

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-05-13	접수번호	20210101489
신청구분	자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 및 함량만의 증감		
신청인 (회사명)	한국룬드백(주)		
제품명	에빅사정20밀리그램(메만틴염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	메만틴염산염(DMF 등록번호 : 20200507-209-J-383)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(312밀리그램) 중 메만틴염산염 20밀리그램		
신청 사항	효능효과	붙임 참조	
	용법용량	붙임 참조	
최종 허가 사항	허가일자	2021-11-09	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 우나리 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (기시) 이희진 주무관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사관, 박미자 사무관, 강영아 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

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 유의성 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.

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 용량 증가 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. 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)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간질 환자, 과거 경련 경험자, 간질에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자
- 2) 아만타딘, 케타민 또는 텍스트로메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용 투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- 3) 뇨 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RTA, renal tubular 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.

3. 이상반응

경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시된 에빅사 제제를 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($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물($< 1/10,000$), 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 드물	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.

4. 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 텍스트로메토르판과 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 하이드로클로로디아자이드(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 투여시 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.

5. 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.

6. 소아에 대한 투여

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

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 기타

1) 약력학적 특성

약물치료군: 기타 치매치료제, ATC code: N06DX01.

NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에서 글루타메이트성(glutamergic) 신경전달의 기능장애가 신경퇴행성 치매의 증상 발현 및 질병 진행에 관여한다는 증거가 증가하고 있다.

메만틴은 전압 의존성(voltage-dependent), 중등도 친화력(moderate-affinity)의 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제이다. 병리학적으로 상승된 글루타메이트(glutamate)에 의하여 신경장애를 일으킬 수 있는 수치의 영향을 조절한다.

임상 시험

중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자(투여 전 베이스라인 간이정신상태검사(Mini-mental State Examination, MMSE) 총점 3-14)를 대상으로 한 단일요법 중요 임상연구(pivotal study)에서 총 252명의 외래 환자가 포함되었다. 이 연구에서 메만틴 치료 6개월 후 위약대비 유의한 효과를 보였다. (observed cases analysis for the clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0.025$; Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0.003$; severe impairment battery (SIB): $p=0.002$).

경도에서 중등도의 알츠하이머병(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 10-22) 치료에 대한 메만틴 단일요법 중요 임상연구에는 총 403명의 환자가 포함되었다. 메만틴치료 환자군에서 일차 유효성 평가지표에 대하여 위약대비 통계적으로 유의한 개선 효과를 보였다. (평가 24주차에 알츠하이머병 평가지표(ADAS-cog) ($p=0.003$) 및 CIBIC-plus ($p=0.004$) (last observation carried forward (LOCF)). 경도에서 중등도의 알츠하이머병에 대한 또 다른 단일요법 연구에서는 총 470명의 환자(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 11-23)가 무작위 배정되었다. 전향적으로 정의된 초기 분석 결과 24주차에 일차유효성 평가에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였다.

총 6건의 3상, 위약-대조, 6개월 임상연구(단일요법 연구와 안정 용량의 아세틸콜린 분해 효소 억제제(acetylcholinesterase inhibitors) 병용투여 연구 포함)에 포함된 중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자에 대한 메타분석 결과, 메만틴 치료시 인지기능, 전반적인 평가 및 기능 영역에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 나타나는 것으로 확인되었다. 분석 결과에서, 환자가 3가지 도메인 모두에서 동시에 증상 악화가 나타날 때, 위약군에서 2배 더 많은 환자에서 악화를 보였으며(21% vs. 11%, $p \rightarrow 0.0001$), 메만틴은 위약 대비 통계적으로 유의하게 증상 악화 예방 효과를 나타냈다.

일본에서 수행된 중등도에서 중증 알츠하이머형 치매 환자 (MMSE 점수 : 5 점 이상 14 점 이하, FAST 단계 : 6a 이상 7a 이하) 총 432 명을 대상으로 메만틴염산염 20mg (5mg/일, 10mg/일 및 15mg/일 각각 차례로 1 주간 투여 후 20mg/일을 21 주간 투여 : 총 24 주간 투여) 또는 위약을 24 주간 투여하는 이중 맹검 3상 임상시험에서 일차 유효성인 투여 24주 후 위약군과 메만틴염산염 20mg/일 군 간 SIB-J 점수 변화량 차이는 4.53점으로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타났다 (분석 대상: 368명, $p=0.0001$, Wilcoxon 검정). 전반적인 임상 증상을 평가하는 Modified CIBIC plus-J 투여 24 주 후 평균치에서 두 군간의 차이는 0.11이며, 유의한 차이가 나타나지 않았다 (분석 대상: 367 명, $p = 0.3189$, Mantel 검정).

