의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.04.12.	접수번호	20210083310
신청구분		자료제출의약품 - 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 4. 새로운 투여경로, 5. 새로운 용법·용량		
신 청 인 (회사명)		아이큐어(주)		
제 품 명		도네시브패취87.5밀리그램(도네페질)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		도네페질(DMF 등록번호 : 20150618-158-I-428-25(4))		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1매(344.953밀리그램) 중 도네페질 87.500밀리그램		
신청 사항	효능효과	붙임 참조		
	용법용량	붙임 참조		
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.05.		
	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 사전상담과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 우나리 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (임상 통계) 정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장 (기시) 허민회 심사관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사관, 김명미 사무관, 오정원 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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

알츠하이머형 치매증상의 치료

○ 용법·용량

이 약 1매 (87.5mg/25cm^2)를 1주 2회 (3일과 4일 간격을 교대로) 취침 전 등에 부착하여 투여를 시작하며, 4-6주간은 1매 (87.5mg/25cm^2)를 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 이상반응에 대한 주의 깊은 모니터링과 임상적 반응을 평가한 후 1매 (175mg/50cm^2) 1주 2회 투여로 증량할 수 있다.

경구용 약물에서의 전환

○ 도네페질 경구용 약물을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 패취로 전환하는 첫날은 경구용 약물과 패취를 같이 사용하도록 한다.

- 1일 5mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매 (87.5mg/25cm^2)
- 1일 10mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매 (175mg/50cm^2)

○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1회 1매 (87.5mg/25cm^2)를 넘지 않아야 한다.

투여방법

이 약은 1주 2회 3일과 4일 간격을 교대로 하여 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 편평한 부위의 털이 없으며 깨끗하고 건조한 부위에 부착한다.

이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다.

- 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다.
- 부착된 패취는 3일과 4일 간격을 교대로 하여 새롭게 교체되어야 한다. 순응도를 높이기 위해 특정 요일을 지정하여 투여할 것이 권장된다 (예. 매주 화요일, 금요

일). 1회에 1매의 패취만 적용한다.

- 패취를 부착하기 전에 부착할 등 부분의 피부 상태가 양호한지 확인한다. 패취를 상처, 홍반, 자극, 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다.
- 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 10초간 눌러준다.
- 교체시기 전에 패취가 떨어진 경우, 새로운 패치를 붙여야 하며 이후 정해진 교체시기에 교체해야 한다.
- 패취를 잘라 사용하지 않는다.
- 야외에서는 패취를 붙인 부위를 옷 등으로 가려 자외선에 노출되지 않도록 하는 것이 권장된다.
- 패취를 같은 부위에 연속적으로 부착하지 않도록 하며, 등의 편평한 부위를 6 등분하여 3주 간격으로 돌아가면서 부착하도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 :

1) 도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 :

1) 동부전증후군, 심방내 및 방실접합부전도장애 등 심장질환 환자(미주신경자극작용으로 인해 서맥을 일으키고 부정맥이 발생할 가능성이 있다.)
2) 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자 또는 소화성궤양의 병력 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다.)
3) 천식 및 폐쇄폐질환 병력 환자(기관지평활근의 수축 및 기관지점액 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)
4) 추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(선조체의 콜린계신경의 항진으로 증상을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다.)
5) 이 약 패취제 과민반응 과거력이 있는 환자 (이 약 패취제 투여 시 알레르기성 접촉성 피부염 등 국소반응이 발행할 수 있으므로 과거력 확인 후, 과거력이 있는 경우에는 경구투여가 불가능한 경우 등 편익이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하되 충분한 복약지도가 필요하다.)

3. 이상반응 :

경증 및 중등증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 24주 동안 수행된 무작위 배정, 활

성 대조 3상 임상시험에서 총 393명(시험군 195명, 활성대조군 198명)의 환자가 이약(시험군) 또는 도네페질정제(활성대조군)를 투여받았다. 이 약 투여군에서 5% 이상 발생한 약물이상반응(ADR)은 가려움증 (24.10%), 발적 (11.79%) 및 홍반 (8.21%)의 국소이상반응으로 대조군 투여군과 비교시 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 다음 표는 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(195명)의 1% 이상에서 보고되는 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다. [매우 흔하게 : ≥10% (≥1/10), 흔하게 : ≥1% 이고 <10% (≥1/100 이고 <1/10)]

피부 및 피하 조직 장애	
매우 흔하게	소양증, 발진
흔하게	홍반, 접촉 피부염, 습진, 피부염, 피부 자극, 피부 병변
위장관 장애	
흔하게	구토, 오심, 설사, 복부불편감, 변비, 소화불량, 복부팽창, 복통
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 두통
정신 장애	
흔하게	불면, 자극 과민성, 신경정신병적 증상
대사 및 영양 장애	
흔하게	식욕감소, 고지혈증, 저칼륨혈증, 통풍
감염 및 기생충 감염	
흔하게	요로감염, 대상포진, 상기도 감염
전신장애 및 투여부위 상태	
흔하게	피로, 적용부위 소양증, 적용부위 자극, 무력증, 흉통, 인플루엔자 유사 질병, 적용부위 홍반
손상, 중독 및 시술 합병증	
근골격 및 결합 조직 장애	
흔하게	근육 연축, 경부 통증, 사지 통증
임상 검사	
흔하게	아스파르트산 아미노전이효소 증가
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
흔하게	기침, 콧물
신장 및 요로 장애	
흔하게	빈뇨, 요실금, 혈뇨
심장 장애	
흔하게	두근거림
눈 장애	
흔하게	안 충혈
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	
혈관 장애	
흔하게	고혈압

4. 일반적 주의 :

1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애(예: 나이와 연관된 인지기능 저

하)에 대한 도네페질 제제의 사용은 승인되지 않았다. 알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야만 한다. 진단은 인정된 지침(예: DSM-IV, ICD 10)에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 치료는 환자 생존에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야 한다. 치료 효과의 증거가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.

