

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 6월 일

종류 : 품목허가신청

담당자	연구관	과 장
서현옥	안미령	최기환

① 회 사 명	건일제약(주)	② 문서번호	20130160103호(2013.10.14) 과 처리기한: 2014.6.20. 처 처리기한: 2014.6.25.
③ 제 품 명	서카딘서방정2mg(멜라토닌)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 112(최면진정제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(170.0mg) 중 멜라토닌(별규) 2.0mg		
⑥ 성 상	흰색내지 회백색의 양면이 볼록한 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	수면의 질이 저하된 55세 이상의 불면증 환자의 단기치료를 위한 단독요법		
⑧ 신청용법·용량	1일 1회 1정을 취침 1~2 시간 전 식후에 경구 투여한다. 13주까지 투여할 수 있다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	· 차광기밀용기, 실온(25℃ 이하) 보관 · 제조일로부터 60개월		
⑩ 기원 및 개발경위	· 합성 멜라토닌		
⑪ 약리작용기전	melatonin receptor agonist · The activity of melatonin at the MT1, MT2 and MT3 receptors is believed to contribute to its sleep-promoting properties, as these receptors(mainly MT1 and MT2) are involved in the regulation of circadian rhythms and sleep regulation		
⑫ 국내외 사용현황	▶ 국외 - EMA: Circadin 2mg prolonged-release tablets(2007.6.29 허가, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited) - 영국: Circadin (2007.6.29. 허가, Flynn Pharma Ltd) - 스위스: Circadin (2011.3 허가, Neurim pharmaceuticals AG) - 호주: Circadin prolonged-release tablet (2011.2.22 허가, RAD Pharma Pty Ltd)		
⑬ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시 제2013-216호, 2013.8.30) 제2조제7호 [별표1] I. 신약 중 '1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품'		
⑭ 검토결과	시정적합		

<참고사항>

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약

<붙임 1> 시정사항 - 서카딘서방정, 건일제약(주)

1. 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음을 알려드립니다.

○ 효능효과

수면의 질이 저하된 55세 이상의 불면증 환자의 단기치료

○ 용법용량

1일 1회 1정을 식사 후 취침 1~2 시간 전에 경구 투여하며, 씹거나 부수지 않고 통째로 복용한다. 이 약은 13주까지 투여할 수 있다.

○ 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 lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 환자(8. 신장애 및 간장애 환자'항 참조)
- 2) 간장애 환자(8. 신장애 및 간장애 환자'항 참조)
- 3) 자가면역질환이 있는 환자(임상투여경험이 없음)
- 4) 임부 및 수유부(6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)

3. 이상반응

1931명의 환자가 이 약을 복용하고 1642명의 환자가 위약을 복용한 임상시험에서, 이 약을 복용한 환자 중 48.8%, 위약을 복용한 환자 중 37.8%에서 이상반응이 보고되었다. 한 주당 100명의 환자에서 발생하는 이상반응 발생율은 이 약(3.013)보다 위약(5.743)에서 더 높았다. 가장 흔한 이상반응은 두통, 비인두염, 요통, 관절통이었다.

다음의 표는 임상시험 및 시판후 자발적 보고에서 나타난 이상반응 중 위약에 비해 빈도가 높은 이상반응을 정리한 것이다. 이 약을 복용한 환자의 9.5%, 위약을 복용한 환자의 7.4%에서 이상반응이 나타났다.

이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게' ($\geq 1/10$), '흔하게' ($\geq 1/100$, $< 1/10$), '흔하지 않게' ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), '드물게' ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), '매우 드물게' ($< 1/10000$)로 나타냈고, 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음)'으로 나타냈다.

신체부위	흔하지 않게	드물게	빈도불명
감염증		대상 포진	

신체부위	흔하지 않게	드물게	빈도불명
혈액 및 림프계 이상		백혈구감소증, 혈소판감소증	
면역이상			과민성 반응
대사 및 영양이상		고중성지질혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증	
정신과적 이상	과민성, 신경과민, 초조, 불면증, 비정상적인 꿈, 악몽, 불안	기분변화, 공격성, 초조, 울음, 스트레스 증상, 방향감각상실, 이른 아침 각성, 성욕 증가, 우 울한 기분, 우울증	
신경계 이상	편두통, 두통, 기면, 정신운 동의 과다증, 어지러움, 졸 립	실신, 기억 장애, 주의력 장애, 몽롱한 상태, 하지불안증후군, 질 낮은 수면, 지각이상	
눈 이상		시력감소, 시야흐림, 눈물분비 증가	
귀 및 미로 이상		위치현기증, 현기증	
심장 이상		협심증, 두근거림	
혈관 이상	고혈압	안면홍조	
위장관계 이상	복통, 상복부통, 소화불 량, 입케양형성, 입마름, 오심	위-식도역류, 위장 장애, 구강 점 막 수포, 혀케양, 소화불량, 구 토, 장음이상, 고창, 타액과다분 비, 입냄새, 복부 불편감, 위 질 환, 위염	
간담도계 이상	고 빌리루빈혈증		
피부 및 피하조직 이상	피부염, 밤에 땀흘림, 가려움 증, 발진, 전신성 소양증, 피 부건조	습진, 홍반, 손피부염, 건선, 전신 성 발진, 발진 소양성 발진, 손발 톱 질환	혈관부종, 구강부종, 혀부종
근골격계 및 결합조직 이상	사지통증	관절염, 근육연축, 목 통증, 야 간 경련	
신장 및 비뇨기계 이상	당뇨, 단백뇨	다뇨, 혈뇨, 야뇨증	
생식 기계 및 유방 이상	폐년기 증상	지속 발기증, 전립선염	유루증
전신이상 및 투여부위 상태	무력증, 가슴 통증	피로, 통증, 갈증	
시험검사치	간기능 검사 이상, 체중 증가	간장 효소 증가, 혈액 전해질 이상, 실험실 검사 이상	