이상반응 발현 빈도는 메만틴염산염 군에서 28.5 % (63/221 명)이며, 주요 이상반응은 변비 3.2 % (7/221 명), 혈압 상승 2.3 % (5/221 명), 고혈압 1.8 % (4/221 레), 혈중 크레아틴포스포키나제 증가, 알츠하이머형 치매 각 1.4 % (3/221 명)였다.

2) 약동학적 특성

흡수 (Absorption)

메만틴은 약 100%의 절대 생체이용률을 보인다. Tmax는 2 3 - 8시간이다. 음식이 메만틴 흡수에 영향을 미친다는 징후는 발견되지 않았다.

분포 (Distribution)

메만틴 1일 20mg 용량을 투여시 70~150 ng/ml (0.5~1 μmol) 범위의 항정상상태(steady-state) 혈장 농도를 보이며, 개인 차이가 크다. 1일 5~30 mg 투여 시, 평균 뇌척수액(CSF)/혈청 비율은 0.52로 계산되었다. 분포량은 약 10 l/kg이다. 메만틴의 약 45%는 혈장 단백질과 결합된다.

대사 (Biotransformation)

사람의 경우 순환하는 메만틴 관련 물질의 약 80%가 미대사체(parent compound)로 존재한다. 사람에서 주요 대사체는 N-3,5-디메틸-글루탄탄과

이성질체 혼합물인 4- 및 6-하이드록시 메만틴과 1-니트로소-3,5-디메틸-아다만탄이다. 이들 대사체는 NMDA 길항 활성을 나타내지 않는다. 시험관 내에서 사이토크롬 P 450 촉매 대사는 검출되지 않았다.

¹⁴C-메만틴 경구투여 연구에서 평균 84%의 용량이 20일 이내에 회복되었으며 99% 이상이 신장으로 배설되었다.

배설 (Elimination)

메만틴은 단일지수 방식으로 소실되며 말단 배설 반감기($t_{1/2}$)는 60-100시간이다. 정상적인 신장기능을 가진 지원자에서 총 청소율(Cl_{tot})은 170 ml/min/1.73m²이며, 전체 신장 청소율의 일부는 세뇨관 분비에 의해 이루어진다.

신장에서 세뇨관 재흡수도 수반되며, 양이온 수송 단백질에 의해 매개되는 것으로 추정된다. 알칼리성 소변에서 메만틴의 신장 제거율은 7-9배 감소할 수 있다. 소변의 알칼리화는 식단의 급격한 변화(예: 육류 위주의 식단에서 채식 위주의 식단으로의 변화 또는 알칼리성 위 완충제의 다량 섭취)로 인해 발생할 수 있다.

선형성 (Linearity)

지원자를 대상으로 한 연구에서 10~40mg의 용량범위에서 선형 약동학이 입증되었다.

약동학/약력학 관계

메만틴 1일 20mg 용량에서 뇌척수액(CSF) 수치는 인간 전두엽 피질에서 0.5 μ mol인 메만틴의 k_i 값(k_i =억제상수)과 일치한다.

3) 비임상 안전성 자료

랫드를 대상으로 한 단기간 시험에서 다른 NMDA 길항제와 마찬가지로 메만틴의 최고 혈청 농도를 매우 높은 용량으로 유도하였을 때에만 신경 공포화 및 괴사를 유발했다. 운동실조 및 다른 비임상 징후가 공포화 및 괴사보다 먼저 나타났다. 설치류 또는 비설치류에 대한 장기간 시험에서는 영향이 관찰되지 않았기 때문에 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

설치류와 개에 대한 반복 투여 독성 시험에서 안구 변화가 일관되지 않게 관찰되었지만 원숭이에서는 관찰되지 않았다. 메만틴의 임상 연구에서 특정 안과 검사 시 어떠한 시력변화는 발견되지 않았다.