(1) 심혈관계: 도네페질은 콜린에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가져와 서맥을 일으키고 심장차단(동방결절차단 또는 방실차단), QT 구간의 연장과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히, 심장질환(예, 심근경색, 심장근육병증, 심장판막질환, 동부전증후군 또는 심실상부심전도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실 접합부 전도장애)과 전해질 이상(예: 저칼륨혈증)을 가진 환자는 심각한 부정맥으로 진행될 수 있어 도네페질 제제 사용시 특별히 주의해야 한다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 도네페질 정제의 사용으로 실신과 발작이 보고된 바 있다.

(2) 소화기계: 콜린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화궤양 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진통제를 투약 받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 도네페질 정제의 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.

(3) 비뇨기계: 도네페질 정제의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 콜린유사작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.

(4) 정신신경계: 콜린유사작용으로 선조체에 콜린성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로장애증상(파킨슨병이나 파킨슨증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있지만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것일 수도 있다.

(5) 호흡기계: 콜린유사작용으로 기관지 평활근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시킴으로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.

(6) 간기능 장애: 10명의 안정적 알코올성 간경화 환자 연구에서 도네페질 정제의

청소율은 성별 및 연령을 감안한 10명의 건강한 대상자에 비해 20%가 감소하였다.

(7) 근골격계 및 결합조직 : 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다. 횡문근융해증으로 인한 신기능장애가 나타나는지에 대한 주의를 요한다.

2) 도네페질은 운전능력과 기계사용능력에 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 치매로 인해 운전능력이나 기계사용능력이 떨어질 수 있다. 특히 이 약 투여를 시작하거나 용량을 증량할 때 피로, 어지러움, 근육 경련이 일어날 수 있다. 의사는 주기적으로 이 약을 사용하는 환자의 운전능력이나 복잡한 기계사용 능력을 확인해야 한다.

3) 혈관성 치매 임상시험에서의 사망률:

NINDS-AIREN 분류에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 3가지의 6개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AIREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자를 진단하고 알츠하이머 치매 환자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 2/198(1.0%), 도네페질 정제 10 mg군에서의 사망률은 5/206(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/199(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 도네페질 정제 10 mg군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 11/648(1.7%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사망률은 도네페질 정제 투약군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수치상으로 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서의 주요 사망 원인은 혈관성 질환을 가진 노령 인구에서 나타날 수 있는 여러 혈관성 원인에 기인하였다. 모든 중대한 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 발생률에 있어 차이를 보이지 않았다.

알츠하이머 임상 전체 시험군(n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 임상 시험군(총 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.

4) 마취시 : 콜린에스터라제 억제제인 도네페질은 마취 중 석시닐콜린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 경향이 있다.

5) 이전에 도네페질을 투여한 적이 없으며 이 약 패취제 87.5mg/25cm2로 도네페질을 처음 투여하는 환자는 피부반응 및 위장관 장애 등 이상반응을 주의깊게 모니터링하여 패취제 지속 투여 여부 및 증량 가능 여부를 결정하여야 한다. 3상

임상시험 결과, 이 약(패취제)으로 도네페질을 처음 투여받은 환자 50명 중 16명(32%)이 중도탈락하였으며 이 중 10명은 이상반응 발현으로 인한 것이었다.

6) 이 약 패취제의 투여로 투여부위 피부반응이 발생할 수 있으나 대체로 경도 또는 중등도의 피부반응이었다. 피부반응 자체만으로 감작되었다고 할 수는 없으나 이 약 패취제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 투여 부위 반응이 패취 크기보다 더 넓게 분포하고, 더 심각한 국소반응의 증거(예. 홍반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 패취 제거 후 48시간 안에 유의성 있게 증상이 호전되지 않으면 알레르기성 접촉성 피부염을 의심해 볼 수 있으며 이 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약 패취 투여 시 알레르기성 접촉성 피부염으로 의심될 만한 투여부위 반응이 나타났음에도 불구하고 도네페질을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응검사를 실시하여 음성반응을 확인한 후 의학적 감독하에 도네페질 경구제로 전환해야 한다.

7) 저체중인 경우 더 많은 이상반응을 경험할 수 있다. 이상반응에 대해 주의하여 용량을 조정하고 모니터하며 이상반응이 발생할 경우 용량 감소를 고려한다.

8) 기존에 붙인 패취를 제거하지 않고 새로운 패취를 붙이거나 한 번에 여러 장의 패취를 사용하는 경우 중증의 이상반응이 나타날 수 있음으로 환자 및 보호자는 이 약의 중요한 투여 방법에 대한 교육을 받아야 한다.

5. 상호작용 :

1) 도네페질은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 억제나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용 시 주의해야 한다.

(1) CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 에리트로마이신)과 CYP2D6 억제제(예: 퀴니딘, 플루옥세틴)는 도네페질의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있다.

