서 약 57분으로 증가하여 베이스라인 32.43분 대비 변화에서 통계적으로 유의하게 추정 치료 차이(Melatonin-Neurim - 위약)를 나타냄 (95% CI [2.38, 62.26], FAS, p=0.035).
  - 수면 잠복기는 Melatonin-Neurim 군에서 약 40분 감소했으며, 위약군에 비해 추정 치료 차이는 통계적으로 유의한 -25.20분(95% CI [-44.61, -5.80])(FAS, p=0.011)으로 관찰됨.
  - 수면 평가변수는 최대 52주까지 개선된 경향을 유지하였으며, 설문지로 평가된 보호자 낮시간 졸음 및 웰빙 평가에서 베이스라인 대비 개선되는 경향을 나타냄.
  - 흔하게 보고된 이상반응으로는 졸음 및 두통이 있으며, 대부분 성인 안전성 프로파일과 유사하게 나타남.
  - 사춘기 발달 관련하여 성성숙 지표를 평가한 결과, 정상 범위 안에 있는 것으로 관찰됨.
- 소아 약동학시험(CHDR1219)에 참여한 연령 범위는 7~15세로서 7세 미만의 소아에 대한 용량 설정의 근거가 확인되지 않으나, 중증의 신경발달장애를 가진 소아에서 수면장애 유병률은 최대 80%에 이르며, 이러한 수면장애는 멜라토닌 분비 장애와 관련된 것으로 알려져 있고, 여러 연구자 임상시험에서 소아 환자를 대상으로 한 멜라토닌의 수면장애 치료 효과를 보고하고 있으며, Jan(1999) 등에 따르면 소아 환자군에 멜라토닌 2.5~10mg이 효과적임을 제시함.
  - 핵심 임상시험에서 모집된 2~6세 연령군에 대한 이중눈가림 기간 동안 유효성평가 변수의 하위분석 결과, 해당 연령군의 총수면시간(TST) 및 수면잠복기(SL) 개선에 대한 지표가 7-17세 연령군과 거의 유사한 값을 나타내므로 2~6세 환자군의 용법·용량이 적절하다고 판단됨.
- 자폐스펙트럼장애 121명 및 스미스-마제니스증후군 4명을 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 1차 평가변수인 총수면시간을 유의하게 증가시켰으나, 신경유전질환 중 스미스-마제니스 증후군 환자가 4명밖에 포함되지 않았으며 하위군 분석에서 TST 변수에서 상반된 결과를 나타냄.
  ☞ 여러 문헌을 통해 스미스-마제니스증후군은 병태생리학적으로 일주기리듬이 역전된 것으로 알려져 있으나, 모집단 수가 너무 적어 임상적 결론에 도달하지 못함. 이에 중앙약사심위의원회 자문을 통해 효능·효과에 소아 SMS 포함 타당성 여부에 대한 자문을 구하였으며, 임상 진료 상황 및 질환의 특성을 고려하였을 때 효능·효과에 스미스-마제니스증후군 환자를 포함시키는 것은 타당하다는 결론을 얻음.

[약어 및 정의]

- ASD Autism Spectrum Disorder 자폐스펙트럼장애
- CGAS Children's Global Assessment Scale 아동용 전반적 기능평가척도
- CSDI Composite Sleep Disturbance Index 복합 수면장애 지수
- ESS Epworth Sleepiness Scale 주간 졸음 척도
- LSEQ Leed's Sleep Questionnaire 리즈수면일지
- PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index 피츠버그 수면의 질 지수
- SDQ Strength and Difficulties Questionnaire 강점/난점 설문지
- SMS Smith-Magenis syndrome 스미스-마제니스증후군
- TST Total Sleep Time 총 수면시간
- WHO-5 World Health Organization Well-Being Index WHO웰빙지수

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 슬리나이토미니서방정1밀리그램(멜라토닌), 슬리나이토미니서방정5밀리그램(멜라토닌)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [112] 최면진정제
- 약리작용 기전: 외인성 멜라토닌

1.2. 기원 및 개발경위

- 서카딘서방정2mg(멜라토닌)은 RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL(프랑스)에서 개발되어 2007.06.29. EMA 승인(No.: EU/1/07/392/001)된 품목으로, 한국인을 대상으로 실시한 가교시험자료(3상)를 제출하여 국내 신약으로 품목허가됨.
- 슬리나이토미니서방정(멜라토닌)은 소아 신경발달장애 환자의 불면증에 효과적인 치료를 목적으로 RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL(프랑스)에서 소아 환자의 복약 순응도를 개선하기 위해 직경 4mm 이하 정제로 정의되는 미니사이즈의 서방형 정제를 개발하여 자폐스펙트럼장애 및 신경유전질환을 앓는 소아의 불면증 치료제로 2018.09.20. EMA 승인(No.: EU/1/18/1318/001 및 003)된 품목으로 함량만의 증감, 새로운 용법·용량 의약품에 해당되어 자료제출의약품으로 품목허가 신청함.

- 슬리나이토미니서방정1밀리그램(접수번호: 20230019757, 2023.01.30.)
- 슬리나이토미니서방정5밀리그램(접수번호: 20230085535, 2023.05.04.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 : 소아 불면증

- 불면증은 수면 개시 장애, 수면시간 부족 및/또는 저하된 수면의 질(비회복 수면)으로 판단되는 수면과 관련된 주관적인 호소 증상이 있음.
- 전 세계 연구에 따르면 불면증은 연령, 성별 및 국가에 따라 모집단의 10~15%에서 발생하는 일반적인 호소 증상으로 밝혀짐.
- 불면증은 다양한 정신질환 및 의학적 상태를 동반하기도 하며, 자폐스펙트럼장애(ASD), 정신지체 또는 기타 발달지연 아동에서 가장 일반적으로 나타나는 증상으로(Pillar et al, 2000; Krakowiak et al, 2008; Sounders et al, 2009), 이러한 아동은 밤시간 동안 잦은 각성으로 불연속적인 수면을 겪음.

- 소아 불면증의 유병률은 일반 모집단에서 1~6%이며(취침 거부 및 야간각성을 포함하는 경우 10~30%), 신경발달 또는 정신과적 동반 질환이 있는 아동에서는 50~75%에 이를 만큼 높음(Mindell et al, 2006).
- 신경발달장애 아동이 비정상적인 멜라토닌 분비를 보인다는 증거를 점점 더 많이 찾아볼 수 있음(Phillips and Appleton, 2004).

- 소아 불면증의 치료법

- 현재 소아에서 사용할 수 있는 승인된 의약품이 없다는 상황까지 고려한다면, 부모는 일반 치료제를 투여하게 하고, 의사는 소아에서의 안전성 및 유효성, 용량 결정에 대한 입증된 증거 없이 의약품을 처방하게 됨.
- 일반적으로 가장 많이 처방되는 약물에는 항히스타민제, 알파-아드레날린 길항제, 항우울제, 멜라토닌, 항정신병제제, 벤조디아제핀 및 "Z-약물"(zaleplon 및 Zolpidem)이 있음(Hollway and Aman, 2011).
- 이들 의약품 중 대부분은 수면/각성 작용 또는 과다각성에 대한 일차적인 효과보다는 부작용인 진정작용을 위해 사용되고 있음. 처방 요법 및 기타 의약품(항히스타민제 포함)의 광범위한 사용에도 불구하고, 아동 및 청소년 불면증 치료에 대한 이들 의약품의 유효성 관련 자료는 거의 없음.
- 결과적으로 단순히 성인용으로 승인된 약물을 감소된 용량으로 처방하거나 다른 질환용 약물을 사용하는 것은 만족스러운 해결책이 아니며 따라서, 이러한 동반이환 불면증에 일반적으로 처방되는 약물에서 일반적인 소아 집단과 부분 집단 모두에 대해 가장 적합한 치료법에 관한 추가 연구가 필요함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음.

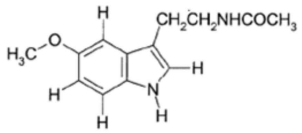
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 수입품목허가신청 민원접수(2021.01.25.)하여 최종결과 반려(2022.03.29.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
멜라토닌	Melatonin	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (MW 232.27)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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	30℃/65% RH	블리스터 PVC/PVdC/Al	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- '서카딘서방정2mg'의 안전성을 뒷받침하기 위해 실시된 비임상자료가 있으므로, 여기에서는 소아에서의 멜라토닌 대체요법의 안전성 및 효능과 관련된 자료를 제시함.
- 형질전환 마우스를 이용한 발암성시험 및 발육기 랫드를 사용한 독성시험자료를 제출함.

4.1. 독성시험자료 개요

- '서카딘서방정2mg'의 핵심 비임상자료 및 동 품목의 품목허가 신청 시 추가로 제출된 비임상자료에 대하여 요약 정리함.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여독성시험		SD 랫드	경구	90일	0.3, 1.2, 6	○	≥1.2mg/kg에서 체중증가량 감소가 관찰됨
		WH 랫드	경구	13주	15, 75, 150	○	≥75mg/kg에서 대변변색, 투여 직후 타액분비, 앞다리를 둥글게 돌리는 행동 등이 관찰되었으나 30분 후에 소실, 75mg 수컷 및 150mg에서 간중량 증가 관찰
		WH 랫드	경구	26주	15, 75, 150	○	150mg/kg 수컷에서 간중량 증가, 간비대증, 갑상선 변색 관찰
		비글견	경구	6개월	0.4, 1.5, 8	○	모든 용량군에서 묽은 변 관찰
유전독성시험	복귀돌연변이	*S typhimurium*			최대 5,000㎍/plate	○	음성
	돌연변이	마우스림포마 TK시험			최대 3,500 또는 3,000㎍/mL	○	음성
	염색체이상	사람말초림프구			최대 5,000 또는 2,000㎍/mL	○	염색체이상을 유발하지 않음
	소핵	CD-1 마우스	경구	1일	400, 800, 1600	○	소핵 증가를 유도하지 않음
생식·발생독성시험	Seg I	SD 랫드	경구	암컷: 교배2주전~임신6일째 수컷: 교배4주전~교배	15, 55, 200	○	시험약물은 수태능에 영향을 미치지 않음
	Seg II	SD 랫드	경구	임신6~19일	1, 10, 100, 150, 200	○	≥150mg/kg에서 체중증가 감소, ≥100mg/kg에서 미각혐오의 징후를 나타냄 발생독성에 영향을 미치지 않음
		SD 랫드	경구	임신6~19일	50, 100, 200	○	200mg/kg 체중증가량 감소 발생독성에 영향을 미치지 않음
		NZW 토끼	경구	≥13일	15, 75, 150	○	독성의 증거는 관찰되지 않음
		NZW 토끼	경구	임신7~19일	15, 50, 150	○	배·태자에 미치는 영향 없음
	Seg III	SD 랫드	경구	임신6~수유21일	15, 55, 200	○	200mg/kg 타액분비, 수유기간 중 새끼 성장 및 생존율 다소 감소
	발육기	SD 랫드 (23일령)	경구	14일	20, 80, 160	○	투여 관련 영향이 관찰되지 않아 MTD 160mg/kg로 결정
		SD 랫드 (23~26일령)	경구	70일	20, 80, 160	○	160mg/kg 암컷에서 가역적 망상적혈구 수 및 총 빌리루빈 증가, 비장중량 증가, 비가역적 골수외조혈, 80mg/kg 수컷 및 160mg/kg 암컷에서 가역적 간 중량 증가 **NOAEL: 80mg/kg**
발암성시험		마우스 (rasH2 야생형)	경구	5일	50, 100, 300, 500	×	500mg/kg 폐사 1마리 발견, ≥300mg/kg에서 과소활동, 졸음증, 보행흔들림 관찰, 체중, 체중증가량, 사료섭취량 감소
		마우스 (rasH2 야생형)	경구	28일	30, 90, 180	○	시험약물 관련 변화 미관찰
		마우스 (Tg·rasH2)	경구	26주(6개월)	30, 90, 180	○	시험약물 관련 신생물 소견은 없음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
	WH 랫드	경구	104주(2년)	15, 75, 150	○	150mg/kg 수컷에서 갑상선 종양의 경미한 증가가 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- '서카딘서방정2mg' 품목허가 시 제출되었던 비임상자료를 제출하였으며, 소아 적응증을 뒷받침하기 위하여 추가로 실시된 랫드 발육기독성시험자료를 제출함.
- 성체 랫드 반복투여시험과 유사하게 설정된 용량으로 발육기(23~26일령) 랫드 반복투여를 실시한 결과, 160mg/kg 암컷에서 가역적 망상적혈구수, 총빌리루빈 및 비장무게 증가가 관찰되었으며, 최소 수준의 (비장에서) 비가역적 골수외조혈이 관찰되어 NOAEL은 80mg/kg/day로 산출되었으며, 노출은 C_{max} 19.4㎍/mL, $AUC_{0\text{-}last}$ 22.2㎍·h/mL으로 조사됨.

- 그 외, 발정주기(estrous cycle), 성성숙(balano-preputial separation, vaginal opening), 정자 매개변수 평가 항목에서 시험약 투여에 의한 영향은 관찰되지 않음.

- 신경발달장애 및 수면장애가 있는 2~17세 소아를 대상으로 한 멜라토닌미니서방정의 노출은 2mg 및 10mg 경구 투여 시 C_{max} 각각 0.965, 3.97ng/mL, $AUC_{0\text{-}last}$ 각각 2.42 및 124ng·h/mL으로 검출되어, 랫드 발육기 독성 NOAEL 80mg/kg 기준 노출 대비 소아 10mg 투여는 C_{max} 4886배 및 AUC 179배의 안전역을 나타내어 소아를 대상으로 한 멜라토닌의 투여 안전성은 확보된 것으로 판단됨.
- 발육기 랫드 23~26일령을 70일(94~96일령) 동안 투여하였으며, 이는 사람 기준으로 23개월에서 26개월에 해당되며 최대 만 16세까지 포함하므로 동 품목의 대상 환자군을 대표하는 것으로 판단됨. (참조. The Role of Nonclinical Data in Assumptions of Extrapolation FDA 자료)

5. 약리작용에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

5.1. 약리작용시험 개요

- 송과선에 의해 생성되는 1차 호르몬인 멜라토닌은 수면 조절에서 중심적인 역할을 함.
- 멜라토닌의 정상 생리학적 방출에 매우 근접한 혈중 멜라토닌 프로파일을 제공하는 멜라토닌 장기방출 제제로서, '서카딘서방정2mg'의 안전성 및 유효성을 뒷받침하기 위해 실시된 비임상자료를 제시함.
- 상기 데이터의 대부분이 자폐스펙트럼장애(전반발달장애) 소아에서의 멜라토닌 대체요법의 안전성 및 유효성과 관련 있음.

5.2. 효력시험

- '서카딘서방정2mg'의 품목허가 당시 자료를 제출함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- '서카딘서방정2mg'의 품목허가 당시 자료를 제출함.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재한다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 동 품목의 서카딘서방정2mg의 '유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감' 및 '새로운 용법·용량 의약품'으로서 효력시험 자료의 제출이 요구되나, 소아 대상 1상 약동학시험 및 3상 임상시험결과 보고서를 제출하였으므로 갈음됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 소아 환자군 대상 슬리나이토미니서방정 품목허가를 위하여 추가로 제출된 임상시험(생물약제학 2건, 3상 임상시험 1건)은 GCP에 따라 시행되었으며, 유럽 EMA의 허가 당시 제출자료임을 공증한 자료를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- '서카딘서방정2mg'의 품목허가 당시 검토된 임상시험을 제외하고, 슬리나이토미니서방정 품목허가를 위한 3건의 임상시험자료(파란색 표기)에 대하여 요약 정리함.

