

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.27.	접수번호	20160329038, 20160329271
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	환인제약(주)		
제품명	환인메만틴오디정 10밀리그램(메만틴염산염) 환인메만틴오디정 5밀리그램(메만틴염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	메만틴염산염		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	[10밀리그램] 이 약 1정 (140밀리그램) 중 메만틴염산염(10mg) [5밀리그램] 이 약 1정 (100밀리그램) 중 메만틴염산염(5mg)		
신청 사항	효능효과	중증도에서 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 경우에 한해 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. 이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>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</p>	

		<p>투여한다. 넷째 주부터: 1일 20mg (10mg씩 1일 2회)을 투여한다.</p> <p>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. 신장애 환자 : 경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30-50 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 5-30 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>
최종 허가 사항	허가일자	2017. 08. 14.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		붙임 참조

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	임숙, 이윤숙, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 김미조, 장정운 (기시) 이희진, 박재현, 장정운
GMP* 평가부서		GMP 담당자	

* 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

중증도에서 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 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

이 약은 구강봉해정으로 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 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.

2. 노인 :

임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg(10mg씩 1일 2회)이다.

3. 신장애 환자 :

경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30-50 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 5-30 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)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간질 환자, 과거 경련 경험자, 간질에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자
- 2) 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 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 병용투여하지 않는다.
- 3) 뇨 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변

경, 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.

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.

이 약 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 $< 1/100$), 드뭇($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드뭇($< 1/10,000$), 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 드뭇	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	혼합 알려지지 않음	간기능검사 수치 상승 간염
전신장애 및 투여부위 상태	혼합 혼하지 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 이 약의 치료 시 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 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 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide)의 배설을 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 이익성이 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, 활성탄 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.

○ 저장방법 및 사용기간

(10밀리그램) 기밀용기, 실온(1~30℃이하)보관, 제조일로부터 24개월

(5밀리그램) 기밀용기, 실온(1~30℃이하)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.27.				
보완요청 일자		2017.03.20.	2017.03.20.		
보완접수 일자		2017.07.21.	2017.07.21.		
최종처리 일자	2017.08.14.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

<10mg 오디정>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제2제8호 및 [별표1] II. 5. 새로운 용법·용량 의약품 및 7. 새로운 제형(동일투여경로)

제출자료	자료번호																				비고															
	구분	2								3				4					5			6		7	8											
		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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
5.제출범위	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○
7.제출범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	x	x	x	x	△	△	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

주9. 다. 경구용 고형제제에서 구강붕해정(또는 구강붕해필름)으로 제형변경을 하는 경우에는 구강흡수에 관한 자료, 용법용량 설정 근거자료가 포함된 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료. 다만, 「의약품 분류기준에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따른 일반의약품에 해당하는 품목으로서 성분의 종류·함량이 「의약품 표준제조기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 경우나 구강에서 흡수되지 않음이 입증된 경우에는 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료를 제출하지 아니할 수 있다.

주11. 경구용 고형제제에서 구강붕해정(또는 구강붕해필름)으로 제형변경을 하는 경우로서 경구용 고형제제에서 점막자극이 예상되는 경우 국소독성시험자료를 제출한다.

<5mg 오디정>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제2제8호 및 [별표1] II. 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

제출자료	자료번호																				비고														
	구분	2								3				4					5			6		7	8										
		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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나				
3.제출범위	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	*	x	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	○	x	○	○

주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가 받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 (중략), 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품 동등성시험 기준」(식약처고시)에 따른 비교용출시험자료 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 '생물학적 동등성시험 기준'에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음할 수 있다. (이하 생략)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 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
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
5. 약리작용에 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 경구용 고형제에서 구강붕해정으로 치매 환자의 연하 곤란 등을 고려하여 개발하고자 하는 품목임
- 10mg제제는 생물학적 동등성시험자료를, 5mg은 10mg과의 함량고저(비교용출시험자료)를 통해 허가 받고자 함
- 제출된 생물학적 동등성시험자료는 일반정제와 구강붕해정과의 동등성은 입증하였으나, 구강붕해정 투여군에서 7명이 5분에 약물이 검출되어 구강흡수 여부에 대한 추가 설명자료를 제출하여 검토함
- 또한, 용법·용량은 생동성시험에서 물 없이 복용하여 이에 맞게 시정함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 환인메만틴오디정 10밀리그램, 환인메만틴오디정 5밀리그램
- 약리작용에 따른 분류 : 기타의 중추신경용약(119)
- 약리작용기전 : NMDA 수용체 길항작용으로 칼슘의 세포 내 유입차단을 통해 뇌신경세포의 파괴 막음
- 신청 효능효과 및 용법용량 : 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료(권장되는 유지용량 : 1일 1회 2정)
- 당해 의약품의 간단한 특징: 한국룬드벡의 에빅사정10mg을 대조약으로 하는 신규 제형(일반 코팅정→구강붕해정) 의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 연구는 한국룬드벡의 에빅사정10mg을 대조약으로 하는 신규 제형(일반 코팅정→구강붕해정) 의약품인 환인메만틴오디정10밀리그램 개발에 관한 것임.
- 에빅사정10mg의 주성분인 메만틴염산염(memantine HCl)은 NMDA 수용체의 중앙에 위치한 칼슘 이동 통로에서 친화력이 낮은 길항제로 작용해 칼슘의 세포 내 유입을 차단함으로써 뇌신경세포의 파괴를 막는 역할을 함. 또한 기억이나 학습과 같이 생리적으로 필요할 때는 탈분극이 정상적으로 발생하게 하여 생리적 신경 신호를 안정시켜 주며 신경세포의 기능을 정상화 시킴으로써 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료제로 사용됨.
- 환인메만틴오디정10밀리그램은 대조약과 동등 수준 이상의 품질을 갖는 것은 물론, 구강붕해정으로의 제형 변경을 통해 환자 복용 순응도 및 투약 용이성이 향상된 제품임.
- 오디정5밀리그램은 환인메만틴오디정10밀리그램을 대조약으로 하며 해당 약물의 용법/용량을 반영하여 개발함

