안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 3월 15일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20120091134 (2012.7.3)
③ 제 품 명	엑셀론패취15 (리바스티그민)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 119
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약(15평방센티미터) 당, 리바스티그민 27.000mg		
⑥ 성 상	이중 점착층에 원형 베이지색 보호필름과 직사각형의 박리지가 부착된 5㎠ 크기의 패취제		
⑦ 신청효능·효과	경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료		
⑧ 신청용법·용량	엑셀론 패취의 용량에 따른 24시간 당 방출양은 다음과 같다.		

패취 용량	주성분의 양	24시간 당 방출양
5	9mg	4.6mg
10	18mg	9.5mg
15	27mg	13.3mg

1. 용량

1) 초기용량

1일 1회 엑셀론 패취 5 로 투여를 시작한다

최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 엑셀론 패취 10 으로 증량하도록 해야 한다.

2) 유지 용량

권장되는 1일 유지 용량은 엑셀론 패취 10 이다. 이전 투여 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량한다.

이 약 투여에 대한 개별 환자의 반응은 다양할 수 있으며 일부 환자의 경우 더 높은 용량에서 추가적인 이익을 얻을 수 있다. 엑셀론 패취 15 까지 증량하기 전에 환자가 현재 용량에 좋은 내약성을 보이고 있는지 확인해야 한다.

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	위장관계 이상반응(예, 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 그리고/또는 추체외로계 증상의 악화(예, 떨림)로 인해 이들 이상반응이 소실될 때 까지 투약을 일시 중단해야 할 수 있다. 투여를 수일 동안 중단한 후 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 다시 시작한다. 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다. 투약 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투약해야 한다. 3) 캡슐 또는 현탁액에서 전환 엑셀론 캡슐 또는 현탁액를 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여 한 다음 날부터 패취를 사용하도록 한다. ● 1일 6mg 미만 용량의 경구용 리바스티그민: 엑셀론 패취 5 ● 1일 6mg ~ 12mg 용량의 경구용 리바스티그민: 엑셀론 패취 10 2. 투여방법 이 약은 1일 1회 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 털이 없으며 깨끗하고 상처 없는 건조한 부위에 부착한다. 환자가 떼어내기 어려운 허리 또는 등에 부착하는 것을 권장하며, 이 부위에 부착하기 어려운 경우에는 팔 윗부분 또는 흉부에 부착할 수 있다. 이 약은 홍반, 긁힘, 베인 곳이 있는 부분에 부착해서는 안 된다. 같은 부위(예, 등부위)에 계속 부착하는 경우라도, 자극이 있을 경우를 대비하여 매일 다른 위치에 부착하도록 한다. 한번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않도록 한다. 패취는 가장자리가 잘 붙도록 눌러주고, 목욕 및 더운 날씨 등의 일상적인 상황에서도 사용될 수 있다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 하고, 한 번에 1매씩 사용한다. 패취는 잘라서 사용해서는 안된다. 환자 및 간병인은 적절한 사용법에 대해 교육을 받도록 한다. 3. 신기능장애 환자에 대한 투여 용량 조정은 필요치 않다. 4. 간기능장애 환자에 대한 투여 개인별 내약성에 따라 조절되므로 별도의 용량 조절은 필요치 않다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25℃ 이하보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	-새로운 함량(엑셀론패취15) 추가
⑪ 약리작용기전	-acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	▸ **국내:** -엑셀론패취 5,10 (2007.11.20. 허가, 한국노바티스),

	-엑셀론캡슐 1.5, 3.0, 4.5, 6.0mg (2000.08.31. 허가), -엑셀론내복액 2mg/ml (2000.09.22. 허가) ▶ **국외:** -미국: Exelon Patch 4.6mg/24 hours, 9.5mg/24 hours(2007.07.06. 허가), Exelon Patch 13.3mg/24 hours(2012.8.31. 허가) -EMEA: Exelon 4.6mg/24h, 9.5mg/24h transdermal patch (2007.09.17. 허가), Exelon 13.3 mg/24 h transdermal patch (2013.1.17. 허가)
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품; 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

[붙임] 시정사항

가. 용법용량을 다음과 같이 시정하였습니다.

