의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-01-11</td><td>접수번호</td><td>20220003446</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">현대약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">하이페질산5밀리그램(도네페질염산염수화물),
하이페질산10밀리그램(도네페질염산염수화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">도네페질염산염수화물(DMF등록번호 20130917-158-I-327-20)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1포(0.5그램) 중 도네페질염산염수화물(도네페질염산염으로서 5.0밀리그램) 5.22밀리그램
1포(1그램) 중 도네페질염산염수화물(도네페질염산염으로서 10.0밀리그램) 10.44밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">알츠하이머형 치매증상의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">○ 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.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022-04-08</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지영 주무관, 문현주 연구관, 이수정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 김호정 과장
(생동) 유정은 심사원, 안충열 연구관, 김소희 과장
(기시) 이나영 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 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

○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 1포 (도네페질 염산염으로서 5 mg) 씩 취침 전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15 일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향 을 받을 수 있으므로, 4-6 주간은 1포 (도네페질 염산염으로서 5 mg) 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 1포 (도네페질 염산염으로서 10 mg)까지 증량할 수 있다. 1일 1포 (도네페질 염산염으로서 10 mg)으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약 투여를 중단 시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다. ○ 저체중인 85 세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 1포 (도네페질 염산염으로서 5 mg)를 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다. ○ 이 약은 물과 함께 복용하고 1포를 나누어 복용하지 않는다.

○ 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 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(GALACTOSE INTOLERANCE), LAPP 유당분해효소 결핍증(LAPP LACTASE DEFICIENCY) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(GLUCOSE-GALACTOSE MALABSORPTION) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 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.)

3. 이상반응

1) 경증-중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료

(1) 다음은 임상시험에서 보고된, 도네페질과 인과관계가 있다고 판단되는 빈도불명의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 하여야 한다.

① 실신, 서맥, 심장차단, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전
② 소화성궤양, 천공성십이지장 천공, 위장관 출혈
③ 간염, 간기능 장애, 황달
④ 뇌성발작(간질, 경련 등), 뇌출혈, 뇌혈관 장애
⑤ 추체외로장애 : 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상적 자세, 언어장애
⑥ 신경이완제악성증후군 : 무동성 무언증, 극도의 근경직, 삼킴곤란, 빈맥, 혈압변동, 발한과 같은 증상이 나타날 수 있으며, 이와 같은 증상은 주로 발열이 동반된다. 이 경우 약물의 중단과 함께 열을 내리는 전신요법과 수액, 전해질 공급과 같은 집중적인 치료를 하여야 한다. 백혈구와 혈청 CK(CPK)의 증가는 미오글로빈뇨증을 동반하는 신기능장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다.
⑦ 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다. 횡문근융해증으로 인한 신기능장애가 나타나는지에 대한 주의를 요한다.
⑧ 호흡곤란
⑨ 급성 췌장염
⑩ 급성 신부전
⑪ 원인을 알 수 없는 돌연사

(2) 다음은 임상시험에서 보고된, 도네페질과 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응 발현빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(1-<10%), 때때로(0.1-<1%), 드물게(0.01-<0.1%), 매우 드물게(<0.01%)로 구분하였다.

발현빈도 기관계	매우 자주	자주	때때로	드물게	빈도불명

감염		감기			
대사 및 영양		식욕부진			
정신계		환각** 흥분** 공격적행동**	불안증 불면증 졸음 성욕증가 수다 조증		악몽 신경과민 헛소리 망상 우울증 혼돈 무관심 운동과다증
신경계		실신* 어지러움 불면 진전	발작*	추체외로증상	혼미
심혈관계			서맥 심계항진	동방심차단 방실차단	고혈압 저혈압 심방세동
소화기계	설사 구역	구토 복부장애 (복통포함)	위장관출혈 위십이지장궤양 변비 타액분비		삼킴곤란 대변실금
간-담도계				간염을 포함한 간 장애***	
피부 및 피하조직		발진 가려움증			
근골격계, 접합 조직 및 뼈		근육 경련			근육통
신장 및 비뇨기계		요실금			빈뇨 요정체
전신 및 투여 부위	두통	피로 통증 치통	안면홍조 권태감 무기력증		부종 (안면부종 포함) 발열 체온감소
혈액계		헤마토크리트감소	백혈구감소증		빈혈

					혈소판감소증

* 실신이나 발작에 대한 임상연구시 심블록 또는 동휴지 연장의 가능성이 고려되어야한다.