	시험번호	투여용량(mg)	투여기간
서방형 제제 선정	6-92 (1992)	2	단회
	7-93 (1993)	2	단회
미니서방형 제제	CHDR1742(2018)	1, 2, 5	1mg 미니서방정(식후) 2mg 서카딘서방정(식후) 5mg 미니서방정(식전/식후)
초기내약성 및 약동학(PK)	Kitzes et al (1994)	2	단회(식전/식후)
	962001 (1997)	1, 4, 8	단회(SAD)
	RD625/22940 (2001)	2	단회(정제/액제, 식전/식후)
	NEU child-PK /CHDR1219	2(X2), 10(X10) (1mg 미니서방정)	단회
약물상호작용	RD625/22963 (2001)	2	단회(시메티딘 800mg 유무)
	RD625/22964 (2001)	2	단회(이미프라민 75mg 유무)
	RD625/22965 (2001)	2	단회(치오리다진 50mg 유무)
	NEU 112001 (2001)	2	단회(졸피뎀 10mg 유무)
안전성유효성	NEURIM IV (1997)	0.2, 0.5, 2, 5	10주
	NEURIM V (2000)	1, 2, 5	6주
	NEURIM I (1997)	2	3주
	NEURIM VII (2001)	2	3주
	NEURIM IX (2005)	2	3주
	NEU112006 (2008)	2	3주(DB), 26주(DB extension)
	NEU_CH_7911(2018)	2, 5, 10mg (1mg 미니서방정)	13주(DB), 13주+78주(OL)
기타 임상시험	NEU VIII(2003)	2	3주
	951003(1997)	5	6개월
	951004(1996)	2	3주
	951005(1997)	2	3주
	951005a(2000)	2	6개월
	961009(1997)	2	6주
	201005(2004)	2	3주
	NEU BP(2005)	2	4주

	30424(1995)	2	4주
시판 후 경험 보고서	12545A(2009)	2	3주

- 신청 미니서방정의 약동학(식이영향 포함)을 서카딘서방정과 비교 평가한 생물약제학시험자료를 제출하여 미니서방정과 서카딘서방정의 노출이 유사하고, 미니서방정의 노출은 식이에 의해 영향 받음을 입증하였으며, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 NEU_CH_7911이고, 13주 사용 후 총 수면시간 변화가 위약군 대비 통계적으로 유의한 증가를 나타냄.

  - 소아 환자군에서의 장기 안전성평가를 위한 NEU_CH_7911의 공개라벨 91주가 포함되어 있음.

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">[CHDR1742] A single dose, randomized, four-way cross-over, bioavailability and food interaction study of PedPRM (Pediatric Prolonged Release Melatonin, Neurim Pharmaceuticals Ltd.) and Circadin® tablets in healthy male and female volunteers</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CHDR1742
(2018)</td><td>미니서방정과 서카딘서방정과의 약동학비교</td><td>공개
단회투여
4-way
교차시험</td><td>건강한
지원자
24명</td><td>·A: PedPRM 1mg
- with food
·B: Circadin 2mg
- with food
·C: PedPRM 5mg
- with food
·D: PedPRM 5mg
- without food

·4-way crossover
- ABCD
- CADB
- BDAC
- DCBA</td><td>단회

(휴약기 7일)</td><td><약동학>
혈장, 타액

<안전성>
이상반응 등</td><td><약동학>
• PedPRM 1mg과 5mg 간의 용량비례성은 미리 가정된 C_{max} 및 AUC의 90% CI 범위(0.8-1.25) 내에 포함되어 용량비례적인 것으로 간주됨.
- 더 넓은 허용한계 0.75~1.34에 기반해 PedPRM 1mg과 5mg 사이의 용량비례성이 입증됨.
• 혈장 및 타액에서의 멜라토닌 노출은 상관계수 0.896($p<0.001$)을 나타냄.
• PedPRM 5mg 투여의 식이영향을 평가한 결과, 공복 상태에서 C_{max} 51% 감소, $AUC_{0-\infty}$ 14% 감소를 나타냄.
• PedPRM 1mg, 5mg과 서카딘서방정 2mg의 약동학은 사전 정의된 허용한계 0.8-1.25를 기반으로 $AUC_{0-\infty}$에서 비교 동등성이 확인됨.</td></tr>
<tr><td colspan="9"><시험디자인>
<table><tr><td>Sequence 1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td>Sequence 2</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>B</td></tr><tr><td>Sequence 3</td><td>B</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td></tr><tr><td>Sequence 4</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr></table>
Treatment A: A single dose of 1 mg PedPRM, administered to the subjects in a fed condition.
Treatment B: A single dose of 2 mg Circadin®, administered to the subjects in a fed condition.
Treatment C: A single dose of 5 mg PedPRM, administered to the subjects in a fed condition.
Treatment D: A single dose of 5 mg PedPRM, administered to the subjects in a fasted condition.

<인구학적 정보></td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 2. Summary demographic and baseline characteristics

	All subjects
Age (years)	
N	24
Mean (SD)	30.3 (12.3)
Median	25.0
Min, Max	18, 55
Height (cm)	
N	24
Mean (SD)	181.4 (9.0)
Median	181.55
Min, Max	166.6, 196.9
Weight (kg)	
N	24
Mean (SD)	76.2 (13.0)
Median	72.950
Min, Max	53.6, 100.75
BMI (kg/m2)	
N	24
Mean (SD)	23.0 (2.8)
Median	22.25
Min, Max	19, 29
Sex	
Female*	3 (12.5%)
Male	21 (87.5%)
Race	
American Indian or Alaska Native	1 (4.2%)
Mixed	2 (8.3%)
White	21 (87.5%)

<노출>

Table 3 Overview of treatment exposure.

	1 mg PedPRM (fed)	2 mg Circadin® (fed)	5 mg PedPRM (fed)	5 mg PedPRM (fasted)
Number of subjects	24	23	23	24

Source: Appendix B, safety report

<약동학평가>

• PedPRM 및 서카딘의 약동학 프로파일

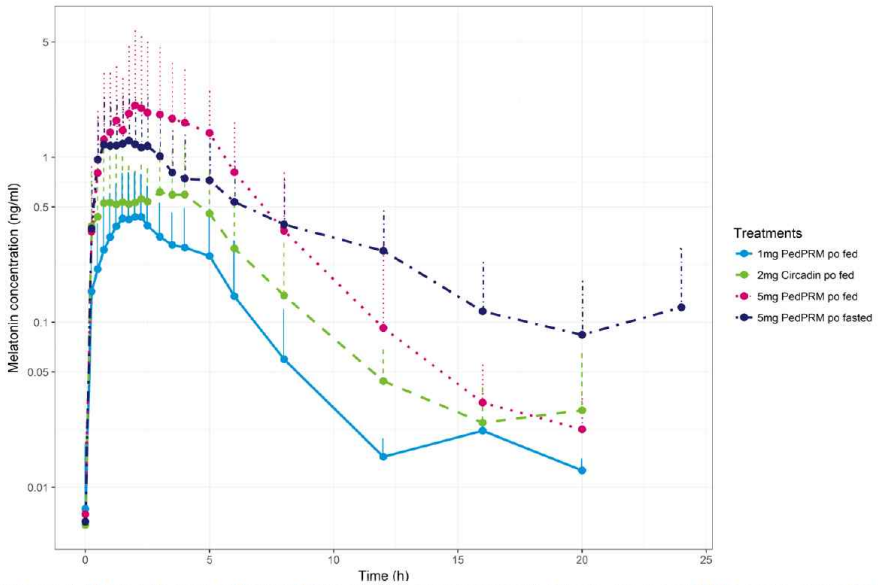


Figure 1 Mean PK concentration-time curves per treatment group, on a semi-log scale (standard deviation as error bars).
Source: appendix D, PK report NCA baseline corrected

• PK 파라미터

- 서카딘서방정2mg은 느린 흡수 및 늦은 T_{max}를 나타내나 전반적인 흡수 패턴은 우수함.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

- 5mg PedPRM의 식전 및 식후 PK 파라미터에서 확인할 수 있듯이, 공복상태는 멜라토닌 C_{max} 및 AUC를 감소시키는 것으로 나타남.

Table 5 Summary PK parameters of 1 mg PedPRM (fed condition)

Parameter	n*	Mean	SD	CV	GeoMean	GeoCV	Min	Median	Max
Cmax (ng/ml)	24	0.62	0.37	59.18	0.52	71.97	0.09	0.58	1.47
tmax (h)	24	2.34	1.46	62.18	1.87	88.05	0.25	2.25	5.00
Term (h)	24	1.62	1.00	62.01	1.37	61.74	0.58	1.26	4.35
Lambda_z (h-1)	24	0.58	0.30	50.83	0.50	61.74	0.16	0.55	1.19
AUC_0_last (ng*h/ml)	24	2.06	1.17	56.74	1.75	68.08	0.31	1.74	4.51
AUC_0_inf (ng*h/ml)	24	2.12	1.18	55.50	1.83	61.41	0.50	1.79	4.56
PercAUCExtrap (%)	24	3.87	7.39	190.92	2.10	123.76	0.54	1.61	37.70
CL_F (L/h)	24	639.05	392.59	61.43	547.13	61.41	219.34	560.57	1982.58
V_F (L)	24	1551.89	1872.42	120.65	1085.21	91.02	302.45	1075.50	9316.63

*=The fitted regression line is fitted based on this number of subjects
Source: Appendix D, PK report NCA baseline corrected

Table 6 Summary PK parameters of 2 mg Circadin® (fed condition)

Parameter	n*	Mean	SD	CV	GeoMean	GeoCV	Min	Median	Max
Cmax (ng/ml)	23	1.04	0.69	66.91	0.86	69.32	0.25	0.83	3.00
tmax (h)	23	2.20	1.58	71.73	1.53	128.32	0.25	2.02	5.00
Term (h)	23	2.31	1.74	75.22	1.97	57.21	0.97	1.96	9.18
Lambda_z (h-1)	23	0.40	0.17	44.24	0.35	57.22	0.08	0.35	0.71
AUC_0_last (ng*h/ml)	23	3.83	2.50	65.31	3.15	72.47	0.73	2.88	11.22
AUC_0_inf (ng*h/ml)	23	3.93	2.56	65.07	3.24	71.90	0.78	2.94	11.50
PercAUCExtrap (%)	23	2.85	2.30	80.47	2.16	89.76	0.57	2.11	9.85
CL_F (L/h)	23	752.52	522.66	69.45	616.77	71.90	173.98	680.03	2554.13
V_F (L)	23	2221.55	1695.11	76.30	1750.05	79.14	537.14	1854.66	7162.32

*=The fitted regression line is fitted based on this number of subjects
Source: Appendix D, PK report NCA baseline corrected

Table 7 Summary PK parameters of 5 mg PedPRM (fed condition)

Parameter	n*	Mean	SD	CV	GeoMean	GeoCV	Min	Median	Max
Cmax (ng/ml)	23	3.57	3.64	102.06	2.61	91.88	0.46	2.77	18.20
tmax (h)	23	3.11	1.68	54.06	2.56	80.28	0.50	3.50	6.00
Term (h)	20	1.32	0.70	52.84	1.17	50.99	0.59	1.14	3.32
Lambda_z (h-1)	20	0.65	0.28	43.03	0.59	50.99	0.21	0.61	1.18
AUC_0_last (ng*h/ml)	23	10.54	10.23	97.02	7.99	83.27	1.62	7.67	51.84
AUC_0_inf (ng*h/ml)	20	10.99	10.83	98.55	8.20	87.27	1.67	8.12	51.86
PercAUCExtrap (%)	20	1.15	1.79	155.25	0.57	178.89	0.05	0.63	7.87
CL_F (L/h)	20	788.10	639.47	81.14	609.53	87.27	96.40	616.10	2985.62
V_F (L)	20	1330.40	1247.34	93.76	1031.06	78.76	209.57	1060.40	5938.12

*=The fitted regression line is fitted based on this number of subjects
Source: Appendix D, PK report NCA baseline corrected

Table 8 Summary PK parameters of 5 mg PedPRM (fasted condition)

Parameter	n*	Mean	SD	CV	GeoMean	GeoCV	Min	Median	Max
Cmax (ng/ml)	24	1.73	1.40	80.85	1.24	109.07	0.22	1.41	5.13
tmax (h)	24	2.06	2.11	102.47	1.35	112.71	0.50	1.00	7.97
Term (h)	23	3.66	1.25	34.15	3.44	38.04	1.70	3.72	5.96
Lambda_z (h-1)	23	0.22	0.08	39.06	0.20	38.04	0.12	0.19	0.41
AUC_0_last (ng*h/ml)	24	8.79	6.61	75.13	6.65	94.25	1.20	7.70	25.43
AUC_0_inf (ng*h/ml)	23	9.51	7.19	75.60	7.28	90.28	1.35	7.99	29.64
PercAUCExtrap (%)	23	3.84	3.72	96.90	2.51	121.03	0.49	2.05	14.20
CL_F (L/h)	23	918.81	801.82	87.27	686.75	90.28	168.69	625.42	3710.12
V_F (L)	23	4616.34	4112.48	89.09	3412.54	89.80	1153.39	3144.23	16301.05

*=The fitted regression line is fitted based on this number of subjects
Source: Appendix D, PK report NCA baseline corrected

• PedPRM 5mg 투여의 식이영향을 평가한 결과, 공복 상태에서 C_{max} 51% 감소, $AUC_{0-\infty}$ 14% 감소를 나타냄.

Table 15 Food effect on C_{max} results

Treatment Ratio	Estimate	Lower_CI90	Upper_CI90
5 mg PedPRM (fasted) / 5 mg PedPRM (fed)	0.49	0.38	0.63

Table 16 Food effect on $AUC_{0-\infty}$ results

Treatment Ratio	Estimate	Lower_CI90	Upper_CI90
5 mg PedPRM (fasted) / 5 mg PedPRM (fed)	0.86	0.73	1.005

• 용량비례성: PedPRM 1mg과 5mg 간의 용량 비례성은 미리 가정된 C_{max} 및 AUC의 90% CI 범위(0.8-1.25) 내에 포

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

함되어 용량비례적인 것으로 간주됨.

Table 9 Dose linearity results - C_{max}

Parameter	Slope	Result_Low_Boundary_CI90	Result_High_Boundary_CI90	Limit_Low_Boundary_CI90	Limit_High_Boundary_CI90	WithinLimits
Linear regression results	0.98	0.85	1.11	0.86	1.14	No

Source: Appendix F, PK report analyses

Table 10 Dose linearity results - $AUC_{0-\infty}$

Parameter	Slope	Result_Low_Boundary_CI90	Result_High_Boundary_CI90	Limit_Low_Boundary_CI90	Limit_High_Boundary_CI90	WithinLimits
Linear regression results	0.91	0.82	1.01	0.86	1.14	No

Source: Appendix F, PK report analyses

Table 11 Dose linearity results - AUC_{0-last}

Parameter	Slope	Result_Low_Boundary_CI90	Result_High_Boundary_CI90	Limit_Low_Boundary_CI90	Limit_High_Boundary_CI90	WithinLimits
Linear regression results	0.91	0.84	0.98	0.86	1.14	No

Source: Appendix F, PK report analyses

• 더 넓은 허용한계 0.75~1.34에서도 PedPRM 1mg과 5mg 사이의 용량비례성이 입증됨.

Table 12 Dose linearity results - C_{max} (wider acceptance limits)

Parameter	Slope	Result_Low_Boundary_CI90	Result_High_Boundary_CI90	Limit_Low_Boundary_CI90	Limit_High_Boundary_CI90	WithinLimits
Linear regression results	0.98	0.85	1.11	0.82	1.18	Yes

Source: Appendix F, PK report analyses

Table 13 Dose linearity results – AUC_{0-8hr} (wider acceptance limits)

Parameter	Slope	Result_Low_Boundary_CI90	Result_High_Boundary_CI90	Limit_Low_Boundary_CI90	Limit_High_Boundary_CI90	WithinLimits
Linear regression results	0.9	0.83	0.97	0.82	1.18	Yes

Source: Appendix G, PK report NCA, partial AUC (0-8hr)

• 혈장 및 타액에서의 멜라토닌 노출의 상관성을 평가하기 위하여 PedPRM 1mg 투여 후 혈장 및 타액의 멜라토닌 노출(C_{max} 및 AUC)의 상관계수를 산출한 결과 아래와 같은 값을 나타냄.

- C_{max} 기준 타액의 멜라토닌은 혈장의 33.3%(2/3)에 해당됨.