(2) CYP3A4 및 CYP2D6 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀, 덱사메타손, 페노바르비탈, 알코올)는 도네페질의 대사를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.

2) 도네페질은 숙사메토늄 근이완제나 다른 신경근육 차단제의 작용을 강화시킬 수 있다.

3) 콜린성약물(예: 카프로늄, 베타네콜, 아클라토늄, 나파디실레이트) 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제(예: 암베노늄, 디스티그민, 피리도스티그민, 네오스티그민)와의 병용투여는 미주신경 자극작용 등 콜린성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용

시 주의해야 한다.

4) 도네페질과 항콜린성약물(예: 아트로핀, 스코폴라민, 트리헥시페니딜, 피로헵틴, 비페리딘)은 길항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.
5) 도네페질은 테오필린, 와르파린, 시메티딘, 디곡신의 대사를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 대사는 영향을 받지 않는다.
6) 심장전도에 영향을 주는 베타차단제와 같은 약물과의 병용투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.
7) NSAIDs와의 병용은 콜린계 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여 :

1) 임부: 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용해서는 안 된다. 동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율에 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.
2) 수유부: 도네페질 정제는 랫트의 모유에 이행되었다. 이 약의 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없으므로 수유부에게 이 약을 사용해서는 안 되며, 반드시 투여되어야 할 경우에는 수유를 치료기 동안 중단하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여 : 소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다. (소아에서의 사용경험이 없다.)

8. 임상검사치에의 영향 : 임상시험결과 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 도네페질의 투여로 인해 근육 CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ-GPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치 :

1) 증상: 콜린에스테라제 억제제의 과량투여로 중증의 구역, 구토, 타액분비과다, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 쇠약, 경련 등의 콜린성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다. 근육 쇠약증상이 일어날 수 있으며 호흡기계 근육이 이완되어 사망

할 수도 있다. 마우스와 랫트의 동물실험에서 치사용량의 중앙값은 45mg/kg과 32mg/kg로 각각 사람에 대한 최대용량(10mg/1일)의 225배와 160배였다. 동물실험에서의 용량 대비 콜린성 자극증상은 자발적 행동의 감소, 엎드린 자세, 비틀거리는 걸음, 눈물, 간대성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 섬유속성연축, 체표온도 저하 등이었다.

2) 처치: 과량투여하였을 때 일반적인 방법으로 처치한다. 3차 항콜린제(예: 아트로핀황산염)를 이 약의 과량투여에 대한 해독제로 사용할 수 있다. 아트로핀의 경우 초기 용량 1.0-2.0mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차 항콜린제와 콜린성약물(예: 글리코피롤레이트)을 병용투여 하였을 때 혈압과 심박수에 있어서 비전형적인 반응 발현에 대한 보고가 있었다. 도네페질 염산염과 그 대사물질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려져 있지 않다.

10. 적용상의 주의 :

1) 패취 부착력의 저하를 방지하기 위해 크림, 로션 또는 파우더를 적용한 피부에 패취를 부착해서는 안 된다.
2) 병변(병에 의한 몸의 변화)이 있는 피부(출혈성 피부질환, 습진, 감염된 병변[병에 의한 몸의 변화], 화상, 상처), 눈 및 점막에 사용하지 않는다.
3) 피부에 손상이 있을 경우 일시적인 자극 및 저린감을 일으킬 수 있고, 홍반 및 부종이 발생할 수 있으므로 사용시 주의한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 :

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

도네페질은 피페리딘 유도체의 구조를 갖고 있는 합성화합물로서, 선택적으로 아세틸콜린을 분해하는 아세틸콜린에스테라아제의 억제제(cholinesterase inhibitor, ChEI) 작용이 있어 신경전달물질인 아세틸콜린 (Acetylcholine)의 분해과정을 억제하여 시냅스 간극에서 아세틸콜린의 양을 증가시켜 인지기능 개선 등 알츠하이머형 치매

증상을 개선하는 것으로 알려져 있다.

2) 약동학적 정보

Hairless Wistar Yagi 랫드를 이용한 단회 투여 약동학 시험에서 시험약 도네페질 패취는 경피 흡수를 통하여 충분한 농도로 전신에 노출되는 것이 확인되었고, 전신 노출의 정도도 투여용량에 대한 상관성을 나타내었다.

3) 임상시험 정보

경증 및 중등증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 양측눈가림, 활성대조, 비열등성 3상 임상시험 1편이 수행되었으며, ADAS-cog 점수 변화량을 통한 인지기능 개선효과에 대한 유효성 및 안전성을 평가하였다. 본 임상시험에서 총 393명(시험군 195명, 활성대조군 198명)의 환자가 이 약(시험군) 또는 도네페질정제(활성대조군)를 투여받았다. 24주 동안 시험군은 이 약 패취(주 2회, 3일과 4일 간격을 교대로 투여)를 활성대조군은 아리셉트정(1회 1정)을 1일 1회 양측눈가림(이중 위약)으로 등에 부착 또는 경구투여하였다. 과거 도네페질을 투여한 적 없는 대상자(drug-naive) 는 102명으로 무작위 배정 후 4-6주간 낮은 용량의 임상시험용 의약품(도네페질패취 87.5mg/25cm^2 또는 아리셉트정 5mg) 투여 후 시험자가 안전성을 평가하여 더 높은 용량(175mg/50cm^2 또는 아리셉트정 10mg)으로 증량하였다. 기존 경구용 도네페질을 안정적으로 투여하던 대상자는 10mg/day 이 227명, 5mg/day 이 64명이었고 경피 패취제에서의 활성 도네페질의 지연된 방출을 보상하기 위해 첫 투여일에 경피 패취와 함께 아리셉트정을 투여 받았다.