나. 사용상의주의사항 중, '12. 기타 3) 48주 활성 대조군 임상 시험(D2340) 결과' 항을 삭제하였습니다.

- 다 음 -

■ 용법용량

엑셀론 패취의 단위 면적에 따른 24시간 당 방출량은 다음과 같다.

단위 면적(cm^2)	주성분의 함량	24시간 당 방출량
5	9mg	4.6mg
10	18mg	9.5mg
15	27mg	13.3mg

1. 용량

1) 초기 용량

1일 1회 이 약 패취 5 로 투여를 시작한다.

최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 이 약 패취 10 으로 증량하도록 해야 한다.

2) 유지 용량

권장되는 1일 유지 용량은 이 약 패취 10 이다. 초기 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량하며, 치료적 유익성이 있는 한 이 약 패취 10 의 투여를 지속한다.

이 약 패취 10 을 투여하는 동안 의미있는 인지능 및/또는 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15 까지 증량할 수 있다.

위장관계 이상반응(예, 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 및/또는 추체외로계 증상의 악화(예, 떨림)가 관찰되는 경우, 이들 이상반응이 소실될 때 까지 투여를 일시 중단해야 한다. 투여가 수일 동안 중단되었다면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 투여가 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다.

투여 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우, 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투여해야 한다.

3) 캡슐에서 전환

리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여 한 다음 날부터 패취를 사용하도록 한다.

- 1일 6mg 미만 용량의 경구용 리바스티그민: 이 약 패취 5
- 1일 6mg ~ 12mg 용량의 경구용 리바스티그민: 이 약 패취 10

2. 투여방법

이 약은 1일 1회 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 털이 없으며 깨끗하고 상처 없는 건조한 부위에 부착한다. 환자가 떼어내기 어려운 허리 또는 등에 부착하는 것을 권장하며, 이 부위에 부착하기 어려운 경우에는 팔 윗부분 또는 흉부에 부착할 수 있다. 이 약은 홍반, 긁힘, 베인 곳이 있는

부분에 부착해서는 안 된다. 같은 부위(예, 등부위)에 계속 부착하는 경우라도, 자극이 있을 경우를 대비하여 매일 다른 위치에 부착하도록 한다. 한번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않도록 한다.
패취는 가장자리가 잘 붙도록 눌러주고, 목욕 및 더운 날씨 등의 일상적인 상황에서도 사용될 수 있다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 하고, 한 번에 1매씩 사용한다. 패취는 잘라서 사용해서는 안된다. 환자 및 간병인은 적절한 사용법에 대해 교육을 받도록 한다.

3. 신장애 환자에 대한 투여
용량 조정은 필요치 않다.

4. 간장애 환자에 대한 투여
개인별 내약성에 따라 조절되므로 별도의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자에서는 시험된 바 없으므로 투여하지 않는다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 엑셀론패취15(리바스티그민), 한국노바티스(주)

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품. 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제, 5. 새로운 용법·용량 의약품>

	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성									약리[1]			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
의약품 ( )2)	자료범위3)	○	기시검토	○	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
		○	기시검토	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
	제출여부4)	○	기시검토	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

1) 의약품등의 품목허가신고심사규정 제7조제5호나목 "~비임상시험으로 실시 불가능하거나 실시하는 의미가 없는 것으로 인정되는 경우에는 임상시험결과로 갈음할 수 있다."에 따라 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(18개월)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1. 초기 공개라벨(IOL) 단계에서 인지기능의 저하를 보인 알츠하이머병 환자를 대상으로 엑셀론 패취 10 및 엑셀론 패취 15를 투여하여 유효성, 안전성 및 내약성을 비교한 48주, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 평행군 임상시험

6.가.2. An open-label, parallel group, dose proportionality study evaluating ENA713 5 cm^2, 10 cm^2, 15 cm^2, and 20 cm^2 (FMI) transdermal patches and 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, and 6 mg b.i.d. capsules at steady state in patients with mild to moderate Alzheimer's disease

