의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-07-01</td><td>접수번호</td><td>20220126235</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 - 3. 유효성분의 새로운 조성 및 함량만의 증감</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">명인제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">펠로오디정20밀리그램(메만틴염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">메만틴염산염(20200904-209-J-373)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">구강붕해정 /
1정 500밀리그램 중 메만틴염산염 20밀리그램(메만틴으로서 16.62mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.05.01.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본 : Menary(メマリー) 5, 10, 20mg 구강붕해정, Daiichi-Sankyo (2014.5.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 순환신경계약품과
약효동등성과
(기시) 첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 조혜영 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장
이하나 심사원, 박소라 연구관, 김소희 과장
(기시) 홍상미 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>이영재 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 과장</td></tr>
</table>

* 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

중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료

○ 용법·용량

치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에 한해 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유익성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.
이 약은 1일1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일2회 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용한다.

1. 성인
용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.

첫째 주 (1일~7일)	1일 5mg을 7일간 투여한다.
둘째 주 (8일~14일)	1일 10mg을 7일간 투여한다.
셋째 주 (15일~21일)	1일 15mg을 7일간 투여한다.
넷째 주부터	1일 20mg을 투여한다.

유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.

2. 노인
임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.

3. 신장애 환자
경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 30-49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.
중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.

4. 간장애 환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여를 제한할 것.

- 1일 허용량제한

아스파탐 함량을 WHO 권장량(40 mg/kg/1일)이하로 조정(가능한 한 최소량 사용)할 것.

60 kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4 g

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자

2) 중증의 간장애 환자

3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 5 mL/min)

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자

2) 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

3) 뇨 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RTA, renal tubulary acidosis), Proteus bacteria에 의한 심한 요로 감염 환자의 경우 뇨 pH를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 모니터링한다.

4) 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 대부분의 임상시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없다.

4. 이상반응

경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시된 이 약을 투여한 1,784명의 환자와 위약을 투여한 1,595명의 환자를 포함하는 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였으며, 이상반응은 대체로 경미함에서 중등도의 강도를 보였다. 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 발생율이 높은 이상반응 중 가장 빈번히 발생한 이상반응은 어지러움 (Dizziness) (6.3% 대 5.6%), 두통 (5.2% 대 3.9%), 변비(4.6% 대 2.6%), 졸림 (3.4% 대 2.2%), 고혈압(4.1% 대 2.8%)이었다.

에빅사 제제 시판 후 임상시험에서 축적된 이상반응은 아래 표와 같다. 같은 빈도군 내에서는 중대한 순으로 이상반응을 표시하였다. 기관계 분류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였다.:

매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000 에서 <1/100), 드묾(≥1/10,000 에서 <1/1,000), 매우 드묾(<1/10,000), 빈도 불명

감염과 침습	흔하지 않음	진균감염
면역계 장애	흔함	약물과민반응

정신계 장애	흔함 흔하지 않음 흔하지 않음 알려지지 않음	졸림 혼돈 환각[1] 정신병반응[2]
신경계 장애	흔함 흔함 흔하지 않음 매우 드묾	어지러움(Dizziness) 균형장애 걸음이상 발작
심장 장애	흔하지 않음	심부전
혈관계 장애	흔함 흔하지 않음	고혈압 정맥혈전증/혈전색전증
호흡기계 장애	흔함	호흡곤란
소화기계 장애	흔함 흔하지 않음 알려지지 않음	변비 구토 췌장염[2]
간담도계 장애	흔함 알려지지 않음	간기능검사 수치 상승 간염
전신장애 및 투여부위 상태	흔함 흔하지 않음	두통 피로

[1] 환각은 중증 알츠하이머병 환자에서 주로 관찰되었다.

[2] 시판 후 경험에서 보고된 예외적인 예

알츠하이머병은 우울증, 자살관념, 자살과 관련이 있었으며, 시판 후 경험에서 이러한 사례가 보고되었다

5. 상호작용

1) 이 약의 약리학적 효과와 작용기전으로 인하여 다음과 같은 반응이 나타날 수 있다:

● 이 약과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제는 레보도파, 도파민 효능약 및 항콜린성 약물의 효능과 부작용을 증강시킬 수 있다.

● 이 약은 바르비탈계 약물 및 항정신병 약물의 효능을 감소시킬 수 있다.

● 단트롤렌이나 바클로펜과 같은 골격근이완제와 병용투여하면 이들 약물의 효능에 영향을 미칠 수 있으므로 용량조절이 필요하다.

● 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제와 병용투여하면 약물독성 정신병과 같은 중추신경계 부작용을 유발할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

● 이 약과 페니토인과의 병용투여시 위험에 대한 증례 보고가 있었다.

● 시메티딘, 라니티딘, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌 및 니코틴 등은 이 약과 동일한 배설 경로를 거치므로 병용투여하면 이 약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다.