주 분석군인 PPS(Per Protocol Set) 257명(시험군 119명, 활성대조군 138명)을 분석하였으며, 그 결과 투여 24주 시점의 ADAS-cog 점수 변화율은 시험군에서 -0.47±5.74 이었고 활성대조군에서 -0.93±4.89 이었다. 두 군 간 ADAS-cog 변화량의 차이는 0.00(Hodges-Lehmann estimation-Location Shift) (95% CI: -1.00, 1.33)로 상한치가 비열등성 기준(2.02) 보다 작아 시험군은 활성대조군과 비교해 비열등함을 보였다. 이를 근거로 ADAS-cog 점수 변화량에 따른 인지기능 개선효과가 활성대조군 대비 시험군이 열등하지 않다는 것을 입증하였다.

건강한 성인 대상으로 실시한 무작위배정, 단일맹검, 위약 대조군 1상 임상시험에서 도네페질 패취를 3 단계 용량 (43.75 mg/12.5 cm2, 87.5 mg/25 cm2, 175 cm/50 cm2)으로 순차적으로 증량하여 평가한 결과 투여 용량 범위 (43.75 - 175 mg)에서 Cmax와 AUClast 용량비례성에 있어 선형적임을 확인하였다. 이 약 반복투여 시 약동학 특성 평가를 위해 건강한 성인을 대상으로 무작위배정, 단일눈가림, 위약대조, 반복투여, 단계적 증량시험을 실시하였다. 총 24명 중 18명(위약 5명, 시험약 13명)

이 채혈 일정을 완료하였으며, 이 약 3일 1회, 1회 1매 반복투여 시 AUCinf, Cmax,ss, tmax, t1/2β 등을 분석하였을 때 용량별 단회 투여 시의 결과와 마찬가지로 용량비례성을 확인할 수 있었다(표1).

표1. 이 약 반복투여 시 도네페질의 약동학 지표

매개변수 통계	이 약 87.5 mg/ 25cm^2 (n=9)	이 약 175 mg/ 50 cm^2 (n=4)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	4234.2±1815.5	10739.7±3750.4
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	25.8±9.0	67.9±17.0
t_{max} (hr)*	360.0 (292.0, 360.0)	300.0 (300.0, 311.9)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	69.4±18.8	63.5±4.2

*중앙값 (최소값, 최대값)

AUC_{inf}: 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

$C_{max,ss}$: 항정상태에서의 최고혈중농도

t_{max}: 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2\beta}$: 말단 소실 반감기

4) 독성시험 정보

비임상 독성시험으로 피부자극시험과 피부감작성 시험을 실시하였다. 뉴질랜드 화이트계 토끼에게 7일간 폐쇄 첩포하였을 때 약한 자극성으로 평가되기는 하였으나 중대한 피부이상반응이나 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 1일 또는 3일째의 폐쇄 첩포 시 평가는 중등도 자극성으로 평가되었으나 기타 유의한 이상반응은 나타나지 않았다. 도네페질 패취가 임상에서 장기간 사용하게 되는 약물임을 고려하여 Hartley계 기니픽을 대상으로 피부 감작성 시험을 실시하였으며 감작율은 '매우 약함' (I등급)으로 평가되어 장기간 반복사용으로 인한 감작성의 우려는 낮은 것으로 파악되었다

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 도네페질

* 주성분제조원 : Neuland Laboratories Limited

- 주소 : Unit-I, Sy. No: 347, 473, 474, 490/2, Bonthapally Village, Veerabhadraswamy Temple Road, Gummadidala Mandal, Sangareddy District - 502 313, Telangana State, India

- DMF 등록번호 : 20150618-158-I-428-25(4)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 6년**

* '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제2조 제9호 나목,

* '의약품 등의 안전에 관한 규칙'(총리령) 제22조 제1항 제1호 다목

○ **(위해성 관리계획)** v2.0

* '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항 제5호 나목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 관련 규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호다목

○ 유용성(순응도, 편의성) 개선(정제 → 경피흡수제)

- 새로운 투여경로의 경피 흡수 패치제로서 개발되어 1주 2회 투여로 고령자를 포함한 연하 장애 환자에서 투여 편의성 및 주 2회 투여로 인한 순응도 개선

- 다국가 임상으로 국내 임상시험 실시기관에서 한국인 등을 대상으로 치료적 확증 임상시험(경증 및 중등증 알츠하이머병 환자 대상)을 실시하여 경구제와 비교하여 임상적 유효성에서 비열등성 입증