4. 일반적 주의

이 약은 졸음을 유발할 수 있다. 졸음으로 인해 위험해 질 수 있는 경우의 환자에게 주의해서

투여해야 한다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

- (1)멜라토닌은 최대유효량에서 CYP3A를 유도하는 것으로 관찰되었다. 임상적 관련성은 알려지지 않았으나 이 효소가 유도되면 병용 약물의 혈장 농도를 감소시키게 한다.
- (2)멜라토닌은 최대유효량에서 CYP1A를 유도하지 않으므로 멜라토닌의 CYP1A 효소로 인해 다른 약물과의 상호작용은 유의하지 않다.
- (3)멜라토닌은 대부분 CYP1A 효소에 의해 대사되므로 CYP1A에 영향을 주는 다른 약물과 병용투여시 약물상호작용이 일어날 수 있다.
- (4)플루복사민(Fluvoxamine)을 복용하는 환자에게 이 약 투여시 간 CYP450 동종효소인 CYP1A2와 CYP2C19에 의한 대사를 저해하여 멜라토닌의 농도가 상승하므로(AUC는 17배 이상, 혈중 Cmax는 12배 이상) 병용투여는 피해야 한다.
- (5)메톡살렌(5-, 8-methoxypsoralen; 5-,8-MOP)을 사용하는 환자에게 이 약 투여 시 멜라토닌의 대사를 저해하여 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.
- (6)에스트로겐을 복용하는 환자는 (피임제나 호르몬대체요법) CYP1A1과 CYP1A2의 대사를 저해하여 멜라토닌의 수치를 상승시키므로 주의하여 투여해야 한다.
- (7)퀴놀론과 같은 CYP1A2저해제는 멜라토닌의 노출을 증가시킬 수 있다.
- (8)흡연은 CYP1A2를 유도하여 혈중 멜라토닌의 수치를 감소시킬 수 있다.
- (9)카바마제핀, 리팜피신과 같은 CYP1A2 유도제는 멜라토닌의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.
- (10)시메티딘을 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 시메티딘의 CYP2D의 저해작용으로 멜라토닌 대사를 저해시켜 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.
- (11)아드레날린 작용약물이나 길항제, 아편수용체 작용약물이나 길항제, 항우울제, 프로스타글란딘 저해제, 벤조디아제핀, 트립토판과 알코올이 내인성 멜라토닌 분비에 끼치는 영향에 대한 많은 연구결과가 있다. 하지만 상기 약물들의 이 약과의 약물동력학 및 약물동태학적 영향에 대한 연구는 시행되지 않았다.

2) 약력학적 상호작용

- (1)알코올은 이 약의 수면효과를 감소시키므로 이 약을 알코올과 함께 복용하지 않는다.
- (2)이 약은 잘레프론, 졸피뎀, 조피클론 등과 같은 벤조디아제핀 및 비-벤조디아제핀 수면제의 진정작용을 향상시킬 수 있다. 임상시험결과, 이 약과 졸피뎀을 1시간 간격으로 병용투여시 일시적인 약물동력학 상호작용이 명백하게 관찰되었다. 졸피뎀 단독 투여 시 보다 주의력, 기억력, 협응력에 대해 손상이 높아졌다.
- (3)이 약을 치오리다진과 이미프라민, 중추신경계에 영향을 끼치는 약물과 병용투여 한 연구결과 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"의 느낌이 느낌이 증가하였다.

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 분비된다. 설치류, 양, 영장류를 대상으로 한 동물시험에서, 태반이나 모유를 통해 태아에게 전달되는 것으로 나타났다. 따라서, 수유부에게 권장하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 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. 해외에서 보고된 바에 따르면, 간장애 환자에서 청소율이 감소됨에 따라 내인성 멜라토닌 수치가 낮 시간(주간) 동안 현저히 증가한다는 보고가 있다. 따라서 이 약을 간장애 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 기계 조작 및 운전에 대한 영향

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

과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다.

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. 끝.

