

에빅사정(메만틴염산염), 에빅사액(메만틴염산염) 제품의 허가사항이 2022.5.2일자로 아래와 같이, 변경되었습니다.  
 변경된 제품설명서는 해당 페이지에서 확인하실 수 있습니다.

<에빅사정(메만틴염산염)>

: 성상, 용법·용량(1일1회용법 추가), 저장방법, 사용상의 주의사항 변경

항목	변경 전	변경 후								
성상	연한 노랑에서 노란색의 타원형 필름코팅정	<a href="#">양쪽 면에 분할선이 있고, 한쪽 면에는 M이, 다른 쪽 면에는 1, 0 이 새겨진</a> 연한 노랑에서 노란색의 타원형 필름코팅정제								
용법·용량	<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 유익성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다. 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.                      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>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. <a href="#">이 약은 1일1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일2회 용법으로 투여할 수 있다.</a> 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 7일간 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>	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 7일간 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 7일간 투여한다.									

	<p>3. 신장애 환자 :</p> <p>경미한 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.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-30 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>-후략-</p>	<p>3. 신장애 환자</p> <p>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.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.</p> <p>-후략-</p>
<p>저장방법 및 저장(유효)기간</p>	<p>밀폐용기, 실온(1-30°C)보관</p>	<p>기밀용기, 실온(1-30°C)보관</p>
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중이 투여할 것</p> <p>1) 간질 환자, 과거 경련 경험자, 간질에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자</p> <p>-후략-</p> <p style="text-align: center;">&lt;10. 기타&gt; 항목 추가</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중이 투여할 것</p> <p>1) 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자</p> <p>-중략-</p> <p>10. 기타</p> <p>1) 약력학적 특성</p> <p>약물치료군: 기타 치매치료제, ATC code: N06DX01.</p> <p>NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에서 글루타메이트성 (glutamergic) 신경전달의 기능장애가 신경퇴행성 치매의 증상 발현 및 질병 진행에 관여한다는 증거가 증가하고 있다.</p> <p>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.</p> <p>임상 시험</p> <p>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>

		<p>p=0.025; Alzheimer’s disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): p=0.003; severe impairment battery (SIB): p=0.002).</p> <p>경도에서 중등도의 알츠하이머병(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 10-22) 치료에 대한 메만틴 단일요법 중요 임상연구에는 총 403 명의 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.</p> <p>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→0.0001), 메만틴은 위약 대비 통계적으로 유의하게 증상 악화 예방 효과를 나타냈다.</p> <p>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 메만틴 염산염 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 차이</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>는 0.11이며, 유의한 차이가 나타나지 않았다 (분석 대상: 367 명, p = 0.3189, Mantel 검정).</p> <p>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 명), 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가, 알츠하이머형 치매 각 1.4 % (3/221 명)였다.</p> <p>2) 약동학적 특성</p> <p>흡수 (Absorption)  메만틴은 약 100%의 절대 생체이용률을 보인다. Tmax는 3 - 8시간이다. 음식이 메만틴 흡수에 영향을 미친다는 징후는 발견되지 않았다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>14C-메만틴 경구투여 연구에서 평균 84%의 용량이 20일 이내에 회복되었으며 99% 이상이 신장으로 배설되었다.</p> <p>배설 (Elimination)  메만틴은 단일지수 방식으로 소실되며 말단 배설 반감기(t½)는 60-100시간이다. 정상적인 신장기능을 가진 지원자에서 총 청소율 (Cl<sub>tot</sub>)은 170 ml/min/1.73m<sup>2</sup>이며, 전체 신장 청소율의 일부는 세뇨관 분비에 의해 이루어진다.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>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.</p> <p>선형성 (Linearity)  지원자를 대상으로 한 연구에서 10~40mg의 용량범위에서 선형 약동학이 입증되었다.</p> <p>약동학/약력학 관계  메만틴 1일 20mg 용량에서 뇌척수액(CSF) 수치는 인간 전두엽 피질에서 0.5 <math>\mu\text{mol}</math>인 메만틴의 <math>k_i</math>값(<math>k_i</math>=억제상수)과 일치한다.</p> <p>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 과사를 유발했다. 운동실조 및 다른 비임상 징후가 공포화 및 과사보다 먼저 나타났다. 설치류 또는 비설치류에 대한 장기간 시험에서는 영향이 관찰되지 않았기 때문에 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 않</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		았다. 랫드에서 태아 성장 감소가 노출 수준에서 관찰되었으며, 이는 사람에서의 노출과 동일하거나 약간 높은 수준이었다.
--	--	--------------------------------------------------------------------