1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 기준 및 시험방법/안정성시험자료: 이희진 연구사 검토
- 생물학적 동등성시험자료(10mg 오디정): 약효동등성과 검토(적합, 약효동등성과-390호, 2017.2.16)
- 비교용출시험자료(5mg 오디정): 약효동등성과 검토(적합, 약효동등성과-392호, 2017.2.17)

※ 비고 : 신청품목의 기준 및 시험방법(별첨 규격 포함)이 검토 중이므로, 동 생물학적시험결과보고서 내 원료시험성적서 및 품질관리시험성적서 상의 규격과 상호 동일여부에 대한 확인이 필요함을 알려드리니 업무에 참조하시기 바랍니다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 메만틴염산염

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 메만틴염산염 : 'USP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <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> </p>
<p> 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

<10mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

<5mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

4. 독성에 관한 자료

4.1. 국소독성시험

- 대조약인 에빅사정을 포함하여 메만틴염산염 정제, 액제의 사용상의 주의사항 및 국내외 문헌자료에서 구강점막 자극 독성에 대하여 보고된 주의사항이 없으며, 메만틴염산염 구강붕해정 제제인 MemaRY OD정이 일본의약품집에 수재되어 있어 메만틴염산염 성분의 구강붕해정이 일본에서 시판중임이 확인되는 바, 메만틴염산염 구강 점막 자극이 예상되지 않음
- 환인메만틴오디정10밀리그램을 시험약으로 에빅사정을 대조약으로 한 생물학적동등성 시험에서 시험용 의약품의

투약 후 각 시험대상자들에게 구강점막 자극 또는 불편감에 대하여 자발적 보고를 독려하였으며, 이상반응 수집과정에서 이학적 검진(문진)을 통해 확인한 결과 구강 내 점막 자극 또는 불편감을 호소한 시험대상자는 없었음.

- 위 내용과 같이 국내 허가된 메만틴염산염 정제, 액제 사용상의 주의사항 및 환인메만틴오디정10밀리그램의 생물학적동등성시험 결과에 근거할 때 메만틴염산염 성분의 구강 점막자극이 예상되지 않았으며, 일본의약품집 2016에 수재되어 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 독성에 관한 자료가 면제가능하므로 환인메만틴오디정5밀리그램의 국소독성시험은 생략함

<검토의견>

- 메만틴염산염의 국소독성시험(점막자극)은 원개발사에서는 국소내성시험, 피부자극시험만 실시되어 직접적인 점막자극은 확인할 수 없었음.
- 현재 국내의 허가사항에서는 구강 점막 자극과 관련된 이상반응은 없으며, 미국에서 '04.01.~'12.03. 기간 동안 구강점막 질환으로 보고된 이상반응은 3건으로 해당 성분 이상반응인 2,900건 대비 0.1034% 정도임
- 또한, 구강 점막에 노출될 액제의 허가가 있으며, 일본의약품집에 OD정이 수재되어 사용 경험이 있으므로 구강 점막자극은 예상되지 않을 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 제6호(임상시험성적에 관한 자료)의 자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 생물학적동등성시험자료

- 생물학적동등성시험 방법 및 결과(약효동등성과 검토, 적합)

<시험방법>	
- 시험제목	환인제약(주) “환인메만틴오디정 10밀리그램”(Memantine hydrochloride, 10mg)의 생물학적동등성시험 (DDS16-038BE(Protocol_03))
- 시험책임자 및 실시기관	(의료기관) 강승현 / 에이치플러스양지병원, 임상연구센터 부장 (분석기관) 정선경, (주)바이오코아, 책임연구원
- 시험기간	2016.07 ~ 2016.12.
- 시험대상자 수	30명(군당 15명) 참여하여 26명 완료(11x15) (탈락자 : B05(대체), A04, A07, A14, A15)
- 시험약/대조약	(시험약) 환인메만틴오디정10밀리그램, 환인제약(주) (대조약) 에빅사정(메만틴염산염 10mg), 한국룬드백(주)
- 투여방법	공복시 1정씩 경구 투여(2x2) (시험약) 투약 직전 실온상태의 물 20mL로 입안을 헹구고 삼킨 후, 1정을 혀위에 올려놓고 입을 다문 후 타액을 침습시켜 녹임. 완전히 녹은 것을 확인한 후 삼킴. 물을 따로 마시지 않음 (대조약) 1정을 물 150mL와 함께 경구투여