7. 외국사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

---

2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.
3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.
4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청 품목은 기허가 품목인 엑셀론 패취 10과 안전성 및 유효성을 비교한 치료적확증임상시험자료에 따라, 엑셀론 패취 10을 투여하는 동안 의미있는 인지능 및/또는 기능의 저하를 보인 환자로서, 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15 까지 증량할 수 있도록 인정함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 신청 품목(엑셀론패취 15)은 기허가 품목인 엑셀론 패취 10과 안전성 및 유효성을 비교한 임상시험자료(D2320)에 따라 엑셀론 패취 10의 장기적인 투여에도 불구하고 더 이상 임상적 유익성을 기대할 수 없는 환자에서 유익성이 위험성을 상회한다고 판단, 새로운 용량(엑셀론패취 15)에 대한 품목허가를 신청함.
- 2007년 7월 국내에서 허가되고 시판중인 엑셀론 패취 5, 10과 동일한 적응증을 가지며, 7개국에서 허가되고 브라질에서 판매되고 있음. → 이후 미국, 유럽에도 허가됨

1.2. 약리작용기전

- acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitor

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 제품명: 엑셀론 패취 15
- 포장: Paper/polyester/aluminum/polyacrilonitrile multi-laminated material (chlid-resistant)
- 시험조건:

배치번호	제조일자	배치크기	시험조건	시험기간
126310	2009.06.23.	152,500	30℃/75%RH	0, 3, 6, 12, 24 개월
176310	2010.03.22.	60,869	30℃/65%RH	0, 12, 18 개월
318310	2011.10.24.	99,000	30℃/75%RH	0, 6 개월
배치번호	제조일자	배치크기	시험조건	시험기간
82209608*	2008.12.15.	5,000	25℃/60%RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 개월
			40℃/75%RH	0, 3, 6 개월

- 시험항목: 성상, 방출률, 함량, 순도, 점착력, 응력, 토코페롤
- 시험결과: 시험 기간동안 설정 기준에 적합함.
- 검토의견: 사용기한을 최초 신청한 24개월에서 18개월로 변경 신청하였으며, 각각 18, 24, 27 개월간 시험된 3배치의 자료를 고려하여 인정 가능

4. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료
- 신청 용법·용량 :

엑셀론 패취의 용량에 따른 24시간 당 방출양은 다음과 같다.

패취 용량	주성분의 양	24시간 당 방출양
5	9mg	4.6mg
10	18mg	9.5mg
15	27mg	13.3mg

1. 용량

1) 초기용량

1일 1회 엑셀론 패취 5 로 투여를 시작한다

최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 엑셀론 패취 10 으로 증량하도록 해야 한다.

2) 유지 용량

권장되는 1일 유지 용량은 엑셀론 패취 10 이다. 이전 투여 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량한다.

이 약 투여에 대한 개별 환자의 반응은 다양할 수 있으며 일부 환자의 경우 더 높은 용량에서 추가적인 이익을 얻을 수 있다. 엑셀론 패취 15 까지 증량하기 전에 환자가 현재 용량에 좋은 내약성을 보이고 있는지 확인해야 한다.

위장관계 이상반응(예, 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 그리고/또는 추체외로계 증상의 악화(예, 떨림)로 인해 이들 이상반응이 소실될 때 까지 투약을 일시 중단해야 할 수 있다. 투여를 수일 동안 중단한 후 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 다시 시작한다. 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다.