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토

- 기준 및 시험방법 설정의 타당성 사전검토

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	임상시험 타당성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.04.12.	2021.04.14.	2021.04.13.	2021.04.14.	2021.04.13.
보완요청 일자	2021.06.17.	2021.06.08.	2021.06.16.	2021.05.26.	2021.06.11.
보완접수 일자	2021.09.30.	2021.10.05.	2021.09.30.	2021.10.13.	2021.10.25.
최종처리 일자	2021.11.05.	2021.10.13.	2021.10.22.	2021.10.18.	2021.10.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→단일제), 4. 새로운 투여경로 의약품 (경구→외용), 5. 새로운 용법용량 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험 자료로서 효력시험, 단회 및 반복 경피투여 흡수 약동학 시험, 국소독성으로 피부자극시험 및 피부감작성시험 자료와 임상시험에 관한 자료로서 단회투여 (IPI-001), 반복투여 (IPI-002), 도네페질 경구제와의 비열등성을 확인한 치료적확증임상시험(IPI-003)이 제출되어 검토됨.
- 단회투여 (IPI-001), 반복투여 (IPI-002) 약동학적 결과 등을 통하여 3상 임상시험 용법용량 (주 2회 투여) 설정
- IPI-003 시험에서, 일차 유효성 평가 결과는 시험군과 대조군간 유의미한 차이를 나타내지 않았으며, 약물이상반응의 중증도 및 중대성은 시험군과 대조군간 유사하였음. 하위군 안전성 평가 결과에 근거하여 이 약 저용량 패취제로 도네페질을 처음 투여하는 환자는 이상반응을 주의깊게 모니터링하여 패취제 지속 투여 여부 및 증량 가능 여부를 결정하여야 함을 사용상 주의사항에 시정함
- 위해성관리계획 중 위해성완화조치방법으로 환자용 사용설명서 운영

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 중추신경용약 (119)
- 약리작용 기전: 아세틸콜린에스테라아제 억제제
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 새로운 투여경로의 경피 흡수 패치제로서 개발되어 1주 2회 투여로 환자들의 복약 순응도를 개선하고 경구제에서 보고된 이상반응을 줄이고 유사한 치료효과를 나타내는 것을 목표로 하고 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- 도네페질 (상품명: Aricept®)은 경증 및 중등증의 알츠하이머형 치매 치료를 위해 1996년 미국식품의약국 (FDA)으로부터 허가를 받은 약물로 경구 투여 제형임. 2006년에, Aricept® 사용 승인은 중등증 및 중증 알츠하이머형 치매의 치료까지 확대됨. 국내에서는 아리셉트정 (도네페질)이 1998년 최초 허가된 이후 "알츠하이머형 치매증상의 치료"의 효능효과로 시판되고 있음.
- 국내외 허가된 동일 제형(패취제)는 없음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 알츠하이머형 치매증상의 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 등이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인

- IPI-001, IPI-002, IPI-003

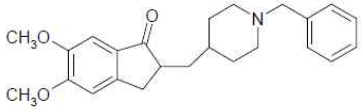
- 사전검토

- 기준 및 시험방법 설정의 타당성 사전검토

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	(1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine	도네페질	$C_{24}H_{29}NO_3$ (MW 379.49)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

• 도네페질 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 (입도) ■ 정량법 □ 표준품/시약.시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

• 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 ■ 점착력시험 ■ 형상시험 □ 기타시험
시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 자료로 갈음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 도네시브패취87.5밀리그램(도네페질)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	Multi-layer laminated films [redacted]	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

- 도네시브패취175밀리그램(도네페질)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	Multi-layer laminated films [redacted]	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 6개월간의 가속시험에서 유의성 있는 변화가 없으며, 9개월간의 장기보존시험에서 시간에 따른 변화 및 변동이 없어 장기보존 시험기간에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 2배 기간까지 신청가능하여 신청 사용기간 '제조일로부터 18개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 국소독성시험 (24시간, 72시간, 168시간) 및 피부감작성시험 제출

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
국소독성시험	New Zealand White 계 토끼 (수컷 6마리)	시험물질과 위약패취를 단회 첩부	24시간	[redacted]	Yes	10-BL-529
	New Zealand White 계 토끼	시험물질 단회 첩부	72시간	[redacted]	Yes	11-BL-108

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
	(수컷 6마리)					
	New Zealand White 계 토끼 (수컷 6마리)	시험물질을 단회 첩부	168시간	[redacted]	Yes	11-BL-118
피부감작성시험	Hartley 계통의 기니픽	[redacted]	-	[redacted]	Yes	10-GI-528

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비임상독성시험으로 피부자극시험, 피부감작성 시험이 실시됨
- 비임상독성시험 용량은 [redacted] 사용
- 피부자극시험 결과 토끼 24시간, 72시간 도포에서 [redacted], 168 시간 도포에서 [redacted]으로 평가됨

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험 및 흡수 (단회 및 반복) 시험이 실시됨

5.2. 효력시험

- 기억력 감퇴 실험동물 모델에서 뇌내 아세틸콜린에스테라제 활성 시험, 수동회피시험, Y자 미로 시험, 사물인지시험을 실시함

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
뇌내 아세틸콜린에스테라제 활성 시험	스코폴라민[redacted] 유도된 기억력 감퇴 모델 Ellman's method	Hairless Wistar Yagi 랫트, ♂, 경피 부착	[redacted]	저용량 [redacted] 중용량 [redacted] 고용량 [redacted]	대뇌피질 부위의 활성은 고용량 투여군과 경구투여군에서 통계적으로 유의한 활성 감소를 나타냄 해마영역은 모든 용량의 시험약 투여군과 경구투여군에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 활성 감소를 나타냄
기억력 증진	스코폴라민[redacted] 유도된 기억력 감퇴 모델, Passive avoidance test	Hairless Wistar Yagi 랫트, ♂, 경피 부착	[redacted]	저용량 [redacted] 중용량 [redacted] 고용량 [redacted]	저용량과 중간용량, 경구투여군에서 머무름 시간이 유의하게 증가됨
	스코폴라민[redacted] 유도된 기억력 감퇴 모델, Y자 미로시험	Hairless Wistar Yagi 랫트, ♂, 경피 부착	[redacted]	저용량 [redacted] 중용량 [redacted] 고용량 [redacted]	저용량군과 경구투여군에서 유의성 있는 차이를 보임
	스코폴라민[redacted] 유도된 기억력 감퇴 모델, 사물인지시험	Hairless Wistar Yagi 랫트, ♂, 경피 부착	[redacted]	저용량 [redacted] 중용량 [redacted] 고용량 [redacted]	중간용량과 경구투여군에서 변경행동력이 유의하게 회복된 것이 확인됨