<에빅사액(메만틴염산염)>

용법·용량(1일1회용법 추가), 사용상의 주의사항 변경

항목	변경 전	변경 후(안)								
<p style="text-align: center;"><b>용법·용량</b></p>	<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. 액제를 병 또는 펌프에서 입안으로 직접 붓거나 펌프하면 안되며, 반드시 동봉된 펌프를 사용하여 손가락 또는 물컵에 뽑아내어 복용해야 한다.</p> <p>1. 성인                      용량증가: 1일 최대용량은 20mg(액제2mL: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.                      다음과 같이 주당 5mg씩 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>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. <u>이 약은 1일1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일2회 용법으로 투여할 수 있다.</u> 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다. 액제를 병 또는 펌프에서 입안으로 직접 붓거나 펌프하면 안되며, 반드시 동봉된 펌프를 사용하여 손가락 또는 물컵에 뽑아내어 복용해야 한다</p> <p>1. 성인                      용량증가: 1일 최대용량은 20mg(액제 2mL:20mg(4회 펌프))이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg(액제 0.5mL: 1회 펌프)씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.</p> <table border="1" data-bbox="1243 922 1899 1070"> <tr> <td>첫째 주(1일-7일)</td> <td>1일 액제 0.5mL(5mg)을 7일간 투여한다.</td> </tr> <tr> <td>둘째 주(8일-14일)</td> <td>1일 액제 1mL(10mg)을 7일간 투여한다.</td> </tr> <tr> <td>셋째 주(15일-21일)</td> <td>1일 액제 1.5mL(15mg)을 7일간 투여한다.</td> </tr> <tr> <td>넷째 주부터</td> <td>1일 액제 2mL(20mg)을 7일간 투여한다.</td> </tr> </table> <p>유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg(액제 2mL:20mg)이다.</p> <p>2. 노인                      임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg(액제 2mL:20mg)이다.</p>	첫째 주(1일-7일)	1일 액제 0.5mL(5mg)을 7일간 투여한다.	둘째 주(8일-14일)	1일 액제 1mL(10mg)을 7일간 투여한다.	셋째 주(15일-21일)	1일 액제 1.5mL(15mg)을 7일간 투여한다.	넷째 주부터	1일 액제 2mL(20mg)을 7일간 투여한다.
	첫째 주(1일-7일)	1일 액제 0.5mL(5mg)을 7일간 투여한다.								
둘째 주(8일-14일)	1일 액제 1mL(10mg)을 7일간 투여한다.									
셋째 주(15일-21일)	1일 액제 1.5mL(15mg)을 7일간 투여한다.									
넷째 주부터	1일 액제 2mL(20mg)을 7일간 투여한다.									