Table 14 Correlation Coefficients

Saliva vs Plasma	Coefficient	p-value
Cmax	0.660	<0.001
AUC_0_last	0.825	<0.001
AUC_0_inf	0.929	<0.001

Source: Appendix F, PK report analyses

• 혈장 및 타액의 멜라토닌 농도의 상관계수는 0.896($p<0.001$)을 나타냄.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

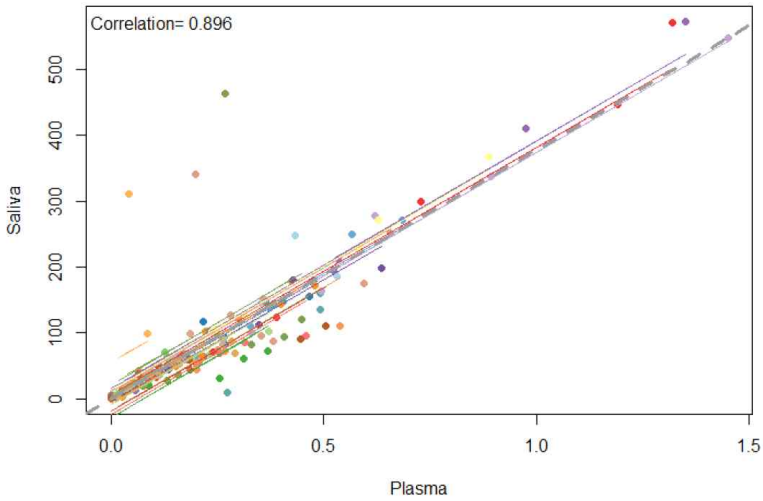


Figure 2 Plasma versus saliva PK concentrations
Each color represents a different subject. Source: Appendix F, PK report analyses

• PedPRM 5mg과 서카딘서방정 2mg의 약동학은 사전 정의된 허용한계 0.8-1.25를 기반으로 $AUC_{0-\infty}$에서 비교 동등성이 확인됨.

- 다만, ($AUC_{0-\infty}$)PedPRM 1mg과 서카딘서방정 2mg의 경우 90% CI 상한선 1.25를 넘은 1.29를 나타냄.

• PedPRM 1mg, 5mg과 서카딘서방정 2mg의 약동학(C_{max})은 사전 정의된 허용한계 0.8-1.25 중 상한선을 초과함.

- PedPRM 1mg, 5mg 모두 경우 90% CI 상한선 1.25를 초과한 1.50 및 1.46을 나타냄.

Table 17 Comparability with Circadin® on C_{max} results

Treatment Ratio	*Estimate*	*Lower_CI90*	*Upper_CI90*
1mg PedPRM / 2mg Circadin	1.23	1.00	1.50
5mg PedPRM / 2mg Circadin	1.19	0.97	1.46

Table 18 Comparability with Circadin® on $AUC_{0-\infty}$ results

Treatment Ratio	*Estimate*	*Lower_CI90*	*Upper_CI90*
1mg PedPRM / 2mg Circadin	1.13	1.00	1.29
5mg PedPRM / 2mg Circadin	0.98	0.85	1.12

- 고변동성(C_{max}, CV>30%) 약물의 경우 더 넓은 허용한계를 적용할 수 있으며, 멜라토닌은 고변동성 내인성 호르몬으로서 동 임상시험에서 C_{max} 및 AUC_{0-8hr} 변동성이 각각 47.5% 및 34.2%로 나타남.

• PedPRM 1mg과 서카딘서방정 2mg의 경우, 1에 가까운 기울기의 점추정치(C_{max} 1.23, $AUC_{0-\infty}$ 1.13) 및 90% CI 범위 내에 1을 포함하는 범위는 거부될 수 없음.

<안전성평가>

• 각 period에서 유사한 이상사례 발현율을 나타내었으며, 중대한 이상사례는 보고되지 않음.

- 주로 보고된 이상사례는 졸림, 피로, 두통 순으로 나타남.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 4 Summary of Treatment Emergent Adverse Events

System Organ Class/ Preferred Term	1mg PedPRM po fed (N=24) Events N	1mg PedPRM po fed (N=24) Subjects N (%)	2mg Circadin po fed (N=23) Events N	2mg Circadin po fed (N=23) Subjects N (%)	5mg PedPRM po fed (N=23) Events N	5mg PedPRM po fed (N=23) Subjects N (%)	5mg PedPRM po fasted (N=24) Events N	5mg PedPRM po fasted (N=24) Subjects N (%)
ANY EVENTS	23	14 (58.3)	26	16 (69.6)	27	17 (73.9)	25	17 (70.8)
EYE DISORDERS	1	1 (4.2)	1	1 (4.3)	-	-	-	-
Dry eye	1	1 (4.2)	1	1 (4.3)	-	-	-	-
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1	1 (4.2)	-	-	-	-	1	1 (4.2)
Gastrooesophageal reflux disease	-	-	-	-	-	-	1	1 (4.2)
Nausea	1	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	5	4 (16.7)	4	4 (17.4)	6	5 (21.7)	3	3 (12.5)
Fatigue	5	4 (16.7)	3	3 (13.0)	3	3 (13.0)	3	3 (12.5)
Influenza like illness	-	-	1	1 (4.3)	2	1 (4.3)	-	-
Malaise	-	-	-	-	1	1 (4.3)	-	-
INFECTIONS AND INFESTATIONS	-	-	1	1 (4.3)	2	2 (8.7)	3	3 (12.5)
Cystitis	-	-	1	1 (4.3)	-	-	-	-
Laryngitis	-	-	-	-	1	1 (4.3)	-	-
Pharyngitis	-	-	-	-	-	-	1	1 (4.2)
Rhinitis	-	-	-	-	1	1 (4.3)	1	1 (4.2)
Urinary tract infection	-	-	-	-	-	-	1	1 (4.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-
Muscle twitching	1	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	5	4 (16.7)	4	3 (13.0)	2	2 (8.7)	3	3 (12.5)
Disturbance in attention	-	-	-	-	1	1 (4.3)	-	-
Dizziness	-	-	-	-	-	-	1	1 (4.2)
Headache	5	4 (16.7)	4	3 (13.0)	1	1 (4.3)	2	2 (8.3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	9	7 (29.2)	16	11 (47.8)	16	14 (60.9)	14	11 (45.8)
Disturbance in attention	-	-	-	-	-	-	1	1 (4.2)
Poor quality sleep	-	-	1	1 (4.3)	-	-	-	-
Sleep paralysis	-	-	1	1 (4.3)	-	-	-	-
Somnolence	9	7 (29.2)	14	11 (47.8)	16	14 (60.9)	13	10 (41.7)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-
Menstrual discomfort	1	1 (4.2)	-	-	-	-	-	-
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	-	-	-	-	1	1 (4.3)	1	1 (4.2)
Yawning	-	-	-	-	1	1 (4.3)	1	1 (4.2)

Number of adverse events and subjects (%) per system organ class (SOC) and preferred term (PT).
Source: Appendix B, safety report

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CHDR1219] Open-label, single ascending dose, cross-over study to assess the PK of Circadin mini tablets in children with neurodevelopmental disorders and sleep disturbance								
1상	**CHDR1219** (2014)	신경발달장애 및 수면장애가 있는 아동에서 미니서방정의 약동학평가	공개 용량증량 교차시험	신경발달장애 및 수면장애가 있는 아동 16명	·멜라토닌미니서방정 (2, 10mg) ·오전, 식후	단회 (휴약기 7일)	<약동학> 타액, 소변 <PD> OAA/S <안전성> 이상반응 등	**<약동학>** • PK분석군에서 멜라토닌의 타액 농도-시간 프로파일은 빠른 흡수 및 분포를 나타냄. • 소변에서의 6-SMT 측정 결과, 투여 후 첫 12시간 동안 광범위한 대사 및 배설이 이루어짐. **<안전성>** • 미니서방정 투여 후 16명의 대상자 중 절반 이상이 최소 1건의 경증 AE를 보고하였으며 [2mg(n=11), 68.9%, 10mg(n=9), 56.3%], SAE는 발생하지 않음. • 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통, 피로, 졸음, 돌발성수면, 무거운 느낌 및 오심으로 나타남.
	<인구학적 정보>							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 4 Summary of subject population and disposition.

		Safety Population (n=16)		PK Population (n=14)		Sub-analysis Population (n=11)	
Demographic characteristics							
Sex (n and % of subjects)	Male	12	(75%)	10	(71%)	7	(64%)
	Female	4	(25%)	4	(29%)	4	(36%)
Age (years)	Mean (SD)	10.9	(2.4)	10.4	(2.2)	10.5	(2.3)
	Median (Range)	10.0	(7 to 15)	10.0	(7 to 15)	10.0	(7 to 15)
Baseline characteristics							
Weight	Mean (SD)	43.3	(13.1)	42.5	(13.4)	42.7	(13.9)
	Median (Range)	40.75	(26 to 67)	38.00	(26 to 67)	41.00	(26 to 67)
Pubertal stage (n and % of subjects)	Stage 1	8	(50%)	8	(57%)	6	(55%)
	Stage 2	3	(19%)	3	(21%)	3	(27%)
	Stage 3	1	(6%)	1	(7%)	1	(9%)
	Stage 4	1	(6%)	1	(7%)	0	-
	Stage 5	3	(19%)	1	(7%)	1	(9%)
Disease (n and % of subjects)	Autistic spectrum disorder	16	(100%)	14	(100%)	11	(100%)
	Angelman syndrome	0	-	0	-	0	-
	Smith-Magenis syndrome	0	-	0	-	0	-

<투여방법>

To ensure mini-tablets were ingested in whole, mini-tablets were to be taken together with standardized amounts of strawberry jam (5 mL), strawberry yoghurt (5 mL), orange juice (10 mL), semi-skimmed milk (10 mL) or water (10 mL). According to Shah and colleagues [77], melatonin is stable in these common liquids and foods tested for up to 6 hours at room temperature (no degradation peak); hence it was unlikely that mixing the mini-tablets with these vehicles would affect melatonin concentration. When mini-tablets are mixed in such a vehicle, it is recommended that it is

<약동학평가>

- 치료 임상시험이 아닌 소아 약동학 임상시험으로 비침습적인 타액 및 소변 채취를 통해 멜라토닌 농도를 측정함.
- 외인성 멜라토닌 투여 전 내인성 멜라토닌의 베이스라인 노출은 LLOQ를 초과하는 정도의 수준으로 나타남.
- PK 분석군에서 2mg 및 10mg 멜라토닌 투여 후 타액(saliva)의 멜라토닌 농도-시간 프로파일은 빠른 흡수 및 분포를 나타내며, $AUC_{0\text{-last}}$ 기준 10mg 투여군의 경우 2mg 투여군의 5배에 해당하는 노출 증가를 나타냄(용량 비례성).

Table 20: Summary of Melatonin PK Parameters in PK Population

Treatment	N	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg.h/mL)[a]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg.h/mL)[a]	$t_{1/2}$ (h)[a]
2 mg	14	965 (1,170)	1.57 (0.762)	2,370 (1,240)	2,420 (1,100)	5.74 (3.31)
10 mg	14	3,970 (2,830)	1.37 (0.640)	12,400 (7,790)	13,300 (7,680)	4.44 (1.69)

Data are arithmetic means (and SD).
[a] Some subjects were excluded from the summary as the lambda z could not be accurately estimated for these individuals.

- (하위분석)미니서방정을 입에 물고 있었던 것으로 판단되는 대상자 3명을 제외한 하위분석에서도 멜라토닌의 타액(saliva) 농도-시간 프로파일은 빠른 흡수 및 분포를 나타냄.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 21: Summary of Melatonin PK Parameters in the Sub-Analysis Population

Treatment	N	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (pg.h/mL)[a]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg.h/mL)[a]	$t_{1/2}$ (h)[a]
2 mg	11	410 (210)	1.73 (0.792)	1,960 (1,030)	2,150 (960)	4.87 (1.87)

Data are arithmetic means (and SD).
[a] Some subjects excluded from the summary as the lambda z could not be accurately estimated for these individuals.

• (PK분석군)소변에서의 6-SMT 측정 결과, 투여 후 첫 12시간 동안 광범위한 대사 및 배설이 이루어짐.
- 베이스라인 소변의 6-SMT는 0-12시간 수집기간 동안 4.2㎍, 12-24시간 수집기간 동안 13.5㎍으로 검출됨.
- 2mg 및 10mg 투여 후 소변에서의 6-SMT는 베이스라인 대비 증가함.
- 2mg 투여군에서 멜라토닌 투여 후 12시간 동안 이뤄진 배설량에 비해 10mg 투여군에서 수치상으로 더 낮은 배설을 나타내고 있으나, 이는 10mg 투여군 대부분의 피험자에서 분석 당시 최고정량한계(upper limit of quantification) 범위를 벗어났으며, 분석법 상 추가 희석에 대한 밸리데이션이 없어 1명에 대한 값만 표시함.

Table 13 Summary Total 6-SMT measured in urine, PK population.

g:\2012\CHDR1219\Stats\Analysis\2014_08_18\CHDR1219_PD_DataSummary.sas 21AUG2014 13:54 Page: 1

Summary 3 of dynamic measurements

pk population

Summary table: Total 12hr 6-SMT (ug)

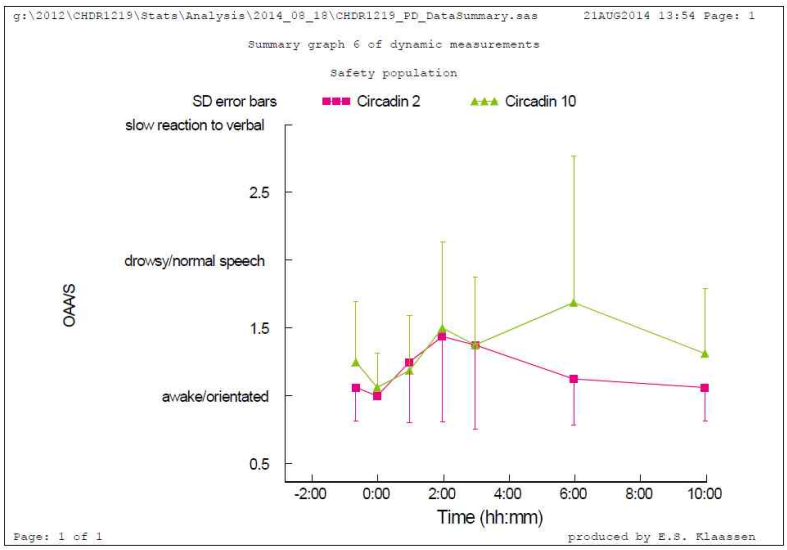
Treatment	Time (hh:mm)	N	Mean	SD	SEM	CV (%)	Median	Min	Max
Baseline	11:56	13	3.5312	5.24364	1.45433	148.5	1.472	0.302	15.503
	23:57	14	13.3611	7.72136	2.06362	57.8	15.538	0.216	23.374
Circadin 2	11:56	11	989.5262	412.4977	124.3727	41.7	946.979	33.078	1455.287
	23:57	13	95.3027	44.16391	12.24887	46.3	91.794	33.713	165.032
Circadin 10	11:56	1	170.1984				170.198	170.198	170.198
	23:57	12	314.7899	192.7462	55.64104	61.2	298.633	24.542	642.000

Page 1 of 1 Produced by E.S. Klaassen

<PD>

• 약물 투여 후 '관찰자 평가 각성/진정(Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, OAA/S) 점수를 평가한 결과, 대부분의 환자에서 진정의 경미한 증가가 관찰됨.
- 미니서방정 2mg의 경우 투여 2시간째에 그 크기가 컸으며, 이는 T_{max}를 나타내는 시점으로서 PK/PD 연관성을 시사함.

Figure 8 Response-time profile of Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, safety population.



<안전성평가>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	• 미니서방정 투여 후 16명의 대상자 중 절반 이상이 최소 1건의 경증 AE를 보고하였으며[2mg(n=11), 68.9%, 10mg(n=9), 56.3%], SAE는 발생하지 않음. **Table 14 Number (%) of subjects who had at least 1 adverse event, grouped by system organ class and preferred term, safety population** Summary of number of subjects with possibly/probably related adverse events by treatment, SOC and preferred term System Organ Class / Preferred Term — Circadin 2 (N=16) Events N / Subjects N (%) — Circadin 10 (N=16) Events N / Subjects N (%) ANY EVENTS: 13 / 11 (68.8) / 17 / 9 (56.3) GASTROINTESTINAL DISORDERS: - / - / 1 / 1 (6.3) Nausea: - / - / 1 / 1 (6.3) GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS: 6 / 6 (37.5) / 9 / 8 (50.0) Fatigue: 6 / 6 (37.5) / 9 / 8 (50.0) MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: 1 / 1 (6.3) / - / - Sensation of heaviness: 1 / 1 (6.3) / - / - NERVOUS SYSTEM DISORDERS: 6 / 5 (31.3) / 7 / 7 (43.8) Headache: 1 / 1 (6.3) / 3 / 3 (18.8) Somnolence: 3 / 3 (18.8) / 2 / 2 (12.5) Sudden onset of sleep: 2 / 1 (6.3) / 2 / 2 (12.5) • 가장 빈번하게 보고된 AE는 피로, 졸음, 두통, 돌발성수면, 무거운 느낌 및 오심으로 나타남.						