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 랫드 (Hairless Wistar Yagi 랫드, 수컷)에서 단회 및 4주 반복투여 시험

- (단회) 도네페질 패취 [redacted] 경피 적용함. 전신 노출 (AUC0-168hr)은 용량 상관성을 나타냄. Cmax는 각각 [redacted]로 나타내었고, [redacted] hr를 나타냄
- (4주 반복) 도네페질 패취 [redacted]를 4주간에 걸쳐 [redacted]투여함. 4주간의 반복투여에 의해 체내 약물의 노출이 3-4 배 수준까지 증가하는 것으로 나타났으며, 투여 용량에 대한 상관성을 나타냄.

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vivo 기억력 감퇴 동물 모델에서 뇌내 아세틸콜린에스테라제 활성 감소 및 기억력 개선 경향 확인함. 단회 및 4주 반복 투여 시 체내 노출의 용량 의존성을 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 2건, 3상 1건

- 1상 시험으로 단회투여, 반복투여

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 IPI-003

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	IPI-001	건강한 성인 남성에서 도네페질 패취 단회 투여 시 안전성, 내약성 및 PK 평가	무작위, 단일맹검, 위약 대조, 단회, 용량 증량 시험	건강한 남성 36명 3단계 용량군 (군당 시험약 9, 위약 3)	-도네페질 패취 43.75mg/12.5cm^2, 87.5mg/25cm^2, 175mg/50cm^2 3일 1회, 1회 1매 부착	단회 3일 부착	<약동학> -Tmax, Cmax, AUClast, AUC0-∞, t1/2β, CL/F <안전성 평가> 신체검사, 진단검사실 검사, 심전도, 활력징후, 이상반응, 피부자극점수, 패취 부착점수	-15명/36명의 시험대상자에서 [redacted] 이상반응 발생, 이상반응 빈도는 각 용량군 및 위약 투여군 간에 차이가 없었음 (p=0.8579), 내약성은 175/50cm^2 용량까지 양호함 -투여한 용량범위 (43.75-175mg)에서 투여량에 따른 AUClast, Cmax 는 선형적임을 확인함
1상	IPI-002	건강한 성인 남성에서 도네페질 패취 반복 투여 시 안전성, 내약성 및 PK 평가, 경구 투여시와 PK 특성 비교	무작위, 단일맹검, 위약 대조, 반복, 용량 증량 시험	건강한 남성 24명 2단계 용량군 (군당 시험약 9, 위약 3)	-도네페질 패취, 87.5mg/25cm^2, 175mg/50cm^2 3일 1회, 1회 1매, 총 5회 부착 용량군 2는 경구 단회 투여 및 휴약기(20일 이상) 이후 패취 반복투여 위약패취 도네페질정: 아리셉트정	1회 3일간, 총 5회 부착	<약동학> • 패취투여 시 -AUCτ,ss, Cmax,ss, t1/2β, Cav,ss • 경구투여 시 -AUClast, AUC0-∞, Cmax, Tmax, t1/2β, CL/F <안전성 평가> 신체검사, 진단검사실 검사, 심전도, 활력징후, 이상반응, 피부자극점수, 패취 부착점수	-임상시험용의약품을 투여 받은 24 명 중 16 명의 시험대상자에서 [redacted] 이상반응 발생. 이상반응의 중증도는 경증 또는 중등증이었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. -[redacted]. 패취를 5 회 부착 시 항정상태에 도달

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 3상 핵심 임상시험(IPI-003) 실시됨

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
3상	IPI-003, 총 46개 병원 (총 4개국, 국내 22, 대만 12, 말레이시아 4, 호주 8)	전향적, 활성약 대조, 이중맹검, 무작위, 다회투여, 평행군	경증 및 중등증 알츠하이머병 환자 376명 계획	-시험약1: 도네페질 패취 (IPI-301) 175.0mg/50cm^2 -시험약 2: 도네페질 패취 (IPI-301) 87.5mg/25cm^2 -대조약 1: 아리셉트정 10mg -대조약 2: 아리셉트정 5mg	투여기 24주+ 추적관찰 1주	-치료 기간: 24주±14일 (일주일 2회(3일, 4일)) -추적관찰: 4주±14일	(일차 유효성) ·24주 후 ADAS-cog 점수 변화량 (이차 유효성) CIBIC-plus, MMSE, NPI, ADCS-ADL, NPI, CDR 등 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 검사, 병용약품, 자살 사고 및 행동	·(일차유효성) 비열등성 판정 기준[redacted]을 만족함[redacted] ·(이차유효성) CIBIC-plus, MMSE, NPI, CDR 평가변수에서 군간 차이 없었음. ADCS-ADL 항목에서는 대조군과 차이 보임 ·(안전성) 약물이상 TEAEs는 [redacted] 시험군에서 통계적으로 유의하게 빈번히 보고됨[redacted]. -35건의 중대한 이상반응 중 중대한 약물이상반응은 3건이었으며, 모두 대조군에서 나타남 -치료군간 TEAE의 중증도 별 발생 빈도가 유사