	<p>3. 신장에 환자 :</p> <p>경미한 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등증의 장애 환자 (크레아티닌 청소율 30-50 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg(액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg(액제 2mL: 10mg씩 1일 2회)까지 증량할 수 있다.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-30 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg(액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 한다.</p> <p>-후략-</p>	<p>3. 신장애 환자</p> <p>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 10mg(액제 1mL:10mg)으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg(액제 2mL:20mg)까지 증량할 수 있다.</p> <p>중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg(액제 1mL:10mg)으로 감량해야 한다.</p> <p>-후략-</p>
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중이 투여할 것</p> <p>1) 간질 환자, 과거 경련 경험자, 간질에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자</p> <p>-후략-</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중이 투여할 것</p> <p>1) 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자</p> <p>-중략-</p>
	<p style="text-align: center; color: red;">&lt;11. 기타&gt; 항목 추가</p>	<p>11. 기타</p> <p>1) 약력학적 특성</p> <p>약물치료군: 기타 치매치료제, ATC code: N06DX01.</p> <p>NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에서 글루타메이트성 (glutamergic) 신경전달의 기능장애가 신경퇴행성 치매의 증상 발현 및 질병 진행에 관여한다는 증거가 증가하고 있다.</p> <p>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.</p> <p>임상 시험</p> <p>중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자(투여 전 베이스라인 간이정 신상태검사(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</p>



		<p>living (ADCS-ADLsev): p=0.003; severe impairment battery (SIB): p=0.002).</p> <p>경도에서 중증도의 알츠하이머병(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 10-22) 치료에 대한 메만틴 단일요법 중요 임상연구에는 총 403 명의 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 중증도의 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.</p> <p>총 6건의 3상, 위약-대조, 6개월 임상연구(단일요법 연구와 안정 용량의 아세틸콜린 분해 효소 억제제(acetylcholinesterase inhibitors) 병용투여 연구 포함)에 포함된 중증도에서 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→0.0001), 메만틴은 위약 대비 통계적으로 유의하게 증상 악화 예방 효과를 나타냈다.</p> <p>일본에서 수행된 중증도에서 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 메만틴 염산염 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 차이</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>는 0.11이며, 유의한 차이가 나타나지 않았다 (분석 대상: 367 명, <math>p = 0.3189</math>, Mantel 검정).</p> <p>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 명), 혈중 크레아틴포스포키나제 증가, 알츠하이머형 치매 각 1.4 % (3/221 명)였다.</p> <p>2) 약동학적 특성</p> <p>흡수 (Absorption)</p> <p>메만틴은 약 100%의 절대 생체이용률을 보인다. <math>T_{max}</math>는 3 - 8시간이다. 음식이 메만틴 흡수에 영향을 미친다는 징후는 발견되지 않았다.</p> <p>분포 (Distribution)</p> <p>메만틴 1일 20mg 용량을 투여시 70~150 ng/ml (0.5~1 <math>\mu</math>mol) 범위의 항정상태(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.</p> <p>대사 (Biotransformation)</p> <p>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.</p> <p>14C-메만틴 경구투여 연구에서 평균 84%의 용량이 20일 이내에 회복되었으며 99% 이상이 신장으로 배설되었다.</p> <p>배설 (Elimination)</p> <p>메만틴은 단일지수 방식으로 소실되며 말단 배설 반감기(<math>t_{1/2}</math>)는 60-100시간이다. 정상적인 신장기능을 가진 지원자에서 총 청소율 (<math>Cl_{tot}</math>)은 170 ml/min/1.73m<sup>2</sup>이며, 전체 신장 청소율의 일부는 세뇨관 분비에 의해 이루어진다.</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>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.</p> <p>선형성 (Linearity)  지원자를 대상으로 한 연구에서 10~40mg의 용량범위에서 선형 약동학이 입증되었다.</p> <p>약동학/약력학 관계  메만틴 1일 20mg 용량에서 뇌척수액(CSF) 수치는 인간 전두엽 피질에서 0.5 <math>\mu\text{mol}</math>인 메만틴의 <math>k_i</math>값(<math>k_i</math>=억제상수)과 일치한다.</p> <p>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 과사를 유발했다. 운동실조 및 다른 비임상 징후가 공포화 및 과사보다 먼저 나타났다. 설치류 또는 비설치류에 대한 장기간 시험에서는 영향이 관찰되지 않았기 때문에 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 않</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		았다. 랫드에서 태아 성장 감소가 노출 수준에서 관찰되었으며, 이는 사람에서의 노출과 동일하거나 약간 높은 수준이었다.
--	--	--------------------------------------------------------------------