투약 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투약해야 한다. (하략)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 1건, 1상 1건
- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [D2340] 초기 공개라벨(IOL) 단계에서 인지기능의 저하를 보인 알츠하이머병 환자를 대상으로 엑셀론 패취 10 및 엑셀론 패취 15를 투여하여 유효성, 안전성 및 내약성을 비교한 48주, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 평행군 임상시험				
3상	- 알츠하이머형 치매로 진단 받은 50-85세의 남성 및 여성 환자 -567명	-엑셀론 패취 15 cm^2 또는 엑셀론 패취 10 cm^2 -1일 1회 투여(경피 부착) -초기 공개 라벨 투여기간 24~48주 + 이중맹검 후 투여기간 48주	-유효성 -안전성	ADAS-cog로 측정된 인지능의 저하는 DB-24주 시점에서 차이는 엑셀론 패취 15에서 통계적으로 유의한 유익성을 보였으나 DB-48주째 측정에서는 그렇지 않음 -ADCS-Instrumental ADL로

				측정된 일상 생활 수행 능력의 저하 차이는 DB-16주, 24주, 32주 및 48주 측정 시 통계적으로 유의하게 엑셀론 패취 15의 유익성을 보임 -두 투여군의 안전성 결과는 이전 엑셀론 패취 연구에서 관찰된 것과 유사함

Population Visit		Exelon 15 cm^2 N = 265		Exelon 10 cm^2 N = 271		Exelon 15 cm^2 -Exelon 10 cm^2		
		n	Mean	n	Mean	DLSM	95% CI	p-value
ADAS-cog (ITT-LOCF)	Baseline	264	34.4	268	34.9			
DB -Week 12	Change	264	-0.2	268	0.6	-0.9	(-2.0, 0.1)	0.091
DB -Week 24	Change	264	1.0	268	2.2	-1.3	(-2.5, -0.2)	0.027*
DB -Week 48	Change	264	4.1	268	4.9	-0.8	(-2.1, 0.5)	0.227
ADCS-IADL (ITT-LOCF)	Baseline	265	27.5	271	25.8			
DB -Week 12	Change	265	0.1	271	-0.4	0.7	(-0.5, 1.8)	0.252
DB -Week 16	Change	265	-0.7	271	-1.8	1.3	(0.2, 2.5)	0.025*
DB -Week 24	Change	265	-1.5	271	-2.8	1.7	(0.5, 2.9)	0.005*
DB -Week 32	Change	265	-2.2	271	-4.0	2.1	(0.9, 3.4)	<0.001*
DB -Week 48	Change	265	-4.4	271	-6.2	2.2	(0.8, 3.6)	0.002*

The baseline assessment corresponds to the last assessment in the initial open-label (IOL) phase.
n is the number of patients with an assessment at baseline and at least 1 post-baseline assessment (LOCF).
ADAS-cog - Lower scores indicate less severe impairment. A negative difference indicates greater improvement in Exelon 15cm^2 as compared to Exelon 10cm^2.

ADCS-IADL - Higher scores indicate less severe impairment. A positive difference (DLSM) indicates greater improvement in Exelon 15cm^2 as compared to Exelon 10cm^2.
Difference of least square means (DLSM), 95% confidence interval (CI), and p-value are based on an analysis of covariance (ANCOVA) model adjusted for country and baseline ADAS-cog score.
* $p < 0.05$

6.1.2. 검토의견

- 48주째에 엑셀론 패취 15 는 엑셀론 패취 10 에 비해 인지력에서 우월성을 입증하지는 못했으나, 또 다른 1차 평가변수인 기능 측면에서 우월성을 입증하였으며, 가이드라인에서 규정한 최소 시험기간인 24주째에 우월성을 확인하였고, 고함량에서 우려되는 중대한 안전성 문제는 없음. 알츠하이머 치료제가 제한적인 상황에서, "일정 기간 투여 후 엑셀론 패취 10 에 반응이 충분하지 않고 내약성이 좋은 경우에만 증량" 하는 것은 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료
- 미국: Exelon Patch 4.6mg/24 hours, 9.5mg/24 hours(2007.07.06. 허가),
  Exelon Patch 13.3mg/24 hours(2012.8.31. 허가)
- EMEA: Exelon 4.6mg/24h, 9.5mg/24h transdermal patch (2007.09.17. 허가),
  Exelon 13.3 mg/24 h transdermal patch (2013.1.17. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 엑셀론패취 5, 10 및 엑셀론캡슐 1.5, 3, 4.5, 6mg과 비교

9. 기타
- 미국 제출자료증명서 제출. 끝.