설치류에서 리소좀의 메만틴 축적으로 인한 폐 대식세포의 인지질증이 관찰되었다. 이 효과는 양이온성 양친매성 특성을 가진 다른 활성물질로부터 알려져 있다. 이 축적과 폐에서 관찰된 공포(vacuolisation) 사이에 인과관계 가능성이 있다. 이러한 영향은 설치류에서 고용량 투여 시에만 관찰이 되었다. 이 결과들의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

표준 시험에서 메만틴의 유전 독성은 관찰되지 않았다.: 마우스 및 랫드를 대상으로 한 평생 연구에서 발암성에 대한 증거는 없었다. 메만틴은 모체 독성 투여량에서도 랫드와 토끼에서 최기형을 유발하지 않았으며, 메만틴의 생식 능력에 대한 부작용은 관찰되지 않았다. 랫드에서 태아 성장 감소가 노출 수준에서 관찰되었으며, 이는 사람에서의 노출과 동일하거나 약간 높은 수준이었다.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 메만틴염산염
- 등록번호 : 20200507-209-J-383
- 제조소 명칭 및 소재지 : Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A., (LuPI) Quarta Strada, 2, I-35129, Padova, Italy

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.05.13.	2021.05.14.	2021.05.13.	2021.05.13.	
보완요청 일자	2021.07.29.	2021.07.16.	2021.07.20.	2021.07.20.	
보완접수 일자	2021.09.10.	2021.09.13.	2021.09.13.	2021.09.17.	
최종처리 일자	2021.11.09.	2021.10.13.	2021.10.14.	2021.10.25.	

[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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고													
	1	2								3				4				5				6		7	8									
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			라	가	나						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	7	8						
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	×	△	△	△	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	△	×	○	×	○	○	주2	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	독성 및 약리작용에 관한 자료는 독일 및 프랑스 의약품집 수재로 면제 (제28조 제2항)																																	

○ 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

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기 허가된 에빅사정 (메만티엠산염 10mg)의 주성분 및 첨가제의 분량을 2배로 증가하고, 용법·용량 중 1일 2회 용법을 1일 1회 용법으로 변경하여 개발하는 품목임
- IE3501를 주요 임상시험으로 검토하였으며, 기타 임상시험으로 IE2101 및 14603a를 검토함. 추가적으로 IE3501와 IE2101 유효성 결과를 통합 분석한 두 건의 자료를 검토함
- 임상시험성적에 관한 자료, 메만틴의 긴 반감기 및 높은 용해도 등 약물의 특성 등을 종합적으로 고려할 때, 신청 용법·용량은 인정 가능하다고 판단함. 다만, 임상적 근거를 고려할 때 국내에서 장기간 1일 2회 용법을 사용해 온 환자를 고려하여 1일 1회(20mg) 용법 외에 1일 10mg 2회 용법을 병기하는 용법용량으로 설정
- 일본에서 수행된 생물학적동등성시험 (1602, 1301) 및 비교용출시험자료를 통하여 신청품목과 임상시험 (IE-2101, IE-3501)에 사용된 의약품의 제제 간 동등성이 확인됨

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (119)
- 약리작용 기전 : 글루타메이트(Glutamate) 수용체의 subtype인 NMDA 수용체에 대한 비경쟁적 길항제로, 시냅스 내 상승된 글루타메이트에 의해 병리적으로 활성화되는 NMDA 수용체를 길항함
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 메만틴 유지용량 (1일 20mg)을 복용하는 알츠하이머병 환자에서 1일 1회 1정 복용으로 복용 편의성 증대