● 이 약은 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide)의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

● 시판 후 경험에서 와파린과 함께 투여 시 INR (international normalized ratio) 증가가 예외적으로 보고되었다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았으나, 경구용 항응고제와 병용 시 프로트롬빈 시간 또는 INR의 모니터링이 필요하다.

2) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 단회투여 약동학 연구에서 memantine과 glyburide/metformin 또는 donepezil과의 약물상호작용은 나타나지 않았다.

3) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 memantine은 galantamine의 약동학에 영향을

미치지 않았다.
4) 이 약은 실험실 조건(in vitro)에서 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, 플라빈 함유 모노옥시게나제, 에폭사이드 하이드롤라제 및 황산화반응을 저해하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 연구가 없으므로 임상 자료는 없으나 동물실험에서 태자의 성장을 감소하는 위험 가능성이 나타났다. 따라서 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.
2) 수유부
이 약의 모유로의 이행 여부는 밝혀지지 않았으나 이 약의 지용성을 고려하면 가능성이 있다. 따라서 이 약을 투여하는 경우, 수유를 중단해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아 및 18세 미만의 청소년에 대하여는 이 약에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 과량 투여시의 처치
임상시험이나 시판후 경험에서 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.

1) 증상:
비교적 과량 (200mg/일, 105mg/일, 각각 3일간) 복용 시 피로감, 무력감 그리고/또는 설사 등의 증상 또는 무증상이 나타났다. 140mg 이하 또는 알려지지 않은 용량의 과량에서는 중추신경계 증상(혼돈, 졸음, 졸림, 어지러움 (Vertigo), 초조, 공격성, 환각, 걸음장애) 그리고/또는 소화기계 증상(구토, 설사)이 나타났다.
가장 심한 과량 투여 예로는, 이 약을 2,000mg까지 과량 복용한 환자에서 중추신경계 증상 (10일간 혼수상태, 이후에 겹보임 및 초조)이 나타났다. 이 환자는 대증요법과 혈장분리반출술 치료 후 영구적인 후유증 없이 회복되었다.
다른 과량 투여 예로, 이 약을 400mg까지 과량 복용한 한 환자에서 안절부절, 정신병, 환시, 경련, 졸림, 혼미, 무의식과 같은 중추신경계 증상이 나타났으며, 이 환자 또한 회복되었다.
2) 치료:
과량 복용 시의 처치는 대증요법을 실시한다. 특별한 해독제는 없으며, 활성성분 약물을 제거하기 위하여 위세척, 약용탄 투여 (잠재적인 장-간 재순환 방지), 요산성화, 강제이뇨 등의 일반적인 방법을 적절하게 사용한다.
일반적인 중추신경계 과다자극(overstimulation) 증상과 징후를 보이는 경우에는 주의 깊은 대증 임상 치료를 고려해야 한다.

9. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
이 약의 투여 대상인 중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자는 일반적으로 운전 및 기계 조작능 장애 상태이다. 더욱이 이 약은 환자의 반응성에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 외래 환자의 경우 운전 및 기계 조작시 특별히 주의하도록 경고해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

□ 사용상의주의사항(전문가)

11. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 펠로오디정10밀리그램(메만틴염산염)[명인제약㈜]과 대조약 에빅사정(메만틴염산염)[한국룬드벡㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 메만틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	에빅사정(메만틴염산염) [한국룬드벡㈜]	604.4±91.4	15.10±2.79	3.00 (1.50~6.00)	57.11±11.50
시험약	펠로오디정10밀리그램 (메만틴염산염) [명인제약㈜]	608.4±79.5	14.64±2.16	3.50 (2.00~5.50)	56.74±11.65
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9936~ 1.0347	log 0.9342~ 1.0178	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입자	명인제약(주)	대한민국	경기도 화성시 팔탄면 노하길 361-12
자사제조	Genepharm S.A.	그리스	18th km, Marathonos Avenue, Pallini Attiki, 15351, Greece

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 메만틴염산염

○ 등록번호 : 20200904-209-J-373

○ 제조소 명칭 및 소재지

- 제조원 : Megafine Pharma(P) Ltd.
- 주소 : Plot No. 31 to 35 & 48 to 51, 5, 26 and K/201, Village Lakhmapur, Taluka Dindori Nashik 422 202 Maharashtra State, India

1.4 허가조건 : 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 : 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당없음

1.7 사전검토 : 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2022.07.01.	2022.7.15	2022.07.14.	2022.7.14.
보완요청일자	2022.09.16.	-	2022.09.14.	2022.12.01.
보완접수일자	2022.11.10.	-	2022.11.10.	2023.03.30.
최종처리일자	2023.05.01.	2022.09.06.	2022.11.29.	2023.04.24.