<붙임 2> 안전성 · 유효성 검토요약 - 서카딘서방정, 건일제약(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료		자료번호																			
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	-
제출여부	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	-

면제여부 : '의약품의 품목허가·신고·심사규정' 제28조제2항에 따라 비임상시험자료 면제

목차

[심사자 종합의견 및 행정사항]

[약어 및 정의]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 1.1. 제품정보
- 1.2. 기원 및 개발경위
- 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

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

- 2.1. 원료의약품(Drug substance)
 - 2.1.1. 일반정보

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)
- 6.2. 임상시험자료집 개요

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 화학적으로 내인성 호르몬과 동일한 합성 멜라토닌으로 내인성 수면조절 호르몬 부족을 보완하는 멜라토닌 대체요법으로 사용하고자 한다.
- 55세 이상의 불면증 환자에서 LSEQ(Leeds 수면평가설문지), PSQI(피츠버그 수면의 질 지수), 환자 수면일지, 삶의 질(WHO-5로 평가) 등의 유효성 평가도구를 통해 수면 잠복기(latency), 수면의 질(QOS), 주간 생활의 질, 삶의 질 등이 개선되는지 평가한 결과, 위약대비 수면의 질 및 주간기능에서 유의적 향상을 나타내 불면증 치료에 대한 유효성을 입증하였다.
- 최초에 제출된 치료적 확증 임상시험은 3주간의 투여에 대한 시험결과이므로 용법용량 중 '13주까지 투여할 수 있다'의 근거자료를 추가로 요청하였고, 보완자료로서 서카딘서방정을 6개월간 투여한 임상시험 자료를 제출하였다. 본 연구에서 55~80세의 고령자에게 서카딘을 장기(26주)투여한 결과 새로운 안전성 관련 이슈가 제기되지 않았고 수면 잠복기 및 수면 시간의 개선이 13주 투여시까지 위약에 비하여 우월하게 나타남을 입증하였다.

[약어 및 정의]

- AFS Awakening From Sleep
- BFW Behavior Following Wakefulness
- GTS Getting To Sleep 수면유도시간
- KMLSEQ Korean Modified Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
- LSEQ Leed's Sleep Questionnaire 리즈수면일지
- PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index 피츠버그 수면의 질 지수
- QOS Quality of Sleep 수면의 질

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 서카딘서방정2mg
- 신청사항
 - 효능효과: 수면의 질이 저하된 55세 이상의 불면증 환자의 단기치료를 위한 단독요법
 - 용법용량: 1일 1회 1정을 취침 1~2 시간 전 식후에 경구 투여한다. 13주까지 투여할 수 있다.

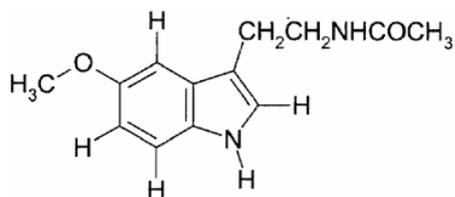
1.2. 기원 및 개발경위

- 서카딘서방정(멜라토닌)은 Neurim Pharmaceuticals에서 개발되어 2007.6.29. EMA 승인 (No.: EU/1/07/392/001)된 품목으로, 국내 시판허가를 목적으로 한국인을 대상으로 실시한 가교시험자료(3상)를 제출하여 의약품 수입품목 허가신청하였다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료
 - EMA(2007.6.29; 영국, 스위스, 프랑스, 독일, 이탈리아 발매)
 - 의약품집 수재: Vidal(2013), Rote Liste(2013)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 :

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보



- USAN : Melatonin
- 코드명 : Melatonin, Melatonin stage 3, MTN-3
- 화학식
: N-[2-(5-Methoxyindol-3-yl)ethyl]acetamide,
N-Acetyl-5 methoxytryptamine,
5-Methoxy-N-acetyltryptamine
- 분자식: C₁₃H₁₆N₂O₂ (분자량: 232.27)

3. 안정성에 관한 자료: 제출

4. 독성에 관한 자료: 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상시험자료 면제

5. 약리작용에 관한 자료: 동 규정 제28조제2항에 따라 비임상시험자료 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었다.
- 유럽 EMA의 허가 당시 제출자료 증명서 제출하였고, 국내에서 실시한 임상시험에 대한 실태조사 결과 GCP에 적합하게 수행되었음을 확인하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 18건, 임상약리시험자료 9건, 안전성유효성 입증자료 9건

	시험번호	투여용량	투여기간
서방형 제제 선정	6-92 (1992)	2	단회
	7-93 (1993)	2	단회
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)
약물상호작용	RD625/22963 (2001)	2	단회(시메티딘 400mg 유무)
	RD625/22964 (2001)	2	단회(이미프라민 25mg 유무)
	RD625/22965 (2001)	2	단회(치오리다진 50mg 유무)
	NEU 112001 (2001)	2	단회(졸피뎀 10mg 유무)
안전성유효성	NEURIM 1 (1998)	0.2, 0.5, 2, 5	3주
	NEURIM 2 (2001)	1, 2, 5	6주
	NEURIM 3 (1998)	2	3주
	NEURIM 4 (2001)	2	3주
	NEURIM 5 (2005)	2	3주
	NEURIM 6 (2005)	2	3주
	NEURIM 7 (2008)	2	26주
	10-CC-8302	2	3주
	13-CC-8303	2	3주

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 NEURIM 4, 5이고, 13주 사용에 대한 입증자료로서 NEURIM 6을 추가로 제출하였다.
 - 치료적 탐색 임상시험으로 NEURIM 1, 2, 3이 실시되었고, 국내에서 두 건의 임상시험이 실시되었다.