** 환각, 흥분 및 공격적 행동은 용량 감량 또는 치료 중단시 사라졌다.

*** 설명할 수 없는 간기능 장애의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

(3) 도네페질과의 인과관계에 상관없이 도네페질의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.

① 혈관계 및 림프계 : 반상출혈

② 신경계 : 비정상적 꿈

(4) 국내 시판후 조사결과

국내에서 6 년 동안 2,563 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136 례/2,563 례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109 례/2,563 례)이다. 도네페질과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현 빈도율이 높은 순으로 다음과 같이 나타내었다.

구역이 1.72% (44 례/2,563 례)로 가장 많았고, 구토 0.82% (21 례/2,563 례), 어지러움 0.62% (16 례/2,563 례), 설사 0.47% (12 례/2,563 례), 불면 0.39% (10 례/2,563 례), 복부통증 0.31% (8 례/2,563 례)의 순으로 나타났다. 식욕부진, 두통, 피로, 추체외로 장애가 각 0.2%로 근긴장이상, 배뇨장애가 각 0.1%로 보고되었으며, 0.1% 미만에서 불안증, 비정상적 꿈, 심계항진, 무기력증, 발한, 피부발진, 공격적행동, 진전, 보행장애, 불수의운동, 집중력저하, 정신둔함, 졸음, 심장정지가 보고되었다. 이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 심장정지 1 건이 보고되었다.

2) 중증 알츠하이머형 치매증상의 치료

(1) 투여중단의 원인이 된 이상반응

통제된 임상 시험에서의 이상반응으로 인한 약물 투여 중단율은 도네페질 투여군이 12%, 위약군이 7% 였다. 투여 중단된 가장 빈번한 이상반응은, 도네페질 투여군의 최소 2%에서 발생했고 그 빈도가 위약군의 2 배 이상으로 정의되며, 식욕감퇴(도네페질 투여군 2% , 위약군 1%), 구역(도네페질 투여군 2%, 위약군 1% 미만), 설사(도네페질 투여군 2% 위약군 0%), 요로감염증(도네페질 투여군 2% 위약군 1%) 등이 해당되었다.

(2) 도네페질 투여와 관련성이 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응

도네페질을 투여받은 환자에서 적어도 5%의 빈도를 보이고 위약군에 비해 2 배 이상이며, 도네페질의 콜린유사작용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의한 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 구역과 반상출혈 등이

있었다. 이러한 이상반응은 주로 경증이고 일시적이며 투여 기간 동안 용량 조절의 필요 없이 회복되었다. 다음 표는 위약대조군 시험에서 도네페질을 투여받은 피험자 중 적어도 2% 이상에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 더 높은, 투여로 인한 징후나 증상을 목록화한 것이다.

통제된 임상시험에서 보고된 이상반응

중증 알츠하이머형 치매증상에 대한 통제된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소 2%에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 높은 이상반응

신체 기관/이상반응	위약(n=392)	이 약(n=501)
1가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자 백분율	73	81
전신		
사고	12	13
감염	9	11
두통	3	4
통증	2	3
등통증	2	3
발열	1	2
흉통	<1	2
심혈관계		
고혈압	2	3
출혈	1	2
실신	1	2
소화기계		
설사	4	10
구토	4	8
식욕 감퇴	4	8
구역	2	6
혈액계 및 림프계		
반상 출혈	2	5
대사 및 영양계		
CPK 증가	1	3
탈수	1	2
고지방혈증	<1	2
신경계		
불면증	4	5
적개심	2	3
신경질	2	3
환각	1	3
졸음	1	2
어지러움	1	2
우울증	1	2
혼란	1	2
감정 불안정성	1	2
성격 이상	1	2