								하였음

※ 업체의 요청에 따라 일부 비공개 처리되었습니다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- IPI-003 (안전성유효성 임상시험 일람표 참조), 경구제와 비교한 패취제의 임상적 유효성은 일차유효성 평가 변수에서 비열등성을 입증하였으며, CIBIC-plus, MMSE, NPI, CDR 평가변수에서 군간 차이 없었음. ADCS-ADL 평가에서는 대조군과 차이를 나타냄. 시험군에서 국소 이상반응(소양증, 홍반, 발진)의 발생률이 대조군과 비교 시 통계적으로 유의하게 높게 나타났으나 이상반응의 중증도 및 중대성은 시험군과 대조군간 차이가 없었음

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당사항 없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당사항 없음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당사항 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험 결과에 따라 경구제와 비교하여 패취제의 임상적 유효성은 비열등하다고 결론 내려짐. 이전 도네페질 경구제 복용력 기준 소집단 분석에서 시험군과 대조군 간 통계적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았음. 안전성 측면에서 국소 이상반응이 패취제에서 증가하였으나 이상반응의 중증도는 대부분 경증-중등증이며, 패취 제거 후 회복되었음. 연하 장애 환자에서 투여 편의성, 주 2회 투여로 인한 순응도 개선은 대상 환자군의 특징을 고려할 때 제형상 이점으로 인정됨

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	알츠하이머형 치매증상의 치료	없음	-
용법용량	과거 도네페질을 투여한 적이 없는 경우 87.5mg/25cm^{2}를 1주 2회 (3일 또는 4일 간격) 취침 전 등에 부착하여 투여를 시작하며, 4-6주간은 87.5mg/25cm^{2}를 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 175mg/50cm^{2}으로 증량할 수 있다. 경구용 약물에서의 전환 ○ 도네페질 경구용 약물을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 패취로 전환하는 첫 날은 경구용 약물과 패취를 같이 사용하도록 한다. ▪ 1일 5mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 87.5mg/25cm^2 ▪ 1일 10mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 175mg/50cm^2 ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1회 87.5mg/25cm^2 을 넘지 않아야 한다.	이 약 1매(87.5mg/25cm^2)를 1주 2회 (3일과 4일 간격을 교대로) 취침 전 등에 부착하여 투여를 시작하며, 4-6주간은 1매(87.5mg/25cm^2)를 투여하도록 한다. 이 기간 동안 이상반응에 대한 주의 깊은 모니터링과 임상적 반응을 평가한 후 1매(175mg/50cm^2)로 증량할 수 있다. 경구용 약물에서의 전환 ○ 도네페질 경구용 약물을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 패취로 전환하는 첫 날은 경구용 약물과 패취를 같이 사용하도록 한다. ▪ 1일 5mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매(87.5mg/25cm^2) ▪ 1일 10mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매(175mg/50cm^2) ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1회 1매 (87.5mg/25cm^2)를 넘지 않아야 한다.	IPI-003 임상시험

	투여방법 이 약은 1주 2회(3일 또는 4일 간격) 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 편평한 부위의 털이 없으며 깨끗하고 건조한 부위에 부착한다. 이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다. ▪ 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다. ▪ 부착된 패취는 3일 또는 4일 간격으로 새롭게 교체되어야 한다. 순응도를 높이기 위해 특정 요일을 지정하여 투여할 것이 권장된다 (예. 매주 화요일, 금요일). 1회에 1매의 패취만 적용한다. ▪ 패취를 부착하기 전에 부착할 등 부분의 피부 상태가 양호한지 확인한다. 패취를 상처, 홍반, 자극, 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. ▪ 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 10초간 눌러준다. ▪ 교체시기 전에 패취가 떨어진 경우, 새로운 패치를 붙여야 하며 이후 정해진 교체시기에 교체해야 한다. ▪ 패취를 잘라 사용하지 않는다. ▪ 야외에서는 패취를 붙인 부위를 옷 등으로 가려 자외선에 노출되지 않도록 한다. ▪ 패취를 같은 부위에 연속적으로 부착하지 않도록 하며, 등의 편평한 부위를 6 등분하여 3주 간격으로 돌아가면서 부착하도록 한다.	투여방법 이 약은 1주 2회 3일과 4일 간격을 교대로 하여 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 편평한 부위의 털이 없으며 깨끗하고 건조한 부위에 부착한다. 이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다. ▪ 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다. ▪ 부착된 패취는 3일과 4일 간격을 교대로 하여 새롭게 교체되어야 한다. 순응도를 높이기 위해 특정 요일을 지정하여 투여할 것이 권장된다 (예. 매주 화요일, 금요일). 1회에 1매의 패취만 적용한다. ▪ 패취를 부착하기 전에 부착할 등 부분의 피부 상태가 양호한지 확인한다. 패취를 상처, 홍반, 자극, 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. ▪ 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 10초간 눌러준다. ▪ 교체시기 전에 패취가 떨어진 경우, 새로운 패치를 붙여야 하며 이후 정해진 교체시기에 교체해야 한다. ▪ 패취를 잘라 사용하지 않는다. ▪ 야외에서는 패취를 붙인 부위를 옷 등으로 가려 자외선에 노출되지 않도록 하는 것이 권장된다. ▪ 패취를 같은 부위에 연속적으로 부착하지 않도록 하며, 등의 편평한 부위를 6 등분하여 3주 간격으로 돌아가면서 부착하도록 한다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 도네페질 패취제는 외국 사용현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 도네페질 제제 허가사항 비교