6.3. 생물약제학시험 및 임상약리시험

단계	시험제목 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
생물약제학시험								
1상 (1992)	[Report 6-92] PK investigation on formulations of 2mg melatonin in vitro and in vivo	서방성 제제 선택	공개 단회투여시험 · 6가지 제제 에 대한 용 출시험 실 시 후 · 3개의 제제 에 대한 in vivo profile 조사	건강한 남성 지원자 N = 1 (남성, 36세)	· 오전 10시 단회 투여	단회	약동학	· in vitro 시험에서 SR-16과 SR-19가 방출조절제제의 특징을 보임
1상 (1993)	[Report 7-93] A double blind crossover PK study on 3 formulations of 2mg melatonin in healthy elderly volunteers	서방성 제제의 특징 확인, 반복투여 약동학	단일기관, 공개, 교차시험 · 베이스라인 (1일) · 제형별로 7 일간 반복투여 (3가지제형) · 휴약기 3일	고령자 불면증 환자 7명 (M3, F4) · 연령 : 72.4±2.9 (69~76)	· 멜라토닌(3가지 제형), 위약 · 1일 1회 7일간 식 후(표준식이) 투여	반복(7일)	약동학	· 7일간 투여시 측정은 관찰되지 않음 · 서방성 제제로 SR-16이 적절함
임상약리시험								
1상 (1994)	[Kitzes et al, 1994] Report for melatonin PK study	약동학 및 생체이용률	공개, 단일기관, 2기간	건강한 남성 8명	서카딘 2mg정 · 투여A: 금식,	단회	약동학	· 서카딘2mg정 단회투여 시, 24시간동안 멜라토닌의 흡수량은 송 과선에서 분비되는 양의 약 5.4-6.0배 정도임. · 음식과 같이 투여시 공복상태와 비교했을 때, AUC와 Cmax는

단계	시험제목 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
			· 베이스라인 (1일) · 공복투여 · 식후투여 (표준식이)	· 연령 : 18~35	오전 10시 · 투여B: 식후, 오전 10시 · 휴약기: 6일			유사하나, Tmax는 음식물과 함께 투여시 지연됨.
1상 (1997)	[962001] An open-label, single ascending-dose PK study of 3 dosages of Circadin(1, 4, 8mg), a controlled release formulation of melatonin, in healthy elderly volunteers	약동학 및 생체이용률	공개, 단일기관, 단회투여, 용량증량시험	건강한 남녀 지원자 14명 (M7, F7) · 연령 : 56-69세	서카딘 2mg정 · A: 1/2정(1mg) · B: 2정(4mg) · C: 4정(8mg) · 식후 20:00시에 투여 · 휴약기: 6일	단회	약동학 (혈중 멜라토닌)	· AUC0-24 와 Cmax에서 용량의존적 비례관계가 관찰되지 않음. 용량이 증가할수록 혈장농도는 비례관계보다 적게 증가 · 남녀 피험자 간에 멜라토닌의 농도가 유의성 있게 차이 관찰. 여 성의 평균AUC0-24와 Cmax는 남성에 비해 3.3- 4.2배정도 높음
1상 (2001)	[RD625/22940] Single dose, 2-way crossover, comparative PK and food interaction study of 2mg Circadin Tablet and 2mg melatonin Solution in healthy male and female	약동학 및 생체이용률	공개, 단일기관, 무작위배정, 2-way 교차시험 · Part 1: 공복투여 · Part 2: 식후투여	건강한 남녀 지원자 15명 (M11, F4) · 연령 : 55-69세	· 서카딘2mg 정제 및 경구액제 · A: 정제(공복) · B: 액제(공복) · C: 정제(식후) · D: 액제(식후)	단회	약동학 (혈중 멜라토닌)	· 정제와 액제는 생물학적으로 동등하지 않음. · 음식물은 정제로부터 방출된 멜라토닌의 흡수를 지연시킴. 식전 및 식후 투여시 AUC는 비슷했으나, 음식물과 같이 투여시 C _{max} 는 감소됨

단계	시험제목 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
	volunteers							
1상 (2001)	[RD625/22963] Single dose, 3-way crossover drug interaction study between melatonin and cimetidine in healthy volunteers	약물 상호작용 평가	이중눈가림 무작위배정 3-way 교차시험	건강한 남성 지원자 15명 · 연령 : 20-29세	· A: 서카딘2mg정 + 위약 2캡슐 · B: 시메티딘 400mg2정 + 위약 2캡슐 · C: 서카딘2mg정 + 시메티딘 400mg 2정 · 휴약기: 7일	단회	약동학 (혈중 멜라토닌, 시메티딘)	· 서카딘2mg과 시메티딘800mg을 병용투여하면 멜라토닌의 평균 C _{max} 와 AUC가 유의성 있게 증가함 · 시메티딘의 약동학에는 영향 없음.
1상 (2001)	[RD625/22964] Single dose, 3-way crossover drug interaction study between melatonin and imipramine in healthy volunteers	약물 상호작용 평가	이중눈가림 무작위배정 3-way 교차시험	건강한 남성 지원자 15명 · 연령 : 21-33세	· A: 서카딘2mg정 + 위약1캡슐 · B: 이미프라민 25mg 3정 + 위약1캡슐 · C: 서카딘2mg정 + 이미프라민 25mg 3정 · 휴약기: 14일	단회	· 약동학 (혈중 멜라토닌, 이미프라 민, 데시 프라민) · 약력학 (Lader/B ond Mood rating Scale question nair)	· 서카딘정과 이미프라민25mg을 병용 투여한 결과 두 약물 모두 약동학에는 영향이 없음.