피부 및 피부 부속기계		
습진	2	3
비뇨기계		
요실금	1	2

(3) 임상시험 동안 보고된 다른 이상반응

도네페질 정제는 3 건의 이중맹검 위약대조군 시험(이 중 1 건의 임상시험은 공개 라벨시험으로 확장되었음)을 포함하여 최소 6 개월 이상 진행된 임상시험에서 600 명이 넘는 중증 알츠하이머병의 피험자에게 투여되었다. 아래 표에는 적어도 2 번 이상 발생한 모든 이상반응을 포함시키되, 상기 표에서 이미 목록화된 이상반응과, COSTART 용어가 너무 일반적이어서 유익한 정보를 제공하지 않거나, 혹은 의약품과의 관련성이 적은 것은 제외하였다. 이상반응은 COSTART 용어집을 사용하여 신체 기관에 따라 분류되었고 발현빈도 1% 이상 또는 0.1%-1%에 따라 목록화하였다:

이러한 이상반응은 반드시 도네페질 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 통제된 임상시험에서 위약 투여군에서의 빈도와 유사하였다.

신체 기관	1% 이상	0.1~1%
전신	복통, 무력증, 진균감염, 인플루엔자유사증후군	알레르기, 연조직염, 권태, 패혈증, 얼굴 부종, 탈장
심혈관계	저혈압, 서맥, ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 상심실성 기외수축, 심실성 기외수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	γ-GT 증가, 위염, 삼킴곤란, 치주염, 위궤양, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 항문출혈
내분비계		당뇨
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구 증가증
대사 및 영양계	체중감소, 말초부종, 부종, LDH 증가, 알칼리인산분해효소 증가	고콜레스테롤혈증, 저칼륨혈증, 저혈당증, 체중증가, 빌리루빈혈증, BUN 증가, B12 결핍성 빈혈, 악액질, 크레아티닌 증가, 통풍, 저나트륨증, 저단백혈증, 철 결핍성 빈혈, AST 증가, ALT 증가
근골격계	관절염	관절증, 골 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증, 근육통
신경계	초조, 불안, 진전, 경련, 유주성의 정신 이상, 보행 이상	무감정, 어지러움, 망상, 꿈이상, 뇌혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 이상황홀감, 혈관확장, 뇌출혈, 뇌

		경색, 뇌허혈, 치매, 추체외로증상, 대발작경련, 반신불수, 긴장 항진, 운동감소증
호흡기계	인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비염, 천식
피부 및 피부부속기계	발진, 피부 궤양, 가려움	건선, 피부 변색, 대상포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계		결막염, 녹내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상
비뇨생식기계	요로감염증, 방광염, 혈뇨, 당뇨	질염, 배뇨장애, 빈뇨, 단백뇨

3) 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 도네페질과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복부통증, 초조, 담낭염, 혼란, 경련, 환각, 심장차단(모든 유형), 용혈성 빈혈, 간염, 저나트륨혈증, 신경이완제악성증후군, 췌장염 및 발진

4. 일반적 주의

1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애(예 : 나이와 연관된 인지기능 저하)에 대한 이 약의 사용은 승인되지 않았다. 알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험있는 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 재평가되어야한다. 치료 효과의 증거가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.

(1) 심혈관계 : 이 약은 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 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 도네페질 사용으로 실신과 발작이 보고된 바 있다.

(2) 소화기계 : 콜린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화궤양 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진

통제를 투약받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 도네페질 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.

(3) 비뇨기계 : 도네페질 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 분비 기능을 증가시킴으로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.

(6) 간기능 장애 : 10 명의 안정적 알코올성 간경화 환자 연구에서 도네페질 청소율은 성별 및 연령을 감안한 10 명의 건강한 대상자에 비해 20%가 감소하였다.

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 3 가지의 6 개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AIREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자를 진단하고 알츠하이머 치매 환자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 도네페질 5 mg 군에서의 사망률은 2/198 (1.0%), 도네페질 10 mg 군에서의 사망률은 5/206(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/199(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 도네페질 5 mg 군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 도네페질 10 mg 군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(0.5%)였다. 세 번째 연구에서, 도네페질 5 mg 군에서의 사망률은 11/648(1.7%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사망률은 도네페질 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 포함

한 모든 형태의 치매 임상 시험군(총 N=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.