1.2. 기원 및 개발경위

- 에빅사정(10mg)과 에빅사액(10mg/mL)은 2002년 5월 15일 유럽연합의 보건당국(EMA)에서 허가되어 현재 영국, 프랑스, 독일, 덴마크, 스위스, 스페인 등 전 세계적으로 약 76개국에서 허가되어 시판 중이며, 미국 FDA에서는 2003년 10월 16일자로 허가되어 시판 중이며 국내는 한국룬드벡에서 2003년 9월 18일 수입품목 허가를 받아 현재 시판 중
- 알츠하이머병 환자의 경우 인지기능과 기억력이 저하되기 때문에 복약순응도가 약물의 효과 발현에 필수적이며, 약물의 복용 횟수가 감소되면 약물의 복약순응도를 증가시켜 궁극적으로 치료 효과 증대할 수 있으므로, 보다 간편한 새로운 용법·용법 용량의 개발 필요성이 존재
- 신청 품목은 2008년 5월 8일 유럽연합(EMA)에서 승인 되었으며, 현재 전세계 60여개국에서 20mg 1일 1회 용법으로 시판 중임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료
- 치매는 뇌기능이 손상되어 기억력, 언어 능력, 판단력, 사고력 등의 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

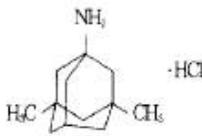
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 명칭: 메만틴염산염 (Memantine Hydrochloride)
- 일반명: 1-amino-3,5-dimethyl-adamantane hydrochloride
- 분자식: C₁₂H₂₁N·HCl (215.76 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타()) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE 백	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터(PP-Alu)	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 48개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(48개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제2항에 따라 면제

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제2항에 따라 면제

5.1. 약리작용시험 개요

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제2항에 따라 면제

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 주요 임상시험으로 검토한 IE-3501 및 IE-2101은 일본 허가사항 정보에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 자료임이 확인됨

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건 (1상 2건, 2상 1건, 3상 2건 (안전성 일차 목적 1건))
 - 1상 : IE1301, IE1602
 - 핵심 임상시험 : IE3501 (일본 3상)
 - 기타 임상시험 : IE2101 (일본 2상), 14603A (중국 3상, 유지용량 20mg 투여군에서 일차 목적으로 안전성 평가)

6.3. 생물약제학시험

- 신청 품목과 일본에서 실시한 임상시험(IE-2101, IE-3501)에서 사용한 임상시험용의약품의 제제 간 동등성을 생물학적동등성시험 및 비교용출시험을 통해 입증

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	IE1301	S U N Y7017(memantin	무작위, 비맹검,	건강한 남 성 18명	2기 교차 A군: 5mg 4정	2 기 교 차	PK: Cmax, AUCt의 평 균로그변환 치의 차이	Cmax: log (0.8536)-(0.9317) AUCt: log (0.9477)-(0.9957)

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		e HCl) 5mg과 10mg간 BE	교차 시험		B군: 10mg 2정 단회, 공복	단 회 투여, wash o u t 21일	에 대한 90% CI (log 0.8-1.25) 안전성: PE, Vital signs, 12-lead ECG, 실 험실 검사, AE	안전성: 사망과 SAE는 없었 음. 18명 중 2명에서 3건의 이상반응 발생. 경증이었 고 치료없이 회복됨
1상	IE1602	S U N Y7017(memantin e HCl) 10mg과 20mg 간 BE	무작위, 비맹검, 교차 시험	건강한 남 성 18명	2기 교차 A군: 10mg 2 정 B군: 20mg 1정 단회, 공복	2 기 교 차 단 회 투 여, wash o u t 21일	PK: Cmax, AUCt의 평 균로그변환 치의 차이 에 대한 90% CI (log 0.8-1.25) 안전성: ME, Vital signs, 12-lead ECG, 실 험실 검사, AE	Cmax: log (1.0175)-(1.0776) AUCt: log (0.9943)-(1.0741) 안전성: 사망과 SAE는 없었 음. 10mg 정제군 2명에서 2건, 20mg 정제군 6명에서 6건의 이상반응 발생 . 이 상약물반응은 없었음.