- 채혈시간	투약전, 투약후 5분, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 72, 144, 216시간 (총 15 회)					
<시험결과>						
평가 파라메타	AUCt (ng · hr/mL)			Cmax (ng/mL)		
평균치(n=26)	대조약	기하	965.1 (837.8~1,111.8)	대조약	기하	14.00 (11.54~16.99)
		산술	978.0 ± 136.7		산술	14.46 ± 2.80
	시험약	기하	983.3 (853.4~1,133.0)	시험약	기하	13.88 (11.76~16.39)
		산술	996.8 ± 142.4		산술	14.22 ± 2.41
90% 신뢰구간 (0.8 ≤ δ ≤ 1.25)	0.9951 ≤ δ ≤ 1.0432			0.9492 ≤ δ ≤ 1.036		
Tmax (hr)	대조약 3.58 ± 2.25,			시험약 4.08 ± 1.49		
반감기 (hr)	대조약 51.97 ± 7.31,			시험약 54.37 ± 10.89		

• 구강내 흡수 여부

- 시험약 7명(총 26명)에서 투약 후 5분에 LLOQ(50pg/mL)보다 높은 약물농도 검출

- (회사측 검토내용) 시험약에서 7명이 5분에 약물이 검출되었으나 흡수속도에 대한 참고 파라미터인 시험약과 대조약의 Tmax와 흡수속도상수(Ka)에 유의적인 차이가 없으므로 약동학적 영향을 미치지 않음.

<검토의견> 흡수속도상수(Ka)를 산출한 분석방법(가정 모델 등)에 대한 구체적인 자료와 5분 이내 약물이 검출된 시험대상자 7명의 구강점막 흡수 여부에 대한 추가 설명자료를 보완하여 검토함

6.2. 비교용출시험자료(약효동등성과 검토, 적합)

• 생동성시험을 실시한 고함량제제와 구성성분의 함량비가 유사함을 근거로 신청

- 변경수준: C수준 (원료약품 및 그 분량 C, 제조방법 B수준)

- 시험방법: (대조약) 환인제약(주), 환인메만틴오디정10mg

(시험약) 환인제약(주), 환인메만틴오디정5mg

(용출시험법) 제2법(패들법), 50rpm, pH1.2, 4.0, 6.8, 물 900mL, 37±0.5℃

- 시험결과: (평균용출률) 4가지 용매 모두 동등 (기준: 대조약 5분 이내 85% 이상)

(개별용출률) 4가지 용매 모두 동등 (기준: 시험약의 평균용출률 ±15% 초과 12개 중 1개 이하로 ±25% 범위 넘는 것 없음)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• (일본) Mamary OD Tablets 5, 10, 20mg, Daiichisankyo

• (포르투갈) Memantina Alvogen 5, 10, 15, 20 mg comprimidos orodispersíveis, Alvogen IPCo S.àr.l.

Zemertinex 5, 10, 15, 20 mg comprimidos orodispersíveis, PharmaSwiss Česká republika, s.r.o.

국가	일본	포르투갈
----	----	------

제품명	Memary OD정	1) Memantina Alvogen Orodispersible tablets 2) Zemertinex
회사	DAIICHI SANKYO	1) Alvogen IPCo, S.ár.l. 2) PharmaSwiss Česká republika, s.r.o.
허가일	2014.05.	1) 2014.05.22 2) 2014.05.30
효능 효과	중등도 및 중증의 알츠하이머형 치매의 치매증상의 진행 억제	중등도 -중증 알츠하이머의 치료
용법 용량	보통 성인은 메만틴염산염으로서 1일 1회 5mg에서 시작하여 1주일에 5mg 씩 증량하여 유지량으로 1일 1회 20mg 경구투여한다. 1일 1회 5mg에서의 점증 투여는 부작용의 발현을 억제하는 목적이기 때문에 유지량까지 증량한다. OD정은 구강 내에서 신속하게 붕해되지만 구강점막에서 흡수하여 효과발현을 기대하는 약이 아니므로 <u>붕해 후 타액 또는 물로 삼킨다.</u> OD정은 구강점막에 흡수되지 않는다.	1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다. 첫째 주: 5mg/day을 7일간 투여한다. 둘째 주: 10mg/day을 7일간 투여한다. 셋째 주: 15mg/day을 7일간 투여한다. 넷째 주부터: 1일 20mg을 투여한다.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에빅사정, 한국룬드백(주)(‘03.09.18 허가)과의 비교표 제출
 - 신청 품목은 용법·용량에 ‘이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용한다.’을 추가함 ☞ 생동성시험에서는 물을 복용하지 않아 ‘물과 함께 복용한다는 삭제 필요함’(투여 전 원활한 복용을 위해 입을 적시는 정도의 20mL는 투여됨)