단계	시험제목 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
1상 (2001)	[RD 625/22965] Single dose, 3-way crossover drug interaction study between melatonin and thioridazine in healthy volunteers	약물 상호작용 평가	이중눈가림 무작위배정 3-way 교차시험	건강한 남성 지원자 15명 · 연령 : 20-37세	· A: 서카딘2mg정 + 위약1캡슐 · B: 치오리다진 50mg정 + 위약1캡슐 · C: 서카딘2mg정 +치오리다진 50mg정 · 휴약기: 14일 이상	단회	· 약동학 (혈중 멜라토닌, 치오리다 진, 메조 리다진) · 약리학 (Lader/B ond Mood rating Scale question nair)	· 서카딘과 치오리다진50mg을 병용투여한 결과 두 약물 모두 약 동학에는 아무런 영향이 없음. 그러나 약력학적 상호작용이 있 을 수도 있음이 시사됨.

6.4. 약력학시험(PD)

단계	시험제목 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
약력학 시험								
1상 (2001)	[NEU 112001] Effects of Circadin versus Zolpidem and placebo and of concomitant administration of Zolpidem and Circadin on vigilance, psychomotor functions, driving performance and blood levels of the two drugs in elderly healthy male and female volunteers	PK/PD	이중눈가림 무작위배정 위약대조 4×4교차시험	건강한 남녀 노인 지원자 16명 (M12, F4) · 연령 : 55-65세	· A: 서카딘2mg정 · B: 위약 · C: 졸피렘10mg · D: 서카딘2mg정 + 졸피렘10mg · Driving simulation 2시간 전 투여 · 휴약기: 2~10일	단회	약동학 약력학 (psycho motor, 운전능력)	· 서카딘과 졸피렘 병용투여후, 멜라토닌의 흡수는 서카딘 단독 투여시의 결과와 유사. · 졸피렘의 혈장농도는 서카딘+졸피렘 병용투여시의 혈장농도와 유사 · 졸피렘 + 서카딘 병용투여시, 졸피렘에 의한 감정(mood), 기술과 인지측면(skill and cognitive aspects)에서 관찰된 손상은 투여후 1시간에 최대였는데 이는 서카딘이 졸피렘의 작용을 증가시킨 것으로 보임 · 운전능력시험에서 졸피렘 및 졸피렘+서카딘 투여군에서 편차의 유의적 증가가 나타났으며, 이는 2시간 후에 가장 큼

6.5. 유효성 및 안전성

시험 디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가 항목	결과
<p>[NEURIM 1] A Double Blind, Parallel-Groups, Randomized, Placebo Controlled, Dose Ranging Study of the Effects of Circadin in Insomniacs over 55 years of age, in Responders and Non-Responders to the Single-Blind Administration of 2 mg of Circadin(1998, 2b/3상)</p> <p>· 시험목적: LSEQ의 QOS 변수를 기반으로 위약과 비교한 서카딘 0.2mg, 0.5mg, 2mg, 5mg의 안전성 및 유효성 평가(용량설정시험)</p>					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 범위, 평행군	· 55세 이상의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자 428명	· 임상시험용의약품: 서카딘 0.2, 0.5, 2, 5mg 정제, 위약 - 반응자: 0.2, 0.5, 2mg - 비반응자: 2, 5mg · 총 시험기간: 10주 - period 1(2주) → period 2(3주) → period 3(2주) → period 4(3주)	총 10주	· 유효성 (LSEQ, actigraphy, 수면일지) · 안전성 (이상반응, 활력징후, 신체검사, 실험실검사)	<유효성> 1) 반응자 선별 · 환자들 중 57%는 서카딘 2mg에 반응(20%이상 향상) 2) 용량반응시험 · carry-over effect로 인해 의미 없음 <안전성> · 서카딘과 위약 투여 환자의 비교 시 유의한 차이는 관찰되지 않음.
<p>[NEURIM 2] A Double-Blind, Parallel Group, Randomised, Placebo Controlled, Dose Ranging Study of Efficacy and Safety of Circadin in the Improvement of Sleep in Adult Insomniacs with a Sixmonth Extension of Open-Label Circadin (2 mg) Administration for Long Term Assessment of Safety and Efficacy(2001, 2b/3상)</p> <p>· 시험목적: LSEQ의 QOS 변수를 기반으로 위약과 비교한 서카딘 1 mg, 2 mg, 5 mg의 안전성 및 유효성 평가(6주), 26주간 2mg 용량 연장 공개평가 시험(용량설정시험)</p>					
다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 범위, 평행군	· 20-80세의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자	· 임상시험용의약품: 서카딘 1, 2, 5mg 정제, 위약 - 투여용량: 0, 1, 2, 5mg · 총 시험기간: 7주 또는 35주 - 기저치 관찰기(1주) → 이중눈가림기(6주) → 연장기(26주) → 추적관찰기(2주)	이중 맹검6주 공개 연장2	· 유효성 (LSEQ, 수면일지) · 안전성 (이상반응,	<유효성> · 55세 이상의 5mg 투여군에서 2mg 투여군과 비교시 개선되지 않음 · 26주 투여시 약 54%가 수면의 질에 대하여 ' 좋음'과 '매우 좋음'이라고 응답 <안전성>