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 평가한 3상 임상시험 1건(장기연장시험 포함)을 제출함.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[NEU_CH_7911] A randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety Circadin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities								
3상	**NEU_CH_7911** (2018) 미국, 영국, 프랑스, 네덜란드, 핀란드	2~17세의 자폐스펙트럼장애 및 신경유전질환으로 인한 신경발달장애아동에서 미니서방정의 안전성 및 유효성평가	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 투여 후 공개투여 임상시험	2~17세의 자폐스펙트럼장애 및 신경유전질환으로 인한 신경발달장애아동 120명 (무작위배정: 125명, FAS: 119명, PP: 88명)	·Melatonin-Neurim 1mg 또는 위약 ·식후, 취침 30~60전 투여	DB 13주 OL 39주 OL 52주	<유효성> (1차: TST, 낮잠/수면일지) (2차: 수면잠복기, 수면유지(최장수면기간)) <안전성> 이상반응, 활력징후,	※ 성인 임상시험의 일차평가변수인 LSEQ는 소아 임상시험에서 사용되지 않음. **<유효성>** 1) 1차 유효성 평가변수 • 베이스라인 대비 총 수면시간(TST) 변화량은 Melatonin-Neurim 2/5mg 투여군에서 약 60분, 위약군에서 9분으로 나타나 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 추정 치료 차이를 나타냄(p=0.035). • 6개월 투여기간 중 나머지 기간

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							신체검사, 실험실검사	동안 개선 상태가 유지됨. 2) 2차 유효성 평가변수 • **수면잠복기는** 베이스라인 대비 Melatonin-Neurim군에서 약 40분 감소, 위약군에서 약 10분 감소한 것으로 나타나, 위약군 대비 추정 치료 차이는 -25.3분으로 나타남 (p=0.011). • 개선효과는 6개월의 나머지 기간 동안 유지됨. **<안전성>** ·슬리나이토군과 위약 투여군 환자의 비교 시 이상반응의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 졸림의 경우 슬리나이토군에서 높게 나타남. - 중대한 이상사례는 위약군에서 1건(폐렴) 보고됨.

<시험디자인>

• 투여 시작 3주 후 수면평가를 통해 5mg 증량 허용, 공개라벨 78주 중에도 수면평가를 통해 기존 5mg 복용자의 경우 1일 최대 10mg까지 증량 허용.

Table 5-1: Study Treatment Schedule

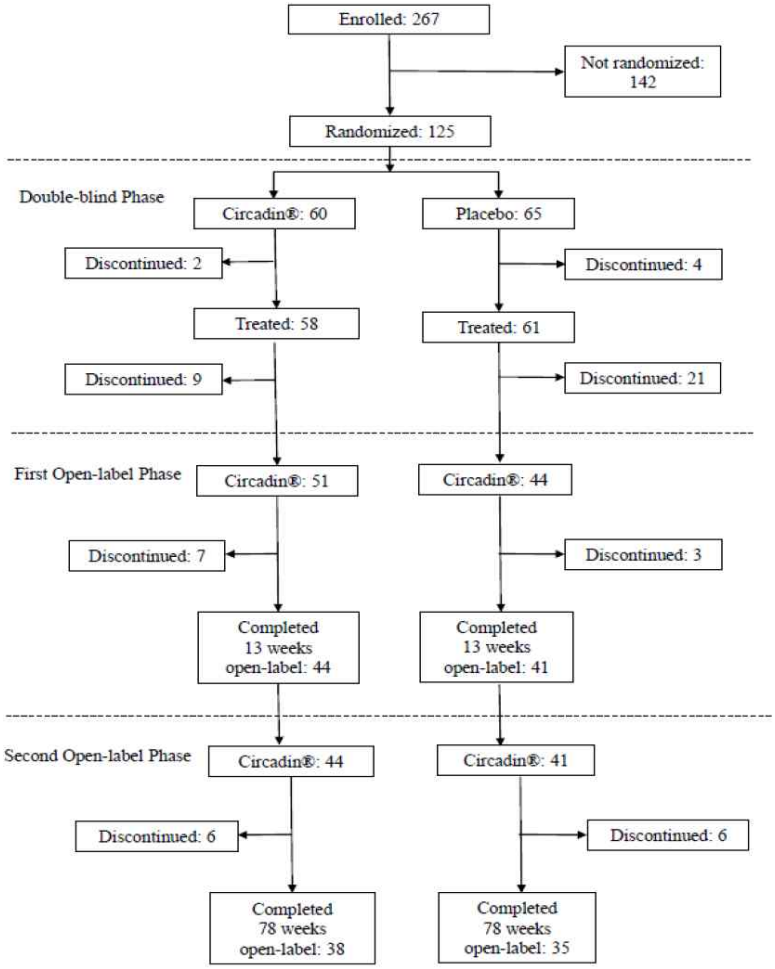
Period	Wash-out Sleep Hygiene	Run-in, Single-blind		Double-blind				Open-Label								Run-out, Single-Blind	
Treat-ment	No drug inter-vention[1]	Placebo		Circadin® 2 mg or PBO		Circadin® 2 mg, 5 mg, or PBO		Circadin® 2 mg or 5 mg		Circadin® 2 mg, 5 mg, or 10 mg						Placebo	
Week	-4 to 0	1	2	3	5	6	15	16	28	29	41	42	54	55	106	107	108
Visit[3]	SCRN first day of Week -4, ±3 days	Visit 1 first day of Week 1, ±3 days	Visit 2 last day of Week 2, ±3 days random-ization/ baseline visit		Visit 3[2] last day of Week 5, ±3 days dose modi-fication		Visit 4 last day of Week 15, ±3 days		Visit 5[2] last day of Week 28, ±3 days dose modi-fication		Visit 6 last day of Week 41, ±7 days		Visit 7 last day of Week 54, ±7 days		Visit 8 last day of Week 106, ±7 days		End of Study last day of Week 108, ±3 days

SCRN = Screening; PBO = placebo
* The visit should be carried out within ±3 days.
** The visit should be carried out within ±7 days.
1. First 2 weeks are a gradual withdrawal and the last 2 weeks are a complete withdrawal of prohibited medications.
2. Data analysis (assessment of sleep variables) will be performed at the end of Week 5 (Visit 3) and Week 28 (Visit 5) to determine if a dose modification (i.e., an increase to 5 mg or 5/10 mg Circadin®, respectively) is required.
3. All visits, except screening and Visit 1 will occur on the last day of the week in which they occur, as indicated above.

<시험대상자 분포>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 1 Patient disposition



Data source: Tables 14.1.1.1, 14.1.1.2, and 14.1.1.3

<인구학적 정보>

이중눈가림	공개-라벨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 6 Demographic characteristics at screening (all randomized set)

	Circadin® (N=60)	Placebo (N=65)	Overall (N=125)
Age, years			
Mean ± SD	9.0 ± 4.08	8.4 ± 4.24	8.7 ± 4.15
Range	2, 17	2, 17	2, 17
Sex, n (%)			
Male	45 (75.0%)	47 (72.3%)	92 (73.6%)
Female	15 (25.0%)	18 (27.7%)	33 (26.4%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	40 (66.7%)	49 (75.4%)	89 (71.2%)
Hispanic or Latino	12 (20.0%)	7 (10.8%)	19 (15.2%)
Other	8 (13.3%)	8 (12.3%)	16 (12.8%)
Unknown	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)
Race, n (%)			
White	57 (95.0%)	55 (84.6%)	112 (89.6%)
Black or African American	1 (1.7%)	8 (12.3%)	9 (7.2%)
Other	3 (5.0%)	3 (4.6%)	6 (4.8%)
Asian	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)
Height, cm			
Mean ± SD	133.4 ± 24.17	130.4 ± 27.20	131.8 ± 25.73
Range	89, 180	79, 197	79, 197
Weight, kg			
Mean ± SD	37.86 ± 21.495	35.22 ± 23.249	36.49 ± 22.374
Range	11.7, 90.1	9.8, 129.9	9.8, 129.9
BMI, kg/m^2			
Mean ± SD	19.50 ± 4.899	18.79 ± 4.901	19.13 ± 4.893
Range	12.7, 32.8	12.3, 35.3	12.3, 35.3

BMI = body mass index; SD = standard deviation
Data source: Table 14.1.2.2

Table 7 Demographic characteristics at screening for open-label subjects (all randomized set)

	Circadin® (N=51)	Placebo (N=44)	Overall (N=95)
Age, years			
Mean ± SD	9.0 ± 4.09	9.1 ± 4.46	9.0 ± 4.24
Range	2, 17	2, 17	2, 17
Sex, n (%)			
Male	38 (74.5%)	33 (75.0%)	71 (74.7%)
Female	13 (25.5%)	11 (25.0%)	24 (25.3%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	31 (60.8%)	31 (70.5%)	62 (65.3%)
Hispanic or Latino	12 (23.5%)	5 (11.4%)	17 (17.9%)
Other	8 (15.7%)	7 (15.9%)	15 (15.8%)
Unknown	0	1 (2.3%)	1 (1.1%)
Race, n (%)			
White	48 (94.1%)	38 (86.4%)	86 (90.5%)
Black or African American	1 (2.0%)	5 (11.4%)	6 (6.3%)
Other	3 (5.9%)	3 (6.8%)	6 (6.3%)
Asian	0	1 (2.3%)	1 (1.1%)
Height, cm			
Mean ± SD	133.6 ± 24.68	135.0 ± 28.41	134.3 ± 26.34
Range	89, 180	79, 197	79, 197
Weight, kg			
Mean ± SD	38.43 ± 21.355	39.09 ± 24.454	38.74 ± 22.721
Range	11.7, 88.5	9.8, 129.9	9.8, 129.9
BMI, kg/m^2			
Mean ± SD	19.74 ± 4.762	19.44 ± 5.160	19.60 ± 4.926
Range	13.9, 32.8	12.3, 35.3	12.3, 35.3

BMI = body mass index; SD = standard deviation
Data source: Table 14.1.2.3

1) 연령대 환자 분포

• 2-17세 범위의 소아가 연령대 별로 골고루 분포됨.

Table 14.1.2.4
Subject Age Groups
All Randomized Set

		Circadin® 2 mg (N=60)	Placebo (N=65)	Overall (N=125)
Age (Years)[1]	2-6	19 (31.7%)	25 (38.5%)	44 (35.2%)
	7-12	28 (46.7%)	29 (44.6%)	57 (45.6%)
	13-17	13 (21.7%)	11 (16.9%)	24 (19.2%)

2) 베이스라인 병력

• 선정기준: DSM-5/4 또는 ICD-10 기준에 따른 전반적인 신경발달장애 환자 또는 신경유전질환(스미스-마제니스증후군, 엔젤만증후군, 부르뉴브병(결절경화증))을 앓고 있는 환자

• 스크리닝 시점에 자폐스펙트럼장애 환자는 96.8%(121/125명), 신경발달장애를 가진 스미스-마제니스증후군 환자는 3.2%(4/125명)으로 조사됨.

- 진단 후 평균 유병기간은 33.6개월로 모든 환자가 수면장애를 보고하였으며, 대부분(83.2%)의 환자가 이전에 수면위생 교육(sleep hygiene training)을 받은 이력이 있음.

Table 14.1.4
Diagnosis of Neurodevelopmental Disability
All Randomized Set

		Circadin® 2 mg (N=60)	Placebo (N=65)	Overall (N=125)
Neurodevelopmental Disability	Autistic Spectrum Disorders	58 (96.7%)	63 (96.9%)	121 (96.8%)
	Smith-Magenis Syndrome + Neurodevelopmental Disabilities	2 (3.3%)	2 (3.1%)	4 (3.2%)
	Angelman Syndrome + Neurodevelopmental Disabilities	0	0	0
	Bourneville's Disease + Neurodevelopmental Disabilities	0	0	0
Time Since Diagnosis (months)	n	32	30	62
	Mean	39.9	27.0	33.6
	SD	35.18	26.65	31.76
	Median	34.0	20.0	28.0
	Minimum	1	0	0
	Maximum	168	86	168
Impaired Sleep	Yes	60 (100%)	65 (100%)	125 (100%)
	No	0	0	0

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Previous Sleep Hygiene Training	Yes	51 (85.0%)	53 (81.5%)	104 (83.2%)
	No	9 (15.0%)	12 (18.5%)	21 (16.8%)

• 46명의 환자가 (이전 및 현재) 병용약물 이력을 보고하였으며, 멜라토닌 15.2%, 파라세타놀 9.6%로 조사됨.
• eCRF 상 15.2%에 해당되는 멜라토닌 투여 이력의 경우, 멜라토닌 사용 데이터에 근거하여 65.6%의 환자가 멜라토닌을 임상시험 전에 투여했음을 확인함.

<증례수 산출>

Sample Size Estimation:	To achieve 95% power at the 5% level for the primary objective (assuming a change of 0.72 hour in the Circadin® arm and 0.27 hour in the placebo arm and a standard deviation (SD) of 0.69 in the Circadin® arm and 0.45 in the placebo arm), 45 patients are required per combined group. Therefore, 90 patients in total are required to complete Visit 5. These estimations are based on previous studies conducted with Circadin®.

<평가변수>

1) 유효성평가

• 1차 유효성평가 변수
- 이중눈가림 13주 투여 후 베이스라인 대비 총 수면시간

• 2차 유효성평가 변수
- 이중눈가림 13주 투여 후 수면잠복기
- 이중눈가림 13주 투여 후 수면 개시 이후 각성 지속시간
- 이중눈가림 13주 투여 후 각성 횟수
- 이중눈가림 13주 투여 후 최장 수면기간의 지속시간
- 이중눈가림 13주 투여 후 CGAS(Children's Global Assessment Scale)로 평가된 가정, 학교 및 사회 환경에서 아동의 사회적 기능
- 이중눈가림 13주 투여 후 가정 및 학교에서의 아동 행동
- 이중눈가림 13주 투여 후 시험 탈락 대상자 수
- 이중눈가림 13주 투여 후 Actigraphy(수면-각성 활동 기록기)로 측정되는 수면 매개변수
- 이중눈가림 13주 투여 후 CSDI(Composite Sleep Disturbance Index)로 평가된 수면장애

• 탐색적 평가 변수
- TST(45분 이상 증가) 및 수면잠복기(15분 이상 감소) 반응자 비율
- 공개라벨 26, 39, 91주 CSDI로 평가된 수면장애
- 공개라벨 13주 CGAS로 평가된 가정, 학교 및 사회 환경에서 아동의 사회적 기능
- 공개라벨 13주 SDQ(Strength and Difficulties Questionnaire)로 가정과 학교에서의 행동 평가
- 이중눈가림, 공개라벨 최대 104주까지의 ESS(Epworth Sleepiness Scale)로 보호자의 주간 졸음 정도 평가
- 이중눈가림, 공개라벨 최대 104주까지의 WHO-5로 보호자의 웰빙 평가
- 이중눈가림, 공개라벨 최대 104주까지의 PSQI(Pittsburg Sleep Quality Index)로 보호자의 수면평가

<유효성평가>

1) 1차 유효성 평가변수

• 베이스라인 대비 총 수면시간(TST) 변화량은 Melatonin-Neurim 2/5mg 투여군에서 약 60분, 위약군에서 9분으로 나타나 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 추정 치료 차이를 나타냄(p=0.035).

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

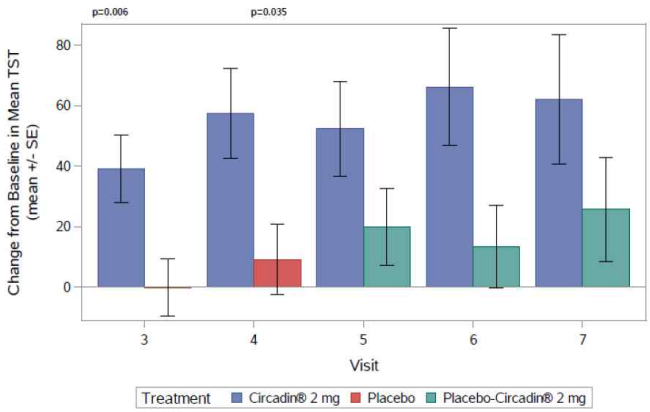
Table 8 Total sleep time after 13 weeks of double-blind treatment (Week 15) (full analysis set)

	Circadin® (N=58)		Placebo (N=61)	
	Result	Change from baseline	Result	Change from baseline
n	52	52	48	48
Mean ± SD	507.57 ± 86.765	57.36 ± 107.351	487.89 ± 92.101	9.14 ± 80.267
Median	526.29	35.08	511.43	12.22
Range	305.7, 640.9	-165.7, 305.9	182.1, 633.6	-139.3, 275.7
Change from baseline				
Adjusted treatment means (SE)	51.03 (10.456)		18.71 (10.816)	
95%CI	[30.30, 71.76]		[-2.73, 40.15]	
Estimated treatment difference (SE)	32.32 (15.100)			
95% CI	[2.38, 62.26]			
p-value	0.035			
Effect size	0.43			

CI = confidence interval; MMRM = mixed-effects model for repeated-measures; SD = standard deviation; SE = standard error
Total sleep time is measured in minutes.