제품명	신청품목	아리셉트정5mg/10mg	아리셉트정23mg	아리셉트에비스정5mg/10mg
업소명	아이큐어(주)	㈜한독	㈜한독	㈜한독
허가일	-	2000.08.04	2013.05.16.	2008.03.19.
주성분	1매 중 도네페질 85.5mg/25cm^2, 175mg/50cm^2	1정 중 도네페질염산염 5mg/10mg	1정 중 도네페질염산염 23mg	1정 중 도네페질염산염 5mg/10mg
효능 효과	알츠하이머형 치매증상의 치료	알츠하이머형 치매증상의 치료	중등도에서 중증의 알츠하이머형 치매증상의 치료	알츠하이머형 치매증상의 치료
용법 용량	성인: 이 약 87.5mg/25cm2를 1주 2회 (3일과 4일 간격을 교대로) 취침 전 등에 부착하여 투여를 시작하며, 4-6주간은 87.5mg/25cm^{2}를 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 175mg/50cm^{2}으로 증량할 수 있다. 경구용 약물에서의 전환 ○ 도네페질 경구용 약물을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 패취로 전환하는 첫날은 경구용 약물과 패취를 같이 사용하도록 한다. ▪ 1일 5mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 87.5mg/25cm^2 ▪ 1일 10mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 175mg/50cm^2 ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1회 87.5mg/25cm^2 을 넘지 않아야 한다. 투여방법	○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 5 mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5 mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10 mg까지 증량할 수 있다. 1일 10 mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다. ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5 mg을 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.	이 약은 1일 1회 저녁 취침 직전에 복용하며, 음식과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약은 흡수 속도가 증가될 수 있으므로 분할, 분쇄하거나 씹어서는 안 된다. 도네페질염산염의 초기 권장 용량은 5mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약은 투여 15일 후에 정상상태에 도달하고 이 상반응의 빈도가 증량속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4 ~ 6주간은 5mg을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10mg까지 증량할 수 있다. 1일 10mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 그리고 최소 3개월 동안 10mg을 1일 1회 복용한 환자에게 23mg을 1일 1회 투여 가능하다.	○ 성인: 도네페질염산염으로서 1일 1회 5 mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향 을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5 mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10 mg까지 증량할 수 있다. 1일 10 mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다. 이 약은 구강 붕해정으로 혀위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다. ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5 mg을 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.

	이 약은 1주 2회(3일 또는 4일 간격)3일과 4일 간격을 교대로 하여 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 편평한 부위의 털이 없으며 깨끗하고 건조한 부위에 부착한다. 이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다. ▪ 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다. ▪ 부착된 패취는 3일 또는 4일 간격으로 3일과 4일 간격을 교대로 하여 새롭게 교체되어야 한다. 순응도를 높이기 위해 특정 요일을 지정하여 투여할 것이 권장된다 (예. 매주 화요일, 금요일). 1회에 1매의 패취만 적용한다. ▪ 패취를 부착하기 전에 부착할 등 부분의 피부 상태가 양호한지 확인한다. 패취를 상처, 홍반, 자극, 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. ▪ 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 10초간 눌러준다. ▪ 교체시기 전에 패취가 떨어진 경우, 새로운 패치를 붙여야 하며 이후 정해진 교체 시기에 교체해야 한다. ▪ 패취를 잘라 사용하지 않는다. ▪ 야외에서는 패취를 붙인 부위를 옷 등으로 가려 자외선에 노출되지 않도록 하는 것이 권장된다. ▪ 패취를 같은 부위에 연속적으로 부착하지 않도록 하며, 등의 편평한 부위를 6 등분하여 3주 간격으로 돌아가면서 부착하도록 한다.			

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	아이큐어(주)	허가일	-
제품명	도네시브패취87.5밀리그램(도네페질) 도네시브패취175밀리그램(도네페질)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP-IC-001, ver2.0 (2021.09.15.)
주성분 및 함량	1매 중 도네페질 87.5 mg/175 mg		
효능·효과	알츠하이머형 치매증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
1. 접촉성 피부염(Dermatitis contact) 2. 소양증 (Pruritis) 3. 발진 (Rash) 4. 홍반 (Erythema)	-일반적인 의약품 감시 활동 -능동적 감시방법(시판 후 사용성적조사)	-첨부문서 -환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
1.횡문근융해증(Rhabdomyolysis) 2. 저체중 환자의 안전성 3. 과량투여시 안전성	-일반적인 의약품 감시 활동 -능동적 감시방법(시판 후 사용성적조사)	-첨부문서 -환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
1. 임부 및 수유부 투여시 안전성 2. 소아 투여시 안전성 3. 간장애 환자 투여시 안전성 4. 신장애 환자 투여시 안전성 5. 패취제 장기 투여시 안전성	-일반적인 의약품 감시 활동 -능동적 감시방법(시판 후 사용성적조사)	-첨부문서 -환자용 사용설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)