[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]에 따른 구분

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)															
3 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제)	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	○	X	X	X	X	X	△	○	X	X	○	X	○	○	주4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○			
면제사유	주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 4 의약품 임상시험 관리기준에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100㎎정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200㎎정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)																																							

○ 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]

- 신청 품목은 기허가 된 '펠로오디정10밀리그램'기준, 단위제형 당 주성분 및 첨가제의 분량이 2배인 품목으로 함량 증감(단일제 저함량→고함량) 자료제출의약품으로 수입품목 허가를 신청함
- 임상시험성적에 관한 자료로서 자사 저함량 품목인 '펠로오디정10밀리그램'과의 비교용출시험 자료와 선형 소실 약물동태자료를 제출함
- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항은 '펠로오디정10밀리그램'의 허가사항과 동일하게 신청함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 펠로오디정20밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 효능효과 : 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료
- 용법용량 : 1일 1회 경구 투여 (초기용량으로서 1일 5mg을 복용하여 4주 동안 증량시기를 거친 후, 유지용량으로서 1일 1회 20mg을 투여하는 용법)
- 약리작용 기전 : 글루타메이트 수용체의 subtype인 NMDA 수용체에 대한 비경쟁적 길항제로, 시냅스 내 상승된 글루타메이트에 의해 병리적으로 활성화되는 NMDA 수용체를 길항하여 학습 및 기억능력 등과 관련된 생리활성을 유지시켜 치료 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 국내 기허가 된 품목인 명인제약(주) '펠로오디정10밀리그램(메만틴염산염)'의 함량이 2배인 품목으로, '유효성분의 함량만의 증감(단일제 저함량→고함량)'에 해당하는 자료제출의약품으로 개발하고자 비교용출시험 자료와 선형 소실 약물동태 자료로 허가를 신청함

※ 제품개발 배경

펠로오디정20mg의 주성분인 Memantine은 글루타메이트가 작용하는 NMDA(N-Methyl-D-Aspartate) 수용체가 알츠하이머병에서 비정상적으로 활성화되는 것을 막아 학습력 및 기억력을 증진시키며 뇌 신경세포의 손상 및

파괴를 막과 신경세포보호 작용을 나타내는 기전의 알츠하이머병 (Alzheimer's Disease) 치료 약물이다. 기허가 품목인 펠로오디정5mg 및 10mg의 고용량을 개발함으로서 환자 상태에 따른 처방의 다양성을 높이기 위해 펠로오디정20mg을 개발하고자 함.
펠로오디정20mg은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1] 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 주4에 따라, 생동성을 인정받은 품목인 펠로오디정10mg과의 비교용출시험자료로 허가신청을 하고자 함

- 기허가 품목인 명인제약 펠로오디정5밀리그램, 10밀리그램은 그리스 Genepharm 수입 품목으로, 국내 허가 시 펠로오디정10mg은 공고대조약인 '에빅사정(필름코팅정, 한국룬드백)'과 생물학적동등성시험 자료를 제출하였고, 펠로오디정5mg은 펠로오디정10mg을 대조로 한 비교용출시험 자료를 제출하여 허가를 득하였음
- 신청품목(펠로오디정20mg)은 기허가 펠로오디정10mg과 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사(변경수준 A)하고 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태가 입증되는 경우에 해당하여 '펠로오디정10mg'과의 비교용출시험자료로 허가를 신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료
- 치매는 뇌기능이 손상되어 기억력, 언어 능력, 판단력, 사고력 등 지적기능의 지속적이고 전반적인 장애로 특징됨. 치매를 진단하는 기준으로 임상적 증상과 중증도에 대한 기준은 "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (미국 정신과학회의 DSM-IV)"에 정의되어 있고, WHO의 ICD-10 (F00-F03)에도 정의되어 있음. 치매의 진단은 일차적으로 임상적 판단에 의한 것이며 환자와 친척, 보호자 또는 간병인으로부터 세밀하게 확보한 병력에 기초를 두고 있음. 병력은 인지기능과 비인지기능의 전형적인 진행성 악화와 이 악화의 결과로 인한 기능상, 행동상의 결과를 파악할 수 있어야 하고, 발달상의 결함은 없으나 신경학적, 신경정신학적 검사에서 기억과 다른 인지기능의 명백한 손상이 있어야 하며, 이 손상이 다른 주요 일차성 정신질환에 의한 것이 아닌 경우임. 치매의 중증도에 대하여, DSM-IV 와 ICD-10에서는 1) 경증, 2) 중등증, 3) 중증의 치매로 분류하고 있음
- 치료법 : 치매 증상 치료에 가장 많이 사용되는 약물들은 시냅스 간극에서 아세틸콜린의 양을 증가시키기 위하여 아세틸콜린을 분해하는 아세틸콜린에스테라제의 억제제인 도네페질, 갈란타민갈란타민, 리바스티그민 등과 NMDA 수용체 길항제인 메만틴이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