• 6개월 투여기간 중 나머지 기간 동안 개선 상태가 유지됨.

Figure 2 Change from baseline in mean total sleep time (minutes) during the double-blind and open-label periods (full analysis set)



2) 2차 유효성 평가변수

• **수면잠복기는** 베이스라인 대비 Melatonin-Neurim군에서 약 40분 감소, 위약군에서 약 10분 감소한 것으로 나타나, 위약군 대비 추정 치료 차이는 -25.3분으로 나타남(p=0.011).

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

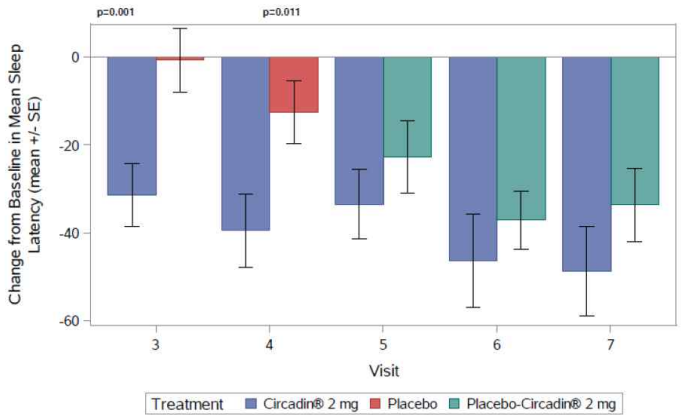
Table 9 Sleep latency after 13 weeks of double-blind treatment (Week 15) (full analysis set)

	Circadin® (N=58)		Placebo (N=61)	
	Result	Change from baseline	Result	Change from baseline
n	52	52	48	48
Mean ± SD	60.74 ± 42.111	-39.46 ± 60.413	76.88 ± 82.589	-12.51 ± 49.185
Median	48.68	-29.07	44.61	-7.41
Range	9.4, 208.5	-216.8, 93.7	5.0, 363.2	-163.6, 147.9
Change from baseline				
Adjusted treatment means (SE)	-37.77 (6.816)		-12.57 (7.005)	
95%CI	[-51.28, -24.25]		[-26.45, 1.32]	
Estimated treatment difference (SE)	-25.20 (9.787)			
95% CI	[-44.61, -5.80]			
p-value	0.011			
Effect size	-0.52			

CI = confidence interval; MMRM = mixed-effects model for repeated-measures; SD = standard deviation; SE = standard error
Sleep latency is measured in minutes.

• 개선효과는 6개월의 나머지 기간 동안 유지됨.

Figure 3 Change from baseline in mean sleep latency (minutes) during the double-blind and open-label periods (full analysis set)



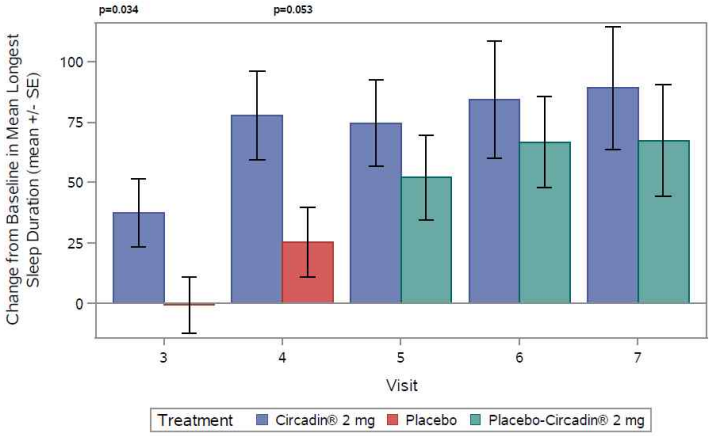
• 각성 횟수와 수면 개시 후 각성 지속시간 평가에서 Melatonin-Neurim군은 약간의 개선을 나타내었지만, 통계적으로 유의하지 않음.

• 수면유지(최장 수면시간)은 Melatonin-Neurim군에서 80분 증가하여 위약군 대비 추정 치료 차이는 42.16분으로 나타남(p=0.052).

- PP군 분석에서는 추정 치료 차이가 55.41분으로 나타났으며, 통계적으로 유의함(p=0.019).
- 개선 효과는 6개월의 나머지 기간 동안에도 유지됨.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 6 Change from baseline in mean longest sleep period (minutes) during the double-blind and open-label periods (full analysis set)



- Melatonin-Neurim군의 환자는 밤에 침대에 있는 시간이 위약군 2분 증가에 비하여 평균 16분 증가하였지만, 통계적으로 유의하지 않음.
- 수면장애(CSDI)는 Melatonin-Neurim군에서 2.4점 감소하여 유익성을 나타내었으며, 추정 치료 차이는 0.92(p=0.074).
- 사회적기능(CGAS)은 위약군 대비 Melatonin-Neurim군에서 더 많이 개선되었지만, 통계적으로 유의하지 않음.
- SDQ로 측정된 가정과 학교에서의 행동은 Melatonin-Neurim군에서 0.8점 감소(개선)하여 유익성을 나타냈고, 추정 치료 차이는 1.01(p=0.077).
- 이중눈가림 단계 중 시험탈락 대상자 수는 위약군 21명에 비하여 Melatonin-Neurim군 9명으로 더 적게 보고됨(p=0.040).

3) 탐색적 유효성 평가변수(13주 이중눈가림 투여 후)

- 이중눈가림 투여 3주 후, TST(p=0.006), 수면잠복기(p=0.001), 최장 수면기간(p=0.034) 및 수면장애(CSDI, p=0.032)가 Melatonin-Neurim 투여로 개선되었으며, 치료 차이가 통계적으로 유의함.
- 이중눈가림 단계에서 Melatonin-Neurim을 받은 환자의 경우, 공개 첫 13주 동안 유효성이 유지되었으며, TST(p=0.002), 수면잠복기(p<0.001), 각성 횟수(p=0.004), 최장 수면기간(p<0.001), 수면장애(CSDI, p=0.029) 및 행동(SDQ, p=0.022) 평가항목에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
- Melatonin-Neurim군의 TST 반응률(37.9% 환자)은 이중눈가림 투여 13주 후 위약군(16.4%)의 2배에 달하였으며, 이는 최소 치료 환자수(NNT, number needed to treat) 4.6에 상응함.
  - Melatonin-Neurim군(63.8%)의 수면잠복기 반응률도 위약군(32.8%)의 2배로, NNT 3.2에 상응하였으며, 두 치료 차이 모두 통계적으로 유의함(각각 p=0.003 및 0.001).
- 취침 시간은 수면 및 낮잠일지 변화로 평가하였을 때, 이중눈가림 단계 동안 위약군보다 Melatonin-Neurim군에서 더 효과적으로 유지됨.
- SDQ 영향 점수(전반적인 고통 및 장애)는 Melatonin-Neurim의 유익성으로 인해 감소(개선)하였으며, 추정 치료 차이는 -0.74.
  - 과잉행동/부주의에 대한 SDQ 하위 척도 점수도 개선되었으며 추정 치료 차이는 13주 시점에 -0.54(p=0.065), 3주 시점에는 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냄(p=0.045).
- 보호자의 주간 졸림은 Melatonin-Neurim의 유익성으로 인해 ESS(Epworth Sleepiness Scale) 점수 추정 치료 차이는 -1.29로 확인되어 위약군에 비해 덜 나타난 것으로 확인됨(p=0.089).
- 보호자는 투여 3주 후 행복지수(WHO-5 척도)도 위약군에 비해 Melatonin-Neurim군에서 유의한 개선을 보고하였으며(p=0.03), 13주 후에도 위약군 대비 유의한 수준이었으며(p=0.01), 공개시험단계 동안 유지됨.
- 보호자는 위약군에 비해 Melatonin-Neurim군에서 야간 수면의 질(PSQI)이 개선되었음을 보고하였지만 변화량은 적었으며 통계적으로 유의하지 않음.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

• Melatonin-Neurim 투여 후 아동의 수면 패턴에서 모든/대부분의 야간 시간 동안 다른 사람과 함께 자고자 하는 고집도 줄고 밤에 일어나는 문제도 줄어 전반적으로 보호자는 위약군에 비해 더 큰 만족도를 나타냄 (p=0.005).

• 하위군 분석에서 지역, 연령, 주의력 결핍 과잉행동장애 유무에 상관없이 비슷한 반응을 보였으며, 여성 환자는 남성 환자보다 TST에서 더 큰 개선을 나타냄.

• Melatonin-Neurim군 아동 중 41%는 2mg 용량에서 개선되었으며, 나머지 59%는 이중눈가림 투여 3주후 5mg으로 증량함. 위약군에서는 12명이 2mg을 유지하였으며, 80%는 더 높은 용량으로 증량함.

<안전성평가>

• 이중눈가림 단계 동안 Melatonin-Neurim 평균 투여일은 89.1일으로 조사되었으며, 공개라벨 기간 동안은 517.8일 투여로 조사됨. (위약군 각각 77.7일, 545.5일)

• Visit 5에 Melatonin-Neurim군 29명(48.3%)이, 위약군 24명(36.9%)이 용량을 증량함.

• Melatonin-Neurim군과 위약 투여군 환자의 비교 시 이상반응의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 졸림 및 피로의 경우 Melatonin-Neurim군에서 높게 나타남.

- 가장 빈번하게 보고된 AE는 피로, 졸림, 구토, 기분요동, 기침, 상기도감염, 두통 순으로 나타남.
- 이중눈가림 및 공개라벨 기간 동안 유의한 차이는 관찰되지 않음.

Table 31 Most commonly reported treatment-emergent adverse events (safety set)

	Double-blind phase				Open-label phase	
	Circadin®		Placebo		All Circadin®	
	Patients (N=60)	Events	Patients (N=65)	Events	Patients (N=95)	Events
Number of patients with at least one TEAE	51 (85.0%)		50 (76.9%)		80 (84.2%)	
Total number of AEs		208		156		524
Preferred term						
Somnolence	17 (28.3%)	18	8 (12.3%)	8	24 (25.3%)	31
Fatigue	15 (25.0%)	19	12 (18.5%)	13	25 (26.3%)	33
Mood swings	10 (16.7%)	10	11 (16.9%)	12	17 (17.9%)	24
Upper respiratory tract infection	9 (15.0%)	9	7 (10.8%)	8	14 (14.7%)	24
Vomiting	8 (13.3%)	11	10 (15.4%)	10	20 (21.1%)	33
Agitation	11 (18.3%)	12	7 (10.8%)	8	8 (8.4%)	10
Headache	8 (13.3%)	8	4 (6.2%)	4	12 (12.6%)	12
Cough	7 (11.7%)	7	5 (7.7%)	5	16 (16.8%)	27
Dyspnoea	6 (10.0%)	6	4 (6.2%)	4	10 (10.5%)	10
Rash	3 (5.0%)	3	3 (4.6%)	3	10 (10.5%)	10

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
This table includes AEs reported by ≥10% patients in any group.
Data source: Tables 14.3.2.4 and 14.3.2.5.

• 치료와 관련 있는 이상사례로 졸림, 피로, 기분 요동이 보고됨.

Table 32 Most commonly reported treatment-related adverse events (safety set)

	Double-blind phase				Open-label phase	
	Circadin®		Placebo		All Circadin®	
	Patients (N=60)	Events	Patients (N=65)	Events	Patients (N=95)	Events
Number of patients with at least one treatment-related AE	12 (20.0%)		11 (16.9%)		8 (8.4%)	
Total number of AEs		28		17		13
Preferred term						
Somnolence	7 (11.7%)	7	2 (3.1%)	2	6 (6.3%)	6
Fatigue	2 (3.3%)	4	3 (4.6%)	3	6 (6.3%)	8
Mood swings	1 (1.7%)	1	4 (6.2%)	4	4 (4.2%)	4

AE = adverse event
This table includes AEs reported as treatment-related by ≥5% patients in any group.
Data source: Tables 14.3.2.8.1 and 14.3.2.9.1.

• 중대한 이상사례는 이중눈가림 기간 동안 위약군에서 1건(폐렴 및 바이러스성 기도감염) 보고되었으나, 약물투여와 상관없는 것으로 기록됨.

- 공개라벨 투여기간 동안 2명의 환자가 SAE를 경험하였고, 1명은 변비로 인한 입원(약물투여와 관련 없음),

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	다른 환자는 공격성으로 인한 입원(약물투여와 관련 없음)이 보고됨. • 이중눈가림 기간 동안 Melatonin-Neurim군의 환자 1명은 피로, 초조 및 상동증(stereotypy)으로 인하여 투여를 중단함(약물투여와의 관련성을 '상당히 확실함'으로 평가함). - 공개라벨 투여기간 동안 1명의 환자가 두통(possibly related)으로 인해 시험약 투여를 영구적으로 중단함. • 매 방문마다 활력징후를 기록하였으나, 혈압, 맥박, 호흡수 또는 체온의 평균 변화에서 Melatonin-Neurim과 위약 사이에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않음. • 동 임상시험은 장기시험(최대 108주)으로서 현재까지 수집된 데이터는 이중눈가림 13주 및 공개라벨 13주에 해당되는 데이터이며, 추후 장기 안전성 데이터가 보고될 예정임. • 체중, 신장, BMI 및 BMI-z 점수는 위약군 대비 임상적으로 유의한 차이가 나타나지 않음. • 사춘기 발달 관련하여 pubic hair growth, breast development, genitalia development를 평가한 결과, 정상범위 안에 있는 것으로 관찰됨.							

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- NEU_CH_7911 임상시험 설계
  - 이중눈가림 13주, 공개라벨 13주를 포함하는 총 104주(공개라벨 91주) 임상시험으로 2년 장기 안전성 자료를 포함함.
- 용량설정
  - 신경발달장애 및 수면장애가 있는 2~17세 소아를 대상으로 실시한 Melatonin-Neurim 2mg의 약동학을 분석한 결과, 성인에서 관찰된 노출과 유사한 값을 나타냄.
  - 일반적으로 소아의 취침시간이 더 이르다는 것을 고려하여, 서카딘서방정2mg의 1~2시간 전 복용에서 멜라토닌미니서방정은 0.5~1시간 전 복용하는 것으로 설정함.

1) 용량증량
   - 이중눈가림 투여 시작 3주 후, 수면 변수 평가(Sleep and Nap diary)가 적절히 작성되고, 5일 중 3일 이상 수면지속시간이 6시간 이하 및/또는 수면잠복기가 30분 이상일 때, SAE가 없고, 낮시간 피로가 없음)하여 증량 조건에 해당되는 경우 5mg으로 증량을 허용함.
   - 공개라벨 투여 시작 13주 후, 수면변수를 평가하여 2, 5mg 투여 환자의 경우 필요시 각각 5, 10mg까지 증량을 허용함.
2) 용량감량
   - 수용 불가능한 낮시간 피로 증가 또는 행동변화가 발생하거나, 수면이 개선되었는데 용량증량 후 악화될 경우, 전화 모니터링(보호자)을 통해 PI는 용량 감량을 결정할 수 있음.

- 유효성

1) 1차 유효성평가 변수: 총 수면시간
   - 베이스라인 대비 총 수면시간(TST) 변화량은 멜라토닌미니서방정 2/5mg 투여군에서 약 60분, 위약군에서 9분으로 나타나 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 추정 치료 차이(32.32분)를 나타냄(p=0.035).
     ・이 효과는 52주(이중눈가림 13주, 공개라벨 39주) 시점에도 유지되는 것으로 관찰됨.