4) 마취 시 : 콜린에스터라제 억제제인 도네페질은 마취중 석시날콜린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 경향이 있다.

5. 상호작용

1) 도네페질은 주로 CYP3A4 에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6 가 관여한다. 억제나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용시 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 도네페질의 대사는 영향을 받지 않는다.
6) 심장전도에 영향을 주는 베타차단제와 같은 약물과의 병용투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.
7) NSAIDS 와의 병용은 콜린계 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임신한 여성에 대한 도네페질의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용해서는 안된다. 동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율에 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.
2) 수유부 : 도네페질은 랫트의 모유에 이행되었다. 도네페질의 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없으므로 수유부에게 이

약을 사용해서는 안되며, 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 이 약의 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 사망할 수도 있다. 마우스와 랫트의 동물실험에서 치사용량의 중앙값은 45 mg/kg과 32 mg/kg로 각각 사람에 대한 최대용량(10 mg/1 일)의 225 배와 160 배였다. 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 도네페질의 과량투여에 대한 해독제로 사용할 수 있다. 아트로핀의 경우 초기용량 1.0-2.0 mg 로 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. 도네페질염산염과 그 대사물질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려져 있지 않다.

10. 적용상의 주의 : 이 약 1포를 나누어 복용하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

의약품동등성시험 정보

현대약품㈜의 “하이페질산 5mg(도네페질염산염수화물)”을 시험약으로 하고, ㈜한독의 “아리셉트정 5 밀리그램(도네페질염산염)”을 대조약으로 하여, 공개, 무작위배정, 2 군, 2 기, 공복, 단회, 경구, 교차 시험으로 건강한 성인 시험대상자 40 명에게 대조약 1 정 또는 시험약 1 포(도네페질염산염 5 mg)씩을 경구 투약하였으며, 중도탈락자 4 명을 제외한 시험을 완료한 36명의 혈중 도네페질을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC72hr (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	아리셉트정5밀리그램 (도네페질염산염) [(주)한독]	238.2±46.1	9.798±2.230	2.50 (1.50~4.00)	55.57±13.29
시험약	하이페질산5밀리그램 (도네페질염산염) [현대약품(주)]	229.1±40.4	9.356±2.489	2.00 (1.50~3.50)	54.34±11.91
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9456- log 0.9838	log 0.9012- log 0.9992	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=36)

AUCt:투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax:최고혈중농도

Tmax:최고혈중농도 도달시간

t1/2:말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 도네페질염산염수화물

○ 제조소 명칭 : Megafine Pharma(P) Limited.

○ 소재지 : Plot No. 31 to 35&48 to 51,5,26 and K/201, Lakhmapur, Tal. Dindori, Dist Nashik-422202, Maharashtra, India

○ DMF 등록번호 : 20130917-158-I-327-20

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	생물학적동등성시험 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.01.11.	2022.01.14.	2022.01.12.	2022.01.14.	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.04.08.	2022.03.10.	2022.03.30.	2022.03.15.	-

[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] 전문의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		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)														
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△*	X	○	○	주9
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유																																			

○ 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
   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 국내 기 허가된 도네페질염산염 정제의 제형을 산제로 변경하여 개발한 품목임
- 공고 대조약 아리셉트정과 신청 품목은 '의약품동등성시험기준'에 따라 생물학적동등성을 입증함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : Acetylcholinesterase의 가역적 억제제
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 정제를 삼키기 어려운 연하곤란의 알츠하이머병 환자에서 복용이 쉬운 산제 제형으로 복용 순응도 향상 기대

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목의 주성분인 도네페질은 2000년 8월 허가되어 아리셉트정으로 시판되고 있으며, 현재 미국, 유럽, 일본 등에 허가 및 시판되고 있음. 일본에서는 2005년 12월 신청 품목과 동일한 세립 제형이 허가 및 시판되고 있음

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.
- 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