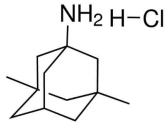
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
메만틴염산염(Memantine Hydrochloride)	,5-dimethyltricyclo-3.3.1.1.(3,7)decan-1-amine hydrochloride	C12H21N·HCl (215.77)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 메만틴염산염

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험(미생물한도시험) ■ 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)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
■ 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험
■ 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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃±2℃/75%±5%RH	블리스터(Al/peelable Al)	36개월에서 기준 내 적합
가속시험	40℃±2℃/75%±5%RH		6개월에서 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 36개월 및 가속 6개월 제출하였고 모든 항목은 유의적 변화없이 안정함이 확인되는 바 신청 사용기간 '제조일로부터 36개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 의약품동등성시험(비교용출시험) 자료 제출

6.3. 생물약제학시험

- 의약품동등성시험(비교용출시험) : 적합
  - (제출자료) 함량고저 비교용출시험자료, 선형소실 약물동태 입증자료
    * 「의약품의 품목허가·신고 심사 규정」 (식약처 고시) [별표 1] II, 자료제출의약품, 3. 함량증감 주4.에 따른 이미 허가된 용법·용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목으로 주성

분과 첨가제의 원약분량이 비율적으로 유사한 경우에 해당하여 비교용출시험자료를 제출함. 또한, 기허가 대비 고함량 품목에 해당하므로 치료용량범위내 선형 소실 약물동태 입증자료를 제출함

- (제출수준) 원료약품및그분량 A 수준 (기준 및 시험방법 조건에서 비교용출시험 실시)
- (결과) ①5분에 대조약의 평균용출률이 85% 이상 도달하였으며, 이 시점에서 대조약과 시험약의 평균용출률 차이가 ±10% 이내이고, 15분에 시험약의 개별용출률 범위(97.5~99.4)가 기준 이내(±15%, 83.4~113.4)이므로 적합함②또한, 제출된 메만틴염산염 5~20mg 용량범위 내 선형소실 약물동태자료는 적합함

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 기허가 된 '펠로오디정10mg'을 근거로 허가된 용법·용량 범위내에서 고함량 제제를 개발하고자 신청한 품목으로, 동 규정 [별표1] 주4에 따라 비교용출시험자료와 선형 소실 약물동태 입증자료로서 생물학적 동등성시험을 갈음하여 동등성을 입증함.
- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항은 '펠로오디정10mg'의 허가사항을 준용한 것으로 적합함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본, 미국, 영국, 프랑스, 독일 등에 허가되어 있음
  - 일본 : 정제 (5, 10, 20mg) / 구강붕해정 (5, 10, 20mg)
  - 미국 : 정제 (5, 10mg) / 서방성 캡슐제 (7, 14, 21, 28mg XR) / 액제 (2mg/mL)
  - 영국 : 정제 (5, 10, 15, 20mg), 프랑스 정제 (5, 10, 20mg), 독일 정제(5, 10, 15, 20mg)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- '펠로오디정5, 10밀리그램'과 허가사항 비교

제품명	펠로오디정20mg (신청 품목)	펠로오디정5, 10mg
주성분	메만틴염산염 20mg (메만틴으로서 16.62mg)	메만틴염산염 20mg (메만틴으로서 4.15, 8.31mg)
효능·효과	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료
용법·용량	치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할	치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할

<table>
<tr><th>제품명</th><th>펠로오디정20mg (신청 품목)</th><th>펠로오디정5, 10mg</th></tr>
<tr><td></td><td>수 있는 경우에 한해 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유익성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.
이 약은 1일 1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일 2회 용법으로 투여할 수 있다.
이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용한다.

1. 성인
용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.
<table><tr><td>첫째 주 (1일~7일)</td><td>1일 5mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>둘째 주 (8일~14일)</td><td>1일 10mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>셋째 주 (15일~21일)</td><td>1일 15mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>넷째 주부터</td><td>1일 20mg을 투여한다.</td></tr></table>
유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.
2. 노인 :
임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.

3. 신장애 환자 :
경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.
중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</td><td>수 있는 경우에 한해 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유익성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.
이 약은 1일 1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일 2회 용법으로 투여할 수 있다.
이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용한다.

1. 성인
용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.
<table><tr><td>첫째 주 (1일~7일)</td><td>1일 5mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>둘째 주 (8일~14일)</td><td>1일 10mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>셋째 주 (15일~21일)</td><td>1일 15mg을 7일간 투여한다.</td></tr><tr><td>넷째 주부터</td><td>1일 20mg을 투여한다.</td></tr></table>
유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.
2. 노인 :
임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.

3. 신장애 환자 :
경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.
중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</td></tr>
</table>

제품명	펠로오디정20mg (신청 품목)	펠로오디정5, 10mg
	4. 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.	4. 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.