Table 14.2.6.3
SND Total Sleep Time Change from Baseline Analysis During the Open Label Phase
FAS Set

Treatment	Visit	Estimated Change from Baseline (SE)	95% CI	p-value[1]
Circadin® DB/Circadin® OL (N=51)	Week 28 (Visit 5)	52.37 (15.612)	(20.96, 83.77)	0.002
	Week 41 (Visit 6)	66.21 (19.508)	(26.78, 105.63)	0.002
	Week 54 (Visit 7)	62.08 (21.489)	(18.50, 105.67)	0.007
Placebo DB/Circadin® OL (N=44)	Week 28 (Visit 5)	19.87 (12.647)	(-5.65, 45.39)	0.124
	Week 41 (Visit 6)	13.28 (13.588)	(-14.25, 40.81)	0.335
	Week 54 (Visit 7)	25.61 (17.239)	(-9.43, 60.64)	0.147
All Circadin® OL (N=95)	Week 28 (Visit 5)	37.01 (10.263)	(16.62, 57.40)	0.001
	Week 41 (Visit 6)	40.75 (12.344)	(16.17, 65.32)	0.001
	Week 54 (Visit 7)	44.35 (13.935)	(16.57, 72.14)	0.002

2) 2차 유효성 평가변수

- 수면잠복기는 베이스라인 대비 멜라토닌미니서방정 투여군에서 약 40분 감소, 위약군에서 약 10분 감소한 것으로 나타나, 위약군 대비 추정 치료 차이는 -25.3분으로 나타남(p=0.011).
  ・이 효과는 52주(이중눈가림 13주, 공개라벨 39주) 시점에도 유지되는 것으로 관찰됨.

Table 14.2.6.6
SND Sleep Latency Change from Baseline Analysis During the Open Label Phase
FAS Set

Treatment	Visit	Estimated Change from Baseline (SE)	95% CI	p-value[1]
Circadin® DB/Circadin® OL (N=51)	Week 28 (Visit 5)	-33.45 (7.808)	(-49.16, -17.75)	<0.001
	Week 41 (Visit 6)	-46.37 (10.636)	(-67.87, -24.88)	<0.001
	Week 54 (Visit 7)	-48.64 (10.208)	(-69.35, -27.94)	<0.001
Placebo DB/Circadin® OL (N=44)	Week 28 (Visit 5)	-22.74 (8.283)	(-39.45, -6.02)	0.009
	Week 41 (Visit 6)	-37.12 (6.574)	(-50.44, -23.80)	<0.001
	Week 54 (Visit 7)	-33.66 (8.348)	(-50.63, -16.69)	<0.001
All Circadin® OL (N=95)	Week 28 (Visit 5)	-28.39 (5.678)	(-39.67, -17.11)	<0.001
	Week 41 (Visit 6)	-41.92 (6.344)	(-54.55, -29.29)	<0.001
	Week 54 (Visit 7)	-41.36 (6.646)	(-54.61, -28.11)	<0.001

- 수면유지(최장 수면시간)은 멜라토닌미니서방정 투여군에서 80분 증가하여 위약군 대비 추정 치료 차이는 42.16분으로 나타남(p=0.052).
  ・PP군 분석에서는 추정 치료 차이가 55.41분으로 나타났으며, 통계적으로 유의함(p=0.019).

Table 14.2.1.17
SND Longest Sleep Period Change from Baseline at 13 Weeks Double Blind - MMRM Analysis
Per Protocol Set

	Adjusted Treatment Means(SE)(95% CI)		Treatment Difference	Effect		
Visit	Circadin® 2 mg (N=44)	Placebo (N=44)	(SE)	size	95% CI	p-value
Week 15 (Visit 4)	90.10(16.224)(57.78,122.42)	34.92(16.432)(2.19,67.66)	55.18(23.102)	0.54	(9.16,101.20)	0.019

・이 효과는 52주(이중눈가림 13주, 공개라벨 39주) 시점에도 유지되는 것으로 관찰됨.

Table 14.2.6.15
SND Longest Sleep Period Change from Baseline Analysis During the Open Label Phase
FAS Set

Treatment	Visit	Estimated Change from Baseline (SE)	95% CI	p-value[1]
Circadin® DB/Circadin® OL (N=51)	Week 28 (Visit 5)	74.50 (17.923)	(38.37, 110.62)	<0.001
	Week 41 (Visit 6)	84.28 (24.250)	(35.14, 133.41)	0.001
	Week 54 (Visit 7)	89.07 (25.482)	(37.23, 140.92)	0.001
Placebo DB/Circadin® OL (N=44)	Week 28 (Visit 5)	52.04 (17.488)	(16.60, 87.47)	0.005
	Week 41 (Visit 6)	66.75 (18.797)	(28.51, 104.99)	0.001
	Week 54 (Visit 7)	67.18 (22.990)	(20.23, 114.13)	0.007
All Circadin® OL (N=95)	Week 28 (Visit 5)	64.21 (12.576)	(39.20, 89.23)	<0.001
	Week 41 (Visit 6)	76.00 (15.504)	(45.09, 106.91)	<0.001
	Week 54 (Visit 7)	78.63 (17.180)	(44.31, 112.95)	<0.001

- 이중눈가림 단계 중 시험탈락 대상자 수는 위약군 21명에 비하여 Melatonin-Neurim군 9명으로 더 적게 보고됨(p=0.040).

Table 14.3.1.5
Number of Dropouts - Chi-Square Test
Safety Set

	Circadin® 2 mg (N=60)	Placebo (N=65)	p-value[1]
Completed Double Blind Phase	51 (85.0%)	44 (67.7%)	0.040
Prematurely Discontinued Double Blind Phase	9 (15.0%)	21 (32.3%)	

3) 탐색적 유효성 평가변수

- 이중눈가림 투여 3주 후, TST(p=0.006), 수면잠복기(p=0.001), 최장 수면기간(p=0.034) 및 수면장애(CSDI, p=0.032)가 멜라토닌미니서방정 투여로 개선되었으며, 치료 차이가 통계적으로 유의함.

Table 20 Sleep and Nap Diary variables after 3 weeks of double-blind treatment (Week 5) (full analysis set)

Variable	Group	N	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p-value
TST	Circadin®	58	35.00 (9.185) [16.80, 53.19]	35.49 (12.735)	10.25, 60.71	0.006
	Placebo	61	-0.49 (8.823) [-17.97, 16.99]			
Sleep latency	Circadin®	58	-30.46 (6.624) [-43.58, -17.34]	-30.61 (9.194)	-48.82, -12.39	0.001
	Placebo	61	0.15 (6.376) [-12.48, 12.78]			
Duration of wake time	Circadin®	58	-4.05 (2.487) [-8.99, 0.89]	1.11 (3.481)	-5.80, 8.02	0.751
	Placebo	61	-5.16 (2.420) [-9.96, -0.36]			
Number of awakenings	Circadin®	58	-0.14 (0.077) [-0.30, 0.01]	-0.08 (0.107)	-0.30, 0.13	0.432
	Placebo	61	-0.06 (0.075) [-0.21, 0.09]			
Longest sleep period	Circadin®	58	35.89 (12.427) [11.25, 60.54]	37.38 (17.440)	2.79, 71.97	0.034
	Placebo	61	-1.49 (12.231) [-25.75, 22.77]			

Table 14.2.7.1
CSDI Sleep Disturbance Change from Baseline at 3 Weeks Double Blind - MMRM Analysis
FAS Set

	Adjusted Treatment Means(SE)(95% CI)		Treatment		
Visit	Circadin® 2 mg (N=58)	Placebo (N=61)	Difference(SE)	95% CI	p-value
Week 5 (Visit 3)	-1.74(0.312)(-2.36,-1.12)	-0.79(0.303)(-1.39,-0.19)	-0.95(0.436)	(-1.81,-0.08)	0.032

- 이중눈가림 단계에서 멜라토닌미니서방정을 투여받은 환자의 경우, 공개 첫 13주 동안 유효성이 유지되었으며, TST(p=0.002), 수면잠복기(p<0.001), 각성 횟수(p=0.004), 최장 수면기간(p<0.001), 수면장애(CSDI, p<0.001), 사회적기능(CGAS, p=0.029) 및 행동(SDQ 영향 점수, p=0.022) 평가항목에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.

Table 21 Sleep and Nap Diary variables after 13 weeks of open-label treatment (Week 28) (full analysis set)

Variable		Treatment		
		Circadin®/Circadin®	Placebo/Circadin®	All patients
TST (minutes)	Estimated change from baseline (SE)	52.37 (15.612)	19.87 (12.647)	37.01 (10.263)
	95% CI	20.96, 83.77	-5.65, 45.39	16.62, 57.40
	p-value	0.002	0.124	0.001
Sleep latency (minutes)	Estimated change from baseline (SE)	-33.45 (7.808)	-22.74 (8.283)	-28.39 (5.678)
	95% CI	-49.16, -17.75	-39.45, -6.02	-39.67, -17.11
	p-value	<0.001	0.009	<0.001
Duration of wake time (minutes)	Estimated change from baseline (SE)	-6.48 (6.435)	-4.80 (4.232)	-5.69 (3.933)
	95% CI	-19.49, 6.52	-13.39, 3.80	-13.53, 2.14
	p-value	0.320	0.265	0.152
Number of awakenings	Estimated change from baseline (SE)	-0.31 (0.101)	-0.38 (0.126)	-0.35 (0.080)
	95% CI	-0.52, -0.11	-0.64, -0.13	-0.51, -0.19
	p-value	0.003	0.004	<0.001
Longest sleep duration (minutes)	Estimated change from baseline (SE)	74.50 (17.923)	52.04 (17.488)	64.21 (12.576)
	95% CI	38.37, 110.62	16.60, 87.47	39.20, 89.23
	p-value	<0.001	0.005	<0.001

Table 14.2.7.3
CSDI Sleep Disturbance Change from Baseline Analysis During the Open Label Phase
FAS Set

Treatment	Visit	Estimated Change from Baseline (SE)	95% CI	p-value[1]
Circadin® DB/Circadin® OL (N=51)	Week 28 (Visit 5)	-2.32 (0.460)	(-3.24, -1.40)	<0.001
	Week 41 (Visit 6)	-3.34 (0.507)	(-4.36, -2.32)	<0.001
	Week 54 (Visit 7)	-3.45 (0.533)	(-4.53, -2.37)	<0.001
	Week 106 (Visit 8)	-3.18 (0.650)	(-4.49, -1.86)	<0.001
	Week 108 (EOS)	-2.37 (0.711)	(-3.81, -0.93)	0.002

Table 14.2.8.3
CGAS Score Change from Baseline Analysis During the Open Label Phase
FAS Set

Treatment	Visit	Estimated Change from Baseline (SE)	95% CI	p-value[1]
Circadin® DB/Circadin® OL (N=51)	Week 28 (Visit 5)	3.58 (1.594)	(0.38, 6.78)	0.029
Placebo DB/Circadin® OL (N=44)	Week 28 (Visit 5)	0.88 (1.954)	(-3.06, 4.83)	0.654
All Circadin® OL (N=95)	Week 28 (Visit 5)	2.35 (1.244)	(-0.12, 4.82)	0.062

Table 25 Behavior (SDQ) scores after 13 weeks of open-label treatment (Week 28) (full analysis set)

Variable		Treatment		
		Circadin®/Circadin®	**Placebo/Circadin®**	**All patients**
Total SDQ score	Estimated change from baseline (SE)	-0.88 (0.495)	-0.33 (0.474)	-0.63 (0.345)
	95% CI	-1.88, 0.12	-1.29, 0.62	-1.32, 0.05
	p-value	0.082	0.486	0.071
Externalizing score	Estimated change from baseline (SE)	-0.54 (0.296)	-0.05 (0.277)	-0.32 (0.205)
	95% CI	-1.13, 0.05	-0.61, 0.51	-0.72, 0.09
	p-value	0.074	0.864	0.128
Impact score	Estimated change from baseline (SE)	-0.74 (0.313)	-0.36 (0.338)	-0.57 (0.229)
	95% CI	-1.37, -0.11	-1.04, 0.32	-1.03, -0.12
	p-value	0.022	0.294	0.014

- 이중눈가림 투여 13주 후 멜라토닌미니서방정 투여군의 TST 반응률(37.9% 환자)은 위약군(16.4%)의 2배에 달하였으며, 이는 최소 치료 환자수(NNT, number needed to treat) 4.6에 상응함.
- 멜라토닌미니서방정 투여군(63.8%)의 수면잠복기 반응률도 위약군(32.8%)의 2배로, NNT 3.2에 상응하였으며, 두 치료 차이 모두 통계적으로 유의함(각각 p=0.003 및 0.001).

Table 23 Responder analyses (logistic regression) (full analysis set)

Week	Responder	Circadin® (N=58)	Placebo (N=61)	Treatment Circadin® versus placebo		
				Odds ratio	95% CI	p-value
TST responders						
5	Yes	19 (32.8%)	11 (18.0%)	2.56	0.99, 6.58	0.052
	No	39 (67.2%)	50 (82.0%)			
15	Yes	22 (37.9%)	10 (16.4%)	5.75	1.80, 18.36	0.003
	No	36 (62.1%)	51 (83.6%)			
Sleep latency responders						
5	Yes	29 (50.0%)	15 (24.6%)	4.26	1.73, 10.53	0.002
	No	29 (50.0%)	46 (75.4%)			
15	Yes	37 (63.8%)	20 (32.8%)	3.83	1.77, 8.30	0.001
	No	21 (36.2%)	41 (67.2%)			

CI = confidence interval; TST = total sleep time
Analyzed using logistic regression with factors for treatment and mean baseline value.
TST responder: A patient is defined as a TST responder if the change from baseline in mean TST is 45 minutes or greater (increase in TST) over the 14 days prior to each scheduled visit.
Sleep latency responder: A patient is defined as a sleep latency responder if the change from baseline in mean sleep latency is 15 minutes or greater (reduction in sleep latency) over the 14 days prior to each scheduled visit.
Data source: Tables 14.2.6.19-20

- SDQ 영향 점수(전반적인 고통 및 장애)는 멜라토닌미니서방정의 유익성으로 인해 감소(개선)하였으며, 추정 치료 차이는 -0.74.
- 과잉행동/부주의에 대한 SDQ 하위 척도 점수도 개선되었으며 추정 치료 차이는 13주 시점에 -0.54(p=0.065), 3주 시점에는 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냄(p=0.045).

Table 24 Behavior (SDQ) scores after 3 weeks of double-blind treatment (Week 5) (full analysis set)

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p-value
Total SDQ score	Circadin®	-0.55 (0.414) [-1.37, 0.27]	-0.63 (0.579)	-1.77, 0.52	0.281
	Placebo	0.07 (0.404) [-0.73, 0.87]			
Externalizing score	Circadin®	-0.66 (0.262) [-1.18, -0.14]	-0.53 (0.366)	-1.25, 0.20	0.153
	Placebo	-0.13 (0.255) [-0.64, 0.37]			
Impact score	Circadin®	-0.34 (0.243) [-0.82, 0.15]	-0.30 (0.337)	-0.97, 0.37	0.381
	Placebo	-0.04 (0.234) [-0.50, 0.42]			
Emotional symptoms	Circadin®	0.07 (0.213) [-0.35, 0.49]	0.09 (0.298)	-0.50, 0.68	0.775
	Placebo	-0.02 (0.208) [-0.43, 0.39]			
Conduct problems	Circadin®	-0.13 (0.157) [-0.44, 0.18]	-0.04 (0.220)	-0.47, 0.40	0.866
	Placebo	-0.09 (0.153) [-0.40, 0.21]			
Hyperactivity/ Inattention	Circadin®	-0.54 (0.181) [-0.90, -0.18]	-0.51 (0.252)	-1.01, -0.01	0.045
	Placebo	-0.03 (0.176) [-0.38, 0.32]			

- 보호자는 투여 3주 후 행복지수(WHO-5 척도)도 위약군에 비해 멜라토닌미니서방정 투여군에서 유의한 개선을 보고하였으며(p=0.03), 13주 후에도 위약군 대비 유의한 수준이었으며(p=0.01), 공개시험단계 동안 유지됨.