	288명 (무작위배정: 263명, ITT: 263명, PP: 208명)		6주	활력징후, 신체검사, 실험실검사)	<ul style="list-style-type: none"> · 이중눈가림시험기간 동안 93명(35%)이, 장기연장시험에서 153명(63%)이 이상반응을 보고하였음 · 가장 빈번한 이상반응은 신경계 증상(11%), 호흡기계 증상(26%)임
<p>[NEURIM 3] Sleep inducing and maintaining efficacy of Circadin in elderly insomniacs. A double-blind, placebo controlled, parallel-group sleep laboratory study.(1998, 3상)</p> <p>· 시험목적: 불면증이 있는 노인 환자에서 서카딘의 수면 유도 및 유지 평가</p>					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> · 55세 이상의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자 40명 	<ul style="list-style-type: none"> · 임상시험용약품: 서카딘 2mg 정제, 위약 - 투여용량: 0, 2mg · 총 시험기간: 8주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주) → 철회기간(3주) 	이중 맹검 3주	<ul style="list-style-type: none"> · 유효성 (수면다원검사, actigraphy, LSEQ, 수면일지, EEG, SF-36) · 안전성 	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 수면 잠복기(1차 평가변수) 감소 · 주간 각성상태를 개선시키며, 투여 중단에 따른 반동작용 및 금단 증상 발생하지 않음
<p>[NEURIM 4] A double-Blind, Parallel Group, Randomised, Placebo Controlled Study of Efficacy and Safety of Circadin® 2 mg in the Improvement of Sleep in Insomniacs 55 Years Old and Over(2001, 3상)</p> <p>· 시험목적: 불면증이 있는 노인 환자에서 서카딘의 안전성 및 유효성 평가</p>					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> · 55세 이상의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자 	<ul style="list-style-type: none"> · 임상시험용약품: 서카딘 2mg 정제, 위약 - 투여용량: 0, 2mg · 총 시험기간: 7주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주) → 철회기간(2주) 	이중 맹검 3주	<ul style="list-style-type: none"> · 유효성 (LSEQ, SF-36) · 안전성 	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 1차 평가변수(LSEQ QOS): 시험군 -22.5mm vs.대조군 -16.5mm <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 이중눈가림기 동안 13명(7%)이 이상반응을 보고, 중대한 이상반응은 없음. · 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 위약군에서

	224명				4건(설사, 두통, 불안, 졸음 각 1건) 보고됨
<p>[NEURIM 5] A double-blind, parallel group, randomised, placebo controlled study of efficacy and safety of circadin® 2mg in the improvement of sleep quality in insomnia patients aged 55-80 years.(2005, 3상)</p> <p>· 시험목적: 불면증이 있는 노인 환자에서 서카딘의 안전성 및 유효성 평가</p>					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	· 55세 이상의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자 523명	· 임상시험용의약품: 서카딘 2mg 정제, 위약 - 투여용량: 0, 2mg · 총 시험기간: 7주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주) → 추적관찰기(4주)	이중 맹검 3주	· 유효성 (LSEQ, PSQI, WHO-5, 수면일지, CGI-S) · 안전성	<p><유효성></p> <p>· 1차 평가변수(LSEQ QOS 및 BFW 반응자): 시험군 26% vs. 대조군 15%</p> <p><안전성></p> <p>· 이중눈가림 기간: 시험약 55명(24.4%), 위약 47명(20.6%)이 이상반응을 보고하였고, 중대한 이상반응은 없음.</p> <p>· 중증의 이상반응은 감정기복(emotional distress)으로 시험약 투여군에서 1건 보고됨.</p>
<p>[NEURIM 6] A double-blind, parallel group, placebo controlled, randomised study comparing the effects of zolpidem 10 mg and placebo in the improvement of sleep quality in patients with insomnia aged 55 years and over(2005, 3상)</p> <p>· 시험목적: 불면증이 있는 노인 환자에서 졸피뎀(10mg)의 유효성 평가</p>					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	· 55세 이상의 DSM-IV에 따른 일차 불면증 환자 149명	· 임상시험용의약품: 졸피뎀 10mg 정제, 위약 - 투여용량: 0, 10mg · 총 시험기간: 5주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주)	이중 맹검 3주	· 유효성 (LSEQ, PSQI, WHO-5, 수면일지, CGI-S) · 안전성	<p><유효성></p> <p>· 1차 평가변수(Sleep Diary_QON): 시험군 1 vs.대조군 0.5</p> <p>· LSEQ QOS 및 BFW 반응자: 시험군 55.4% vs. 대조군 25.9%</p> <p><안전성></p> <p>· 약물과 관련된 이상반응은 졸피뎀 투여군에서 4명(5.3%), 위약군에서 3명(4.4%) 보고되었음. 중대한 이상반응으로 졸피뎀 투여군에서 동맥경화, 흉통이 각 1건 보고되었으나 약물과의 인과관계는 없는 것으로 판단</p> <p>· 중증의 이상반응이 졸피뎀 투여군에서 3건 보고됨</p>
<p>[NEURIM 7] A double-blind, parallel group, randomised, placebo controlled study of efficacy and safety of Circadin 2mg in the treatment of insomnia patients with low endogenous melatonin - EU analyses(2008, 3상)</p>					