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

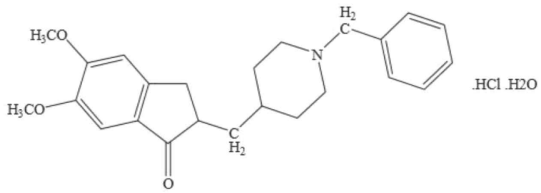
- 임상시험계획승인 (임상승인번호: 32334 (최초승인일자: 2019.07.31.)
- 사전검토
  - 의약품등의 사전검토-기시에관한자료 (접수번호: 20190156076 (2019.10.02.)) (소화계약품과 검토)
  - 의약품등의 사전검토-기타 (접수번호: 20210208133 (2021.08.11.)) (허가총괄담당관 검토)
  - 의약품등의 사전검토-기시에 관한 자료 (접수번호: 20210232711 (2021.09.16.)) (첨단의약품품질심사과 검토)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 도네페질염산염수화물
- 명칭 : Donephezil Hydrochloride monohydrate
- 일반명 : (±)-2-[(1-Benzyl-4-piperidyl)methyl]-5,6-dimethoxy-1-indanone hydrochloride monohydrate
- 분자식 : $C_{24}H_{29}NO_3HCl \cdot H_2O$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 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) □ 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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

품목	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
5mg	장기보존시험	25℃/60% RH	파우치포장/	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH	알루미늄호일[redacted]	기준 내 적합함
10mg	장기보존시험	25℃/60% RH	파우치포장/	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH	알루미늄호일[redacted]	기준 내 적합함

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하므로 제출된 근거자료에 따라 신청 사용기간 타당함
- 이 약은 빛에 민감하므로 저장방법을 '차광 기밀용기'로 수정함

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

5.2. 효력시험

- 해당 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 생물학적동등성시험 1건

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물학적동등성	HT-011-01/BIBE2019-29	시험약과 대조약의 생물학적 동등성 및 안전성 평가	공개, 무작위배정, 2군, 2기, 교차시험	건강한 성인 총 40명 참여, 36명 완료	공복, 경구 투여 -시험약: 하이페질산5mg -대조약:아리셉트정5mg 휴약기간[redacted]	단회	**<약동학>** 혈장에서의 도네페질의 AUCt, Cmax, Tmax, AUC∞, AUCt /AUC∞, t1/2 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후	AUCt 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9456 에서 log 0.9838, Cmax의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9012에서 log 0.9992로서 생물학적동등성 입증함 안전성 결과는 전반적으로 양호하였음

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 해당 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 생물학적동등성시험 (HT-011-01/BIBE2019-29)에서 신청 품목과 공고 대조약과의 생물학적동등성 확인

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 생물학적동등성시험 (HT-011-01/BIBE2019-29)에서 신청 품목과 공고 대조약과의 생물학적동등성 확인

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 결과는 전반적으로 양호했음.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 생물학적동등성시험 결과는 신청 효능효과, 용법용량을 뒷받침하는 근거로서 인정됨, 생물학적동등성시험 투여 방법을 반영하여 물과 함께 복용을 추가하고 복용 방법을 명확히 하기 위하여 복용 단위 (1포) 추가 및 1포를 나누어 복용하지 않도록 구체적으로 기재하여 용법용량 시정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	신청품목 하이페질산5mg/10mg	아리셉트정5mg/10mg	아리셉트에비스정5mg/10mg
업소명	현대약품(주)	㈜한독	㈜한독
허가일	-	2000.08.04	2008.03.19.
주성분	1포 (0.5g) 중 도네페질염산염수화물 5.22mg (도네페질염산염으로서 5mg) 1포 (1g) 중 도네페질염산염수화물 10.44mg (도네페질염산염으로서 10mg)	1정 중 도네페질염산염 5mg/10mg	1정 중 도네페질염산염 5mg/10mg
효능효과	알츠하이머형 치매증상의 치료	알츠하이머형 치매증상의 치료	알츠하이머형 치매증상의 치료
용법용량	○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 1포(도네페질염산염으로서 5 mg)씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 1포 (도네페질염산염으로서 5 mg) 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 1포 (도네페질염산염으로서 10 mg)까지 증량할 수 있다. 1일 1포 (도네페질염산염으로서 10 mg)로 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 1포 (도네페질염산염으로서 5 mg)를 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다. ○ 이 약은 물과 함께 복용하고 1포를 나누어 복용하지 않는다.	○ 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.	○ 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. 이 약은 구강 붕해정으로 혀 위에 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.