Table 14.2.12.2
WHO-5 Well-Being Index Score Change from Baseline at 13 Weeks Double Blind - MMRM Analysis
FAS Set

	Adjusted Treatment Means(SE)(95% CI)		Treatment		
Visit	Circadin® 2 mg (N=58)	Placebo (N=61)	Difference(SE)	95% CI	p-value
Week 15 (Visit 4)	1.43(0.565)(0.31,2.55)	-0.75(0.608)(-1.95,0.46)	2.17(0.831)	(0.53,3.82)	0.010

- (CSDI 만족도)멜라토닌미니서방정 투여 후 아동의 수면 패턴에서 모든/대부분의 야간 시간 동안 다른 사람과 함께 자고자 하는 고집도 줄고 밤에 일어나는 문제도 줄어 전반적으로 보호자는 위약군에 비해 더 큰 만족도를 나타냄(p=0.005).
- 하위군 분석에서 지역, 연령, 주의력 결핍 과잉행동장애 유무에 상관없이 비슷한 반응을 보였으며, 여성 환자는 남성 환자보다 TST에서 더 큰 개선을 나타냄.
- 멜라토닌미니서방정 투여군 아동 중 41%는 2mg 용량에서 개선되었으며, 나머지 59%는 이중눈가림 투여 3주 후 5mg으로 증량함. 위약군에서는 12명이 2mg을 유지하였으며, 80%는 더 높은 용량으로 증량함.

4) 하위군 분석

- 이중눈가림 13주 투여 후 연령별 TST를 조사한 결과, 5세 초과 12세 미만 연령군에서 효과가 가장 큰 것으로 나타났으며, 또 다른 분류 기준으로는 12세 이하에서 13세 이상보다 효과가 더 큰 것으로 나타남.

Table 14.2.14.13.1
SND Total Sleep Time Change from Baseline at 13 Weeks Double Blind - MMRM Analysis including Age as a Factor
FAS Set

		Adjusted Treatment Means(SE)(95% CI)			Treatment		
Age	n	Circadin® 2 mg (N=58)	n	Placebo (N=61)	Difference(SE)	95% CI	p-value
2 to <=5 years	14	43.84(21.249)(1.68,86.00)	19	25.45(20.204)(-14.62,65.52)	18.39(29.366)	(-39.86,76.64)	0.533
>5 to <12 years	23	62.82(16.869)(29.35,96.28)	24	11.61(17.761)(-23.62,46.84)	51.21(24.496)	(2.61,99.80)	0.039
>=12 years	21	42.91(17.980)(7.24,78.58)	18	19.82(19.178)(-18.23,57.87)	23.09(26.189)	(-28.87,75.05)	0.380

Table 14.2.14.13.2
SND Total Sleep Time Change from Baseline at 13 Weeks Double Blind - MMRM Analysis including Age as a Factor
FAS Set

		Adjusted Treatment Means(SE)(95% CI)			Treatment		
Age	n	Circadin® 2 mg (N=58)	n	Placebo (N=61)	Difference(SE)	95% CI	p-value
2 to <=12 years	45	56.62(11.782)(33.25,79.99)	50	18.66(12.061)(-5.26,42.58)	37.96(16.968)	(4.31,71.61)	0.027
13 to <=17 years	13	29.57(23.712)(-17.46,76.59)	11	18.12(25.027)(-31.51,67.76)	11.44(34.446)	(-56.87,79.75)	0.740

5) 7세 미만의 소아

- 6개월의 시험기간(방문 5)을 마친 총 95명의 환자 중 7세 미만은 29명에 해당됨.
  · 2세 3명, 3세 10명, 4세 7명, 5세 6명, 6세 3명
- 3개월의 이중눈가림 시험기간 동안 연령별 유효성 결과를 표 4. 및 5.에 나타냄.

표4: 연령을 더한 13주 이중눈가림 결과 기준치에서의 변화

SND parameter	Age (N)	Slenyto change from BL min (SE) (N)	Placebo Change from BL min (SE) (N)	P value (t-test)	Effect size
Total Sleep Time (TST)	2-6 (N=31)	79.22 (35.4) (15)	28.76 (23.76) (16)	0.24	0.42
	7-17 (N=69)	48.5 (15.31) (37)	-0.68 (12.62) (32)	0.018	0.58
Sleep Latency (SL)	2-6 (N=31)	-46.32 (15.8) (15)	-9.13 (8.57) (16)	0.04	-0.74
	7-17 (N=69)	-36.67 (9.9) (37)	-14.21 (9.82) (32)	0.11	-0.38

표5. 연령을 더한 13주 이중눈가림 반응자 분석 결과

SND parameter	Age (N)	%Responders			
		Slenyto	Placebo	P value (Chi-square)	Number Needed to Treat (NNT)
Total Sleep Time (TST)[a]	2-6 (N=31)	40% (6/15)	25% (4/16)	0.37	6.6
	7-17 (N=69)	43.2% (16/37)	18.75 % (6/32)	0.02	4.12
Sleep Latency (SL)[b]	2-6 (N=31)	73.3% (11/15)	37.5% (6/16)	0.04	2.81
	7-17 (N=69)	70.27% (26/37)	43.75% (14/32)	0.02	3.8

a ≥ 45 minutes; b≥15 minutes

- 개발사는 52주 시점의 연령별 치료 반응 조사를 하였고, 연령은 균등하게 3그룹으로 나뉘었고, 추가로 2-3세 연령의 환자군은 따로 분류함(표 6.).

표6: 치료 52주차 연령에 따른 SND TST 및 SL의 기준치에서의 평균 변화

Age range	N	Mean dose (range)	Mean change in TST (SE)	Mean change in SL (SE)
2-3	11	5.23 (2/5/10)	38.84 (46.77)	-44.56 (10.38)
2-7	28	5.64 (2/5/10)	52.36 (26.52)	-48.66 (8.87)
8-11	20	5.20 (2/5/10)	45.12 (26.46)	-41.89 (12.31)
12-18	24	8.33 (2/5/10)	34.37 (18.58)	-32.40 (13.80)

- 2-12세 및 13-17세의 이중눈가림 및 공개라벨 단계에서의 안전성 프로파일은 유의한 차이를 나타내지 않고 유사하게 관찰됨.
- 2-12세 연령군을 다시 2-6세로 나누어 안전성 프로파일에 대한 하위분석을 실시하였으며, 그 결과 2-6세 연령군의 이상사례 발현율은 7세 이상 연령군 보다 더 낮거나 유사한 것으로 나타남.
- 추가적으로 자폐증 진단을 받고 수면장애 증상을 보이는 2-3세 연령 환자군의 안전성 프로파일을 관찰한 결과, 이중맹검기간 동안 위약군에서 1건의 중대한 이상반응이 관찰되었고, 치료군에서는 발생하지 않음.
- 슬리나이토미니서방정의 안전성 프로파일은 연령군별 유사한 경향을 나타내므로 7세 미만의 소아 환자에 대한 복용은 그 정당성을 확인할 수 있음.

6) 용량 증량에 대한 자료

- 용량 증량 단계에서 확인된 수면의 질 개선 항목 평가 자료
- 2mg 유지군의 TST 및 SL에서 개선을 나타내었으며, 5mg 증량 군의 하위 분석에서 5mg 유지군과 상향 조정군에서 결과값의 차이가 구별됨.

Table 25: Sleep and Nap Diary variables (minutes) after 3 and 13 weeks of double blind treatment by dose (Full Analysis Set Population).

Variable	Group	N	Mean Change from Baseline (SE)	N	Mean Change from Baseline (SE)
			3 weeks		13 weeks
2 mg Slenyto -No further dose escalation					
TST	Slenyto	23	82.65(23.1)	22	81.40(23.2)
	Placebo	12	35.76(21.8)	10	35.17(30.3)
SL	Slenyto	23	-49.72(11.4)	22	-46.67(12.8)
	Placebo	12	-31.93(16.5)	10	-15.40(19.7)
5 mg Slenyto population					
TST	Slenyto			30	39.98(19.1)
	Placebo			38	2.29(12.3)
SL	Slenyto			30	-34.37(11.2)
	Placebo			38	-11.76(7.5)
5 mg Slenyto subpopulation--No further dose escalation needed					
TST	Slenyto			15/30	117.34(18.29)
SL	Slenyto			15/30	-66.15(15.88)
5 mg Slenyto subpopulation - Dose escalation to be considered					
TST	Slenyto			15/30	-37.38(17.9)
SL	Slenyto			15/30	-2.56(10.9)

7) 용량 증량(최대 10mg)에 대한 자료

① 치료 26주 시점의 용량 증량

- 치료 26주 시점에서 2mg 또는 5mg 용량에 효과를 보이지 않는 환자, 평균 총수면시간 및/또는 수면잠복기 개선을 보이지 않는 환자의 경우 다음 용량(5mg 또는 10mg)으로 증량함.

② 치료 52주 후 유효성 결과 (EMA assessment report)

- 수면/낮잠일지가 있는 72명의 환자 중, 치료 52주 시점에서 16명의 환자가 2mg 복용, 26명의 환자가 5mg 복용, 30명의 환자가 10mg을 복용하였으며, 이들의 수면 변수 결과를 다음의 표 1.에 정리함.
- 치료 52주 시점에서 10mg 용량을 투여 받은 그룹의 경우 43.3%(13/30명)의 환자가 60분 또는 그 이상의 평균 총수면시간 및/또는 수면잠복기 개선을 나타냄.
- 10mg 용량 투여군 43.3%(13/30명) 환자들의 TST와 SL의 개선은 슬리나이토 2mg 및 5mg을 적정 최종 용량으로 투여 받은 환자군과 비슷한 양상을 나타냄.

표1: 최종 치료 용량에 따른 SND 수면 변수

Variable	Group	N	Mean Change from Baseline (SE)	N	Mean Change from Baseline (SE)
			26 weeks		52 weeks
2 mg Slenyto					
TST	Slenyto	32	56.88 (19.02)	16	94.91(29.03)
SL	Slenyto	32	-40.39(9.62)	16	-63.39(14.2)
LSD	Slenyto	27	61.11(19.87)	13	119.96 (31.31)
5 mg Slenyto					
TST	Slenyto	59	26.24(11.89)	26	39.80(23.29)
SL	Slenyto	59	-21.88 (6.94)	26	-39.56(6.75)
LSD	Slenyto	56	65.71(16.1)	23	95.22 (32.05)
10 mg Slenyto					
TST	Slenyto			30	21.34(20.9)
SL	Slenyto			30	-31.17(12.54)
LSD	Slenyto			29	46.95 (24.75)
10 mg Slenyto subpopulation with no further dose escalation needed					
TST	Slenyto			13/30	119.07 (28.7)
SL	Slenyto			13/30	-74.24 (19.13)

③ 치료 52주 10mg 투여군 하위분석

- 치료 52주 시점에 10mg을 투여하고 있고, TST(45분 및 그 이상), SL(15분 및 그 이상) 각각 또는 둘 모두에서 임상적으로 유의한 개선을 나타낸 모든 환자(19/30명)를 관찰함.
- 표 2.에 따르면 치료 26주 시점에서 5mg을 복용하고 있는 환자들에게서 변수 값의 개선이 보이는 것으로 나타났으나, 용량 증량 기준에 부합되어 10mg으로 증량한 경우 5mg 대비 추가적인 효과가 관찰되었으며 평균 TST 16.63분(p=0.31), SL －24.72분(p=0.006) 개선이 나타남.

표2: 치료 52주 시점에서 10mg를 복용하고 있고 TST, SL 각각 또는 둘 모두의 값에서 임상적으로 유의한 개선을 보이는 환자의 SND TST 및 SL 값

Variable	Mean (SE) Change from BL minutes		
	Slenyto 5 mg week 26	Slenyto 10 mg week 52	P value between weeks 26 and 52* (N)
TST	45.71 (19.7)	62.35 (28.01)	P=0.31 (N=19)
SL	-40.43(12.58)	-65.15(13.65)	P=0.006(N=19)

*Paired t-test

- 10mg 투여군에서 임상적으로 유의한 결과를 나타낸 환자 비율이 증가함(표 3).
- 적은 표본 크기에도 불구하고 10mg 투여군에서 유의한 반응*을 보이는 환자수 증가가 뚜렷하고, 그 중 SL 개선을 보이는 환자수 증가는 통계적으로 유의한 수치를 나타냄.

*반응자: 각 방문 시점 전 14일 동안 베이스라인 대비 TST 45분 그 이상 증가, SL 15분 또는 그 이상 감소를 나타낸 환자

표3. 치료 26주 이후 5mg을 투여받는 환자 및 52주 이후 10mg를 투여받는 환자의 SND TST 및 SL 반응 비율

Variable (N)	%Responders*		
	Slenyto 5 mg week 26	Slenyto 10 mg week 52	P value between weeks 26 and 52 (N)
TST	42.1%	52.6%	P=0.52 (N=19)
SL	52.6%	94.7%	P=0.003 (N=19)

*TST responder: A patient is defined as a TST responder if the change from baseline in mean TST is 45 minutes or greater (increase in TST) over the 14 days prior to each scheduled visit. Sleep latency responder: A patient is defined as a sleep latency responder if the change from baseline in mean sleep latency is 15 minutes or greater (reduction in sleep latency) over the 14 days prior to each scheduled visit.

- 5mg에서 10mg으로 증량할 경우, 기존 5mg 용량에서 적절한 유효성을 보이지 않는 환자군에서 상당한 유효성의 개선을 나타내므로, 10mg 투여 용량에 대한 정당성을 확인할 수 있음.

- 복약순응도

- 각 방문 시점의 복약순응도는 100%에 가까운 값을 임상시험 종료 시까지 유지함.

- 안전성
  - 이중눈가림 단계 동안 멜라토닌미니서방정 평균 투여일은 89.1일으로 조사되었으며, 공개라벨 기간 동안은 517.8일 투여로 조사됨. (위약군 각각 77.7일, 545.5일)
  - Visit 5에 멜라토닌미니서방정 투여군 29명(48.3%)이, 위약군 24명(36.9%)이 용량을 증량함.
  - 멜라토닌미니서방정 투여군과 위약 투여군 환자의 비교 시 이상반응의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 졸림 및 두통의 경우 멜라토닌미니서방정 투여군에서 높게 나타남.
    · 가장 빈번하게 보고된 AE는 피로, 졸림, 구토, 기분요동, 기침, 상기도감염, 두통 순으로 나타남.
  - 이중눈가림 및 공개라벨 기간 동안 유의한 차이는 관찰되지 않음.
  - 치료와 관련 있는 이상사례로 졸림, 피로, 기분 요동이 보고됨.
  - 중대한 이상사례는 이중눈가림 기간 동안 위약군에서 1건(폐렴 및 바이러스성 기도감염) 보고되었으나, 약물투여와 상관없는 것으로 기록됨.
    · 공개라벨 투여기간 동안 총 6명의 환자가 SAE를 경험하였고, 눈감염, 하기도감염, 급성중이염, 공격성, 적대적 반항장애 및 변비가 보고되었으나. 연구자는 약물투여와 관련 없음으로 보고함.
  - 이중눈가림 기간 동안 Melatonin-Neurim군의 환자 1명은 피로, 초조 및 상동증(stereotypy)으로 인하여 투여를 중단함(약물투여와의 관련성을 '상당히 확실함'으로 평가함).
    · 공개라벨 투여기간 동안 8명의 환자가 10건의 이상사례(무감동, 불면증, 변화된 기분, 발모벽, 피로, 권태, 부비동염, 머리손상, 두통)를 보고하면서 시험약 투여를 영구적으로 중단함.
    · 이 중, 무감동, 변화된 기분, 피로, 두통을 시험약물과 관련 있음으로 보고함.
  - 매 방문마다 활력징후를 기록하였으나, 혈압, 맥박, 호흡수 또는 체온의 평균 변화에서 멜라토닌미니서방정과 위약 사이에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않음.
  - 체중, 신장, BMI 및 BMI-z 점수는 위약군 대비 임상적으로 유의한 차이가 나타나지 않음.
  - 사춘기 발달 관련하여 pubic hair growth, breast development, genitalia development를 평가한 결과, 정상 범위 안에 있는 것으로 관찰됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 주요임상시험(NEU-CH-7911) 일차 평가변수(13주 투여 후 베이스라인 대비 총 수면시간 변화량)에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 치료 차이(32.43분 증가)를 나타내었으며(FAS, p=0.035), 이차 유효성 평가변수(13주

투여 후 베이스라인 대비 수면잠복기 변화량)는 시험약 군에서 약 40분 감소하여 위약군 대비 치료 차이(25.30.분 감소)는 통계적으로 유의한 개선을 나타냄(FAS, p=0.011).