· 시험목적: 서카딘의 장기 치료 효과를 평가하기 위함					
다기관 이중눈가림 무작위배정 위약 대조 평행군	· 18-80세의 DSM-IV 에 따른 일차 불면증 환자 930명	· 임상시험용의약품: PRM(Circadin) 2mg, 위약 · 총 시험기간: 5주 또는 33주 - run-in(2주) → 이중눈가림기(3주) → 연장기(26주) → run-out(2주)	5주 또는 33주	· 유효성 (PSQI, WHO-5, 수면일지, CGI) · 안전성	<유효성> · 반응자 비율: 투여 6개월 후에는 위약과 유의적 차이를 보이지 않았으나, 13주 투여시점에는 유의적 차이를 보임
[10-CC-8302] 55세 이상의 불면증 환자에서 KI001의 수면의 질 향상에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위한 이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 위약대조, 다기관, 국내 가교 제3상 임상시험(2012, 3상)					
· 시험목적: 55세 이상의 불면증 환자에서 KI001의 수면의 질 향상에 대한 유효성을 위약과 비교평가					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	· 55세 이상의 DSM-IV 에 따른 일차 불면증 환자 256명	· 임상시험용의약품: 멜라토닌 2mg정제, 위약 - 투여용량: 0, 2mg · 총 시험기간: 5주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주) → 추적관찰기(2주)	이중 맹검 3주	· 유효성 (LSEQ, 수면일지, PSQI, WHO-5) · 안전성	<유효성> · 1차 평가변수(LSEQ QOS): 시험군 - 4.28mm vs.대조군 - 5.24mm <안전성> · 약물과 관련된 이상반응은 시험약 투여군에서 7건, 위약군에서 4건 보고되었음. 중대한 이상반응으로 시험약 투여군에서 급성 신우신염, 서혜부 탈장이 각 1건 보고되었고, 위약군에서 무릎뼈 병변, 지주막하 출혈이 각 1건 보고되었으나 약물과의 인과관계는 없는 것으로 판단
[13-CC-8303] 55세 이상의 불면증 환자에서 KI001의 수면의 질 향상에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위한 이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 위약대조, 다기관, 국내 가교 임상시험(2014, 2상)					
· 시험목적: 55세 이상의 불면증 환자에서 KI001의 수면의 질 향상에 대한 유효성을 위약과 비교평가					
다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	· 55세 이상의 DSM-IV 에 따른 일차	· 임상시험용의약품: 멜라토닌 2mg정제, 위약 - 투여용량: 0, 2mg · 총 시험기간: 5주 - 기저치 관찰기(2주) → 이중눈가림기(3주) →	이중 맹검 3주	· 유효성 (LSEQ, 수면일지, PSQI, WHO-5)	<유효성> · 1차 평가변수(LSEQ QOS): 시험군 18.03mm vs.대조군 10.50mm <안전성> · 이상반응은 시험약 투여군에서 8명(20.5%), 위약군에서

	불면증 환자 80명	추적 관찰기(2주)		· 안전성	5명(12.8%) 보고되었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음
--	------------------	------------	--	-------	--------------------------------------

6.6. 가교자료

6.6.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	감수성 차이 적음 (Less likely)	감수성 차이 큼 (More likely)	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· EMA 허가사항 중, - 2~8mg 범위에서 선형성을 보임
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· Nerium 2 : 멜라토닌의 수면 유도 및 수면 효과에서 유의적인 용량 관계를 보이지 않음
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· Nerium 1, 2, 3, 4, 5, 6: 멜라토닌 0.2~5mg 투여시 위약군에 비해 유의적인 이상반응은 나타나지 않았으며, 1~10mg 용량 범위에서 약리학적 반응이 관찰됨
Metabolism	Minimal <u>Multiple pathways</u>	<u>Extensive</u> Single pathway <u>Genetic polymorphism</u>	· EMA 허가사항 중, - There is a significant first pass effect with an estimated first pass metabolism of 85%. - Experimental data suggest that isoenzymes CYP1A1, CYP1A2 and possibly CYP2C19 of the cytochrome P450 system are involved in melatonin metabolism.
Bioavailability	high	<u>Low</u>	EMA 허가사항 중 - Bioavailability is in the order of 15%
Protein binding	Low	High	EMA 허가사항 중 - The in vitro plasma protein binding of melatonin is approximately 60%
Drug interaction	Little	<u>High</u>	· 멜라토닌의 대사에 관여하는 효소(CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19)를 유도/억제하는 약물은 약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	· 전신작용 · EMA 허가사항 중 - MT1, MT2 and MT3 receptors agonist
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	· 오용이나 의존성 가능성이 관찰되지 않음
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	· 동 품목의 목표환자 집단이 55세 이상이므로 기타 노인성 질환의 치료제들과의 병용 가능성이 있음.