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

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

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심 임상시험으로 IE3501 (일본 3상), 기타 임상시험으로 IE2101 (일본 2상), 14603A (중국 3상, 유지용량 20mg 투여군에서 일차 목적으로 안전성 평가)를 검토
- IE3501와 IE2101 유효성 결과를 통합 분석한 두 건의 자료가 제출되었으며, CIBIC-plus-J 점수의 일관된 우호적

경향성이 확인됨

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
2상	IE-2101	다가관, 무작위, 이중맹검, 평행군	중등도에서 중증 알츠하이머형 치매환자 315명 (264명 완료)	-위약군 -저용량군: 1일 1회 10mg (초기 용량 적정 포함) -고용량군: 1일 1회 20mg (초기 용량 적정 포함)	4주 용량 적정 후 24주투여	-	<유효성> 일차 : ADCS ADL-J, SIB-J 이차: CIBIC plus-J, NPI, MMSE, FAST <안전성> 이상반응, 활력징후 등	24주, SIB-J 점수 변화는 용량 의존적이며 통계적으로 유의미한 효과 관찰됨 ADCS ADL-J은 통계적인 유의미한 효과를 나타내지 않았음
3상	14603a	다가관, 무작위, 이중맹검, 평행군	중등도에서 중증 알츠하이머형 치매환자 62명 (57명 완료)	-시험군: 1일 1회 10mg 2정(오전) -대조군: 1일 2회 10mg 1정씩 (오전, 오후)	12주	-	<일차-안전성> 시험중단, 이상반응, 활력징후, 체중 증 <이차-유효성> : ADCS-CGIC	시험군과 대조군 모두 안전하며 내약성이 양호함. 12주 ADCS-CGIC 점수는 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음
3상	IE3501	다가관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 평행군	중등도에서 중증 알츠하이머형 치매환자 482명 (370명 완료)	-위약군 -시험군: 1일 1회 20mg (초기 용량 적정 포함)	4주 용량 적정 후 24주투여	-	<유효성> 일차 : SIB-J, Modified CIBIC plus-J <안전성> 이상반응, 활력징후 등	24주, SIB-J 점수 변화는 통계적으로 유의미한 효과 관찰됨 CIBIC plus-J는 통계적인 유의미한 효과를 나타내지 않았음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- IE3501 임상에서 일차 유효성으로 평가된 SIB-J, Modified CIBIC-plus-J 두 평가변수 중 SIB-J는 통계적 유의성을 나타냄. Modified CIBIC-plus-J는 위약군과 비교하여 감소가 낮아지는 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었음. IE2101 임상에서 이차 유효성 평가 변수인 CIBIC-plus-J는 1일 1회 20mg 투여군에서 위약군 또는 10mg/일 투여군과 비교하여 통계적으로 유의하지 않지만 감소가 낮아지는 경향이 확인됨. 중국에서 수행된 14603A 연구에서 1일 1회 용법과 1일 2회 용법 비교 시 안전성 및 내약성은 유사한 수준이었음.

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 확증 임상시험에서 인지기능(SIB-J) 및 이와 관련된 전반적 기능 개선 (CIBIC-plus-J)에 관한 공동 일차 평가변수 중 SIB-J는 통계적으로 유의한 효과를 나타내었으며, CIBIC-plus-J에서는 위약군과 비교하여 감소가 낮아지는 경향을 나타냄. IE3501와 IE2101 유효성 결과를 통합 분석한 두 건의 자료에서 CIBIC-plus-J 점수는 일관된 우호적 경향성이 확인됨. 기 허가된 10mg 1일 2회 용법·용량과 새로운 20mg 1일 1회 용법·용량의 변경 수준, 메탄틴의 긴 반감기 높은 용해도 등 약물의 특성 등을 종합적으로 고려할 때, 치료적 확증 시험 (IE3501)에서 인지기능 평가 (SIB)에 대한 통계적 유의성이 확인되고, 전반적 기능 개선 (CIBIC-plus)에 대한 우호적인 경향성이 확인되어 신청 용법 용량은 인정 가능하다고 판단함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1일 1회 20mg 투여 용법의 안전성은 양호하며, 중국에서 수행된 14603A 연구 등에 근거할 때 1일 1회 용법과 1일 2회 용법의 안전성 및 내약성은 유사한 수준이었음

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청한 1일 1회 20mg 용법과, 예비사정 기 허가된 1일 2회 용법에 대한 임상적 근거를 고려하여 두 용법을

함께 병기함

	신청사항	시정사항	시정근거																
효능효과	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료	-																
용법용량	<p>치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에만 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유의성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.</p> <p>이 약은 20mg, 1일 1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 10mg, 1일 2회 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>1. 성인 용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.</p> <table border="1"> <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> <p>유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.</p> <p>2. 노인 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.</p> <p>3. 신장장애 환자 경증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청</p>	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.	<p>치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에만 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유의성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.</p> <p>이 약은 20mg, 1일 1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 10mg, 1일 2회 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>1. 성인 용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.</p> <table border="1"> <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> <p>유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.</p> <p>2. 노인 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.</p> <p>3. 신장장애 환자 경증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청</p>	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.	IE3501 임상시험
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.																		
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.																		