- 수면유지(최장 수면시간)는 Melatonin-Neurim 군에서 80분 가량 증가하여 Melatonin- Neurim에 대한 강력한 유익성을 나타냈고, FAS군에 대한 추정 치료 차이는 42.16분(95% CI [-0.42, 84.73], p=0.052)으로 나타남.
- 동 임상시험은 이중눈가림 13주 공개 39주 동안 수면낮잠일지 기록을 통해 수면 평가변수를 측정한 것으로, 이중눈가림 단계에서 Melatonin-Neurim을 받은 환자의 경우, 공개 단계 처음 13주 동안 유효성이 유지되었으며, TST(p=0.002), 수면 잠복기(p<0.001), 각성 횟수(p=0.004), 최장 수면기간(p<0.001), 수면장애(CSDI)(p<0.001), 사회적 기능(CGAS) (p=0.029) 및 행동(SDQ 영향 점수)(p=0.022) 면에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
- 보호자의 웰빙을 평가한 WHO-5 점수는 이중눈가림 3주 시점 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을(p=0.03) 나타내기 시작하였으며, 이는 이중눈가림 13주 시점(p=0.01), Melatonin-Neurim 배정군의 공개라벨 26주 시점(p=0.001), 39주 시점(p=0.006) 및 91주 시점(p=0.001)에도 그 개선 효과는 유지됨.
- 보호자의 수면의 질을 평가한 PSQI 점수는 이중눈가림 시점에는 통계적으로 유의한 개선을 나타내지 못하였으나, Melatonin-Neurim 배정군의 공개라벨 26주 시점(p=0.003), 39주 시점(p<0.001), 91주 시점(p=0.039)에 개선 효과가 나타남.
- 결론적으로 자폐스펙트럼장애 및 신경유전질환 소아 환자 125명을 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 베이스라인 대비 총 수면시간 및 수면잠복기 변화량에서 위약 대비 유의한 결과가 도출되어 소아 대상 멜라토닌 제제의 유효성을 입증함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이중눈가림 단계 동안 멜라토닌미니서방정 평균 투여일은 89.1일으로 조사되었으며, 공개라벨 기간 동안은 517.8일 투여로 조사됨. (위약군 각각 77.7일, 545.5일)
- 멜라토닌미니서방정 투여군과 위약 투여군 환자의 비교 시 이상반응의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 졸림 및 두통의 경우 멜라토닌미니서방정 투여군에서 높게 나타남.

- 가장 빈번하게 보고된 AE는 피로, 졸림, 구토, 기분요동, 기침, 상기도감염, 두통 순으로 나타남.

- 매 방문마다 활력징후를 기록하였으나, 혈압, 맥박, 호흡수 또는 체온의 평균 변화에서 멜라토닌미니서방정과 위약 사이에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않음.
- 체중, 신장, BMI 및 BMI-z 점수는 위약군 대비 임상적으로 유의한 차이가 나타나지 않음.
- 사춘기 발달 관련하여 pubic hair growth, breast development, genitalia development를 평가한 결과, 정상 범위 안에 있는 것으로 관찰됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- '서카딘서방정2mg' 품목허가 당시 외국 임상시험 결과의 국내 적용의 타당성을 확인하기 위하여 가교시험을 실시하였으며, 모 임상시험과 유사한 수면의 질 개선 효과를 보였으며, 안전성과 관련된 새로운 이슈도 나타나지 않아 용법용량 변경 없이 국내 승인됨.
- 수면장애 및 불면증은 자폐스펙트럼장애(ASD), 정신지체 또는 기타 발달지연 아동에서 가장 일반적으로 나타나는 증상이며(Pillar et al, 2000; Krakowiak et al, 2008; Sounders et al, 2009), 신경발달장애 아동이 비정상적인 멜라토닌 분비를 보인다는 증거를 점점 더 많이 찾아볼 수 있음(Phillips and Appleton, 2004).
- 수면개시와 유지 장애 유병률이 높은 모집단인 자폐스페트럼 장애 소아에서도 멜라토닌의 부적절한 조절 및

분비가 확인됨.

- 동 품목은 자폐스펙트럼장애 및 신경유전질환 소아의 불면증 치료 및 대상 환자군의 복약 순응도 개선을 위해 미니서방정으로 개발되었으며, 멜라토닌미니서방정 1,5mg과 서카딘서방정2mg의 PK 프로파일을 비교 분석한 결과, 멜라토닌미니서방정 5mg과 서카딘서방정 2mg의 $AUC_{0-\infty}$는 동등성이 확인되었으며, C_{max} 기준으로 상한선을 초과하였지만 매우 큰 변동성을 갖고 있은 물질로서 90% 신뢰구간에 1을 포함하고 있기 때문에 유사한 것으로 판단됨.
- 소아 약동학시험(CHDR1219)에서 관찰된 멜라토닌미니서방정 2mg 투여의 흡수는 약물 투여 후 2시간 후 최고점에 도달하고 4시간 동안 유지되어 10시간 후 베이스라인 수준으로 서서히 감소하는 패턴을 가지며 이는 성인에서 관찰된 것과 유사한 프로파일을 나타냄.
- 동 품목의 허가를 위한 핵심임상시험은 총 104주로 단일눈가림 위약 투여 2주, 이중눈가림 2mg 투여 3주+용량증량 평가 후 10주 총 13주, 공개라벨 1차 13주, 공개라벨 2차 78주로 구성되어 있으며, 유효성 1차, 2차 평가변수는 이중눈가림 13주 후 평가되었고, 탐색적 평가변수 중 수면 평가변수는 최대 52주까지 평가되었으며, 나머지 대부분의 설문조사는 최대 104주까지 평가됨.
- 13주 이중눈가림 후 평가한 총 수면시간에서 약 60분, 위약군에서 약 10분으로 나타나 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 추정 치료 차이(32.32분)를 나타내었으며(p=0.035), 이 효과는 공개라벨 39주 후에도 유지됨. 그 외 수면잠복기, 최장 수면기간 등의 평가항목에서 유의한 개선을 나타내었으며, 설문 평가로 이루어진 탐색적 평가변수에서 대부분의 항목에서 2년 투여기간 동안 수면, 행동, 보호자 삶의 질 평가 등에서 긍정적인 개선 효과를 나타냄.
- 소아 약동학시험(CHDR1219)에 참여한 연령 범위는 7~15세로서 7세 미만의 소아에 대한 용량 설정의 근거가 확인되지 않음.
  - 중증의 신경발달장애를 가진 소아에서 수면장애 유병률은 최대 80%에 이르며, 이러한 수면장애는 멜라토닌 분비 장애와 관련된 것으로 알려져 있음.
  - 여러 연구에서 자폐증 환자에서 낮은 멜라토닌 수치를 나타내고 있음을 발표하였으며, Kulman(2000) 등에 의하면 7세 전후(5~10세) 14명의 자폐증 환자와 연령 및 성별을 매칭시킨 건강한 소아로 이루어진 대조군과의 혈청 멜라토닌을 비교 분석한 결과, 대조군에 비하여 혈청 멜라토닌 양이 자폐증 환자군에서 유의하게 낮게 관찰됨.
  - 이는 멜라토닌 치료가 수면장애를 겪는 자폐증 소아 환자군에서 효과적일 수 있음을 시사하고 있으며, 여러 연구자 임상시험에서 소아 환자를 대상으로 한 멜라토닌의 수면장애 치료 효과를 보고하고 있으며, Jan(1999) 등에 따르면 소아 환자군에 멜라토닌 2.5~10mg이 효과적임을 제시함.
  - 제출된 핵심 임상시험에서 모집된 2~6세 연령군에 대한 이중눈가림 기간 동안 유효성평가 변수의 하위분석 결과, 해당 연령군의 총수면시간(TST) 및 수면잠복기(SL) 개선에 대한 지표가 7-17세 연령군과 거의 유사한 값을 나타내므로 2~6세 환자군의 용법·용량이 적절하다고 판단됨.
  - 이중눈가림 기간 동안 슬리나이토미니서방정 투여 2-6세 연령군(10.5% vs 7-12세 25%)에서 관찰된 이상사례는 소변배출량감소, 두통, 졸림, 발진이 있으며, 공개라벨 기간 동안에는 슬리나이토 투여군 26.7%(vs 7-12세 42.3%)에서 기분요동, 초조, 숙취, 타박상, 과량투여, 소양증이 관찰되었으며, 위약/슬리나이토 투여군 21.4%(vs 7-12세 19.0%)에서 기분요동, 자극과민성, 피로, 부비동염이 관찰되어 특이사항은 없는 것으로 판단됨.
  - 아울러, 멜라토닌은 CYP1A2에 의해 1차 대사되는데, 해당 연령군 2~6세에서 CYP1A2의 효소 활성이 성인에 유사한 수준으로 발현되는 것으로 확인되는 것을 포함하여 간 및 신장의 배설경로로 성숙되어 있으므로 해당

연령군에서의 추가적인 안전성 우려사항은 예상되지 않음.

- 현재 자폐스펙트럼장애의 핵심 증상을 호전시키는 약물이 없는 상태에서 조기 진단 및 치료(언어치료, 행동장애치료, 수면치료)는 두뇌를 비롯한 전반적인 성장발달에 긍정적인 영향을 미칠 수 있으므로, 조기 진단이 가능한 2세 전후에 치료를 위한 수면장애 개선이 우선된다면 치료적 개입에 도움이 될 것으로 판단됨.

• 7세 미만의 소아 용법·용량과 관련하여 업체에서는 52주 시점의 연령별 하위분석 자료를 제출하였으며, 슬리나이토 치료 요법이 연령군에 따라 다르지 않고 연령별 이상사례 발현율을 분석한 결과, 2-6세에서 7세 이상 보다 발현율이 낮거나 유사한 것으로 관찰되었으므로 해당 연령군(7세 미만)의 용법·용량은 타당한 것으로 판단됨.

• 자폐스펙트럼 장애 121명 및 스미스-마제니스증후군 4명을 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 1차 평가변수인 총 수면시간을 유의하게 증가시켰으나, 신경유전질환 중 스미스-마제니스 증후군 환자가 4명 밖에 포함되지 않았으며 하위군 분석에서 TST 변수에서 상반된 결과를 나타냄.

• 핵심 임상시험계획서 상 모집단은 ASD 또는 신경발달장애(SMS, 안젤만증후군, 브르뉴브병) 진단을 받고 최근 3개월 동안 수면장애를 겪고 있는 환자군으로 설정되었으나, SMS 4명만 모집되었으며 안젤만증후군 및 브르뉴브병과 달리 SMS의 경우 멜라토닌 일주기가 건강한 연령대의 대조군에 비해 완전히 뒤바뀐 양상을 나타내어, 수면장애 증상 치료의 하나로 멜라토닌 분비를 억제하고자 오전 중 베타차단제 투여가 알려져 있음.

• 소아 SMS 환자를 대상으로 한 서카딘 투여의 유효성을 평가하기 위한 연구자 임상시험에서 베타차단제와 병용으로 서카딘을 투여 한 경우 밤시간에 멜라토닌 혈중 노출이 투여 전 및 베타차단제 단독 투여군과 비교하여 유의하게 증가하는 양상을 나타내어 서카디언 리듬(Circadian Rhythm)이 회복되는 것을 보고하였으며, 프랑스에서 실시된 성인용 멜라토닌 서방정 일시적 사용 권장 프로그램에 소아 환자 1,100명 중 SMS는 37명이 포함됨.

- 업체에서 추가로 제출한 RTU 최종 보고서(2022.03.29.)에 따르면 대부분의 소아(686명, 66.5%)가 성인용 멜라토닌 서방정 통째로 복용하였으며, 일부 소아(164명, 18.1%)는 부셔서 복용함.
- 부셔서 복용한 소아의 경우 서방정 특성이 사라지고 속방정으로 약물을 복용한 것으로 간주될 수 있으나, 별도의 안전성평가를 진행하지 않았으며 보고서의 결론에서 성인 임상시험 및 허가사항에 반영된 안전성 프로파일과 다르지 않음을 명시함.
- 상기 결과는 현재 유럽 허가사항 이상반응 항에 안전성정보가 반영되어 있음.

• 핵심 임상시험의 모집단 수가 너무 적어 임상적 결론에 도달하지 못하였으며 이에 중앙약사심위의원회를 통해 효능·효과에 소아 질환의 포함 타당성 여부에 대한 자문을 구하였으며, 임상 진료 상황 및 질환의 특성을 고려하였을 때 효능·효과에 스미스-마제니스증후군 환자를 포함시키는 것은 타당하다는 결론을 얻음[중앙약사심의위원회 회의 결과 보고, 순환신경계약품과-2448호(2023.08.28.)].

- 추가적으로 RMP 능동적 감시계획으로 수행되는 시판 후 조사에서 국내 SMS 환자의 안전성 및 유효성이 확보될 수 있도록 조치를 취하고자 함(전체 안전성평가 례수 중 SMS 환자 증례수 비율).
- 그 외 소아용 서방성 제제 의약품으로서 올바른 복용법(분쇄하지 말 것)을 허가사항 및 제품 포장에 반영할 필요가 있음을 제시하였으며, 이에 RMP의 위해성 완화조치로 신청한 '환자용 사용설명서'에 이 약의 특징(소아용 서방성 미니제제로 직경 약 3mm이므로 음식물에 섞어 복용할 것)을 강조할 것을 업체에 요청함.

• 신청 대상 환자군이 유사품목 '서카딘서방정2mg'과 상이하나(만 55세 이상 vs. 2~18세 소아) 추가적인 상호작용시험 없이 동일한 상호작용 안전성정보를 사용하여 핵심 임상시험을 수행함.

- 대부분의 환자(96.8%)가 자폐스펙트럼장애를 앓고 있어 관련 치료약과의 상호작용 정보가 필요한 것으로 예상할 수 있으나, 현재 자폐스펙트럼장애 및 SMS의 증상을 호전시키는 약물치료는 없으며, 행동치료, 특수교

육, 부모교육 등을 조합하여 이루어지고 있어 기저질환 치료제와의 상호작용 가능성은 배제할 수 있을 것으로 판단됨.

- '서카딘서방정2mg' 허가사항 외 상호작용으로 베타차단제 및 NSAIDs 관련 안전성정보를 추가함.
- 베타차단제의 흔한 부작용으로 수면장애가 알려져 있으며, 이는 베타차단제가 adrenergic β1 receptor 차단을 통해 멜라토닌의 분비를 감소시키는 것으로 알려져 있음.
- 아스피린 또는 이부프로펜은 소아에 흔히 사용되는 소염진통제로서 NSAIDs 야간 투여로 인하여 위약군 대비 체온 감소는 지연되며, 멜라토닌 분비는 24시 기준 최대 75% 억제되는 것으로 관찰되었으므로 관련 안전성정보를 추가하는 것은 타당함.
- CYP induction 시험자료(804208)에 따르면 세 로트의 사람 간세포를 이용하여 CYP 활성 유도를 평가한 결과 멜라토닌은 CYP1A 및 3A를 최대 100μM까지 유의하게 유도하지 않음.
- 유럽 허가사항을 근거로 신청하였으나, 유사품목 '서카딘서방정2mg'과 차이가 있는 부분에 대하여 보수적으로 추가 시정하고자 함.

• '서카딘서방정2mg'과 '슬리나이토미니서방정' 안전성정보가 함께 기재된 PSUR(2017.09.29.~2020.09.28.) 제출하였으며, 이후 버전은 '23.09.29 이후에 발행될 것으로 예상됨(현재 '23.04 기준)

- 슬리나이토미니서방정의 CCDS 변경사항 없음.
- 유럽 허가사항 이상반응 항에 프랑스에서 실시된 RTU의 안전성정보가 반영되어 있으나, 신청사항에 포함되어 있지 않아 추가 시정하고자 함.
- 현재까지 누적된 멜라토닌서방정 안전성정보에 근거하여 유익성-위해성 평가는 변함 없음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽: Slenyto 1,5 mg prolonged-release tablets, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 2018.9.20. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기 허가품목(동일 계열약물)과의 허가사항 비교

- 서카딘서방정2mg(멜라토닌), 건일제약㈜, 2014.6.24. 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	건일제약㈜	허가일	2023.11.15
제품명	슬리나이토미니서방정1밀리그램(멜라토닌)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0, 2023.9.19.
주성분 및 함량	슬리나이토미니서방정1밀리그램 (멜라토닌 1 mg)		
효능·효과	수면 위생 개선으로 증상이 호전되지 않은 자폐스펙트럼장애 및/또는 스미스-마제니스증후군을 가진 2-18세 소아 및 청소년의 불면증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당사항 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 성 성숙 및 발달 지연	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서
- 장기투여(2년 이상)	- 일반적인 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용 설명서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**