6.6.2. 외국임상시험과의 비교

구분	한국(13-CC-8303)	Neurim 4	Neurim 5
대상환자군	DSM-IV에 따른 일차성 불면증 환자		
대상약물	서카딘서방정 2mg		
시험설계	다가관, 이중맹검, 위약대조, 평행설계		
투여방법 및 기간	run-in period (2주): 위약 투약 기간(3주): 2mg/일 또는 위약 post-study(2주)	run-in period (2주): 위약 투약 기간(3주): 2mg/일 또는 위약 철회기간(3주): 위약	run-in period (2주): 위약 투약 기간(3주): 2mg/일 또는 위약
시험자 수	run-in기: 80명 안전성분석군: 80명 ITT: 79명	run-in기: 224명 안전성분석군: 187명 ITT: 170명	run-in기: 523명 안전성분석군: 453명 ITT: 334명
대상 연령군	55세 이상	55세 이상	55-80세
유효성 평가변수	1차: LSEQ 중 QOS 2차: LSEQ 나머지 항목, 수면일지, PSQI, WHO	1차: LSEQ 중 QOS 2차: LSEQ 나머지 항목	1차: LSEQ 중 QOS 및 BFW 반응자 비율 2차: LSEQ 나머지 항목, PSQI, 수면일지
시험결과	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 일차 평가변수: LSEQ-QOS <ul style="list-style-type: none"> - 각 시험별 효과 크기는 8303과 Neurim 4이 각각 7.53, 5.97로 유사하고 신뢰구간이 겹치며 동일한 방향을 향하고 있음 · LSEQ-GTS, AFS, BFW <ul style="list-style-type: none"> - LSEQ-GTS, AFS, BFW에서 모두 시험약이 위약대비 개선효과를 보였음 - LSEQ-BFW에서 Neurim 4 및 5와 개선효과가 유사한 경향을 보임 · 수면일지 <ul style="list-style-type: none"> - 밤의 질 개선 효과는 Neurim 5과 유사한 경향을 보임 · PSQI-수면의 질(component 1) <ul style="list-style-type: none"> - 수면의 질이 8303과 Neurim 5에서 유사한 개선 효과를 보임 · PSQI-수면 잠복기(question 2, component 2) <ul style="list-style-type: none"> - question 2: 8303과 Neurim 5 모두에서 수면잠복기가 개선되었음 - component 2: 8303과 Neurim 5 모두에서 수면잠복기가 개선되었음 		
종합의견	<ul style="list-style-type: none"> · 13-CC-8303은 mother study인 Neurim 4과 유사하게 안전성·유효성을 평가하여 가교시험으로서 적절하게 설계되었으며, 13-CC-8303의 시험결과에 대한 신뢰성을 증가시키고자 Neurim 5의 유효성 평가변수인 PSQI를 추가하였음 · 본 임상시험 결과는 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능함을 뒷받침함 <ul style="list-style-type: none"> - 기 실시된 임상시험에서 입증된 서카딘정의 유효성(수면의 질 개선, 수면 잠복기 감소, 주간 기능의 개선 및 이로 인한 삶의 질 개선)에 대하여 13-CC-8303에서도 유사한 개선 효과를 보였음. - 13-CC-8303에서 예상되지 않은 이상반응이나 중증도의 변화, 심각한 이상반응은 나타나지 않았음 		

6.6.3 심사자 검토의견

- 멜라토닌은 내인성 호르몬으로 인종에 따른 차이가 보고된 바는 없으나, 외국 임상시험 결과의 국내 적용의 타당성을 확인하기 위하여 가교시험을 실시하였다.
- 13-CC-8303 시험 결과 mother study와 유사한 수면의 질 개선 효과를 보였으며, 안전성과 관련된 새로운 이슈도 나타나지 않아 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(2007), 영국(2007), 호주(2011), 스위스(2011) 허가
- Vidal(2013), Rote Liste(2013) 수재

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 서카딘서방정 2mg(멜라토닌) vs 스틸녹스정 10mg(졸피뎀타르타르산염)

제품명	서카딘서방정2mg(멜라토닌)	스틸녹스정10mg(졸피뎀타르타르산염)
회사명	건일제약(주)	(주)한독약품
주성분	멜라토닌 2mg	졸피뎀타르타르산염 10.0mg
저장 방법	차광 기밀용기, 실온(25°C 이하) 보관	기밀용기, 실온(1~30°C)보관
효능 효과	수면의 질이 저하된 55세 이상의 일차성 불면증 환자의 단기치료를 위한 단독요법	불면증
용법 용량	1일 1회 1정을 취침 1~2 시간 전 식후에 경구 투여한다. 13주까지 투여할 수 있다.	이 약은 작용발현이 빠르므로, 취침 바로 직전에 경구투여한다. 성인의 1일 권장량은 10mg이며 이러한 권장량을 초과하여서는 안된다. 노인 또는 쇠약한 환자들의 경우, 이 약의 효과에 민감할 수 있기 때문에, 권장량을 5mg으로 하며 1일 10mg을 초과하지 않는다. 간 손상으로 이 약의 대사 및 배설이 감소될 수 있으므로, 노인 환자들에서처럼 특별한 주의와 함께 용량을 5mg에서 시작하도록 한다. 65세 미만의 성인의 경우, 약물의 순용도가 좋으면서 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할수 있다. 치료기간은 보통 수 일에서 2주, 최대한 4주까지 다양하며, 용량은 임상적으로 적절한 경우 점진적으로 감량해가도록 한다. 다른 수면제들과 마찬가지로, 장기간 사용

제품명	서카딘서방정2mg(멜라토닌)	스틸녹스정10mg(졸피뎀타르타르산염)
		<p>은 권장되지 않으며, 1회 치료기간은 4주를 넘지 않도록 한다.</p> <p>어린이에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.</p>