<p>소율: 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.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>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.</p>	<p>소율: 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.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>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.</p>
--	--

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 정제 (5, 10mg)/서방성 캡슐제 (7, 14, 21, 28mg), 영국 정제 (10, 20mg), 일본 정제 (5, 10, 20mg) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에빅사 제제 비교

제품명	에빅사정20mg(신청 품목)	에빅사정(2003.9.18)	에빅사액(2003.8.18)
주성분	메만틴염산염 20mg(메만틴으로서 16.62mg)	메만틴염산염 10mg(메만틴으로서 8.31mg)	100g 중 메만틴염산염(메만틴으로서 0.831g) 1.0g
효능 효과	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료	중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료
용법 용량	<p>치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에만 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유의성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.</p> <p>이 약은 20mg, 1일 1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 10mg, 1일 2회 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있</p>	<p>치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에만 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유의성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.</p> <p>이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p>	<p>치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에만 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유의성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다.</p> <p>이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>액제를 병 또는 펌프에서 입안으로 직접 붓거나 펌프하면 안되</p>

제품명	에빅사정20mg(신청 품목)	에빅사정(2003.9.18)	에빅사액(2003.8.18)								
	<p>다.</p> <p>1. 성인 용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.</p> <table border="1" data-bbox="343 779 651 1014"> <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> <p>유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg이다.</p> <p>2. 노인 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.</p> <p>3. 신장에 환자 경증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 30-49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가</p>	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.	<p>1. 성인 용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.</p> <p>첫째 주(1일~7일): 1일 5mg을 7일간 투여한다. 둘째 주(8일~14일): 1일 10mg(5mg씩 1일 2회)을 7일간 투여한다. 셋째 주(15일~21일): 1일 15mg(아침에 10mg, 저녁에 5mg)을 7일간 투여한다. 넷째 주부터: 1일 20mg (10mg씩 1일 2회)을 투여한다. 유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg(10mg씩 1일 2회)이다.</p> <p>2. 노인 : 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg(10mg씩 1일 2회)이다.</p> <p>3. 신장에 환자 : 경증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 30-50 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가</p>	<p>며, 반드시 동봉된 펌프를 사용하여 손가락 또는 물컵에 뽑아내어 복용해야 한다. 펌프의 1회 펌프량은 0.5mL(0.5g)이며, 메만틴염산염 5mg (메만틴으로서 4.16mg)에 해당한다.</p> <p>1. 성인 용량증가: 1일 최대용량은 20mg (액제 2mL: 10mg(2회 펌프)씩 1일 2회)이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg(액제 0.5mL: 1회 펌프)씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다. 첫째 주(1일~7일): 1일 액제 0.5mL(5mg)을 7일간 투여한다. 둘째 주(8일~14일): 1일 액제 1mL(5mg씩 1일 2회)을 7일간 투여한다. 셋째 주(15일~21일): 1일 액제 1.5mL(아침에 10mg, 저녁에 5mg)을 7일간 투여한다. 넷째 주부터: 1일 액제 2mL(10mg씩 1일 2회)을 투여한다. 유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg(액제 2mL: 10mg씩 1일 2회)이다.</p> <p>2. 노인 : 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg (액제 2mL: 10mg씩 1일 2회)이다.</p> <p>3. 신장에 환자 : 경증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 30-50 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg (액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에</p>
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.										

제품명	에빅사정20mg(신청 품목)	에빅사정(2003.9.18)	에빅사액(2003.8.18)
	<p>방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>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.</p>	<p>방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-30 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>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.</p>	<p>내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg (액제 2mL: 10mg씩 1일 2회)까지 증량할 수 있다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-30 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg (액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 한다.</p> <p>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.</p>