

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2006년 7월 13일

담당자	연구관	팀 장
정주연	박인숙	이선희

종류1): 안전성유효성단독심사

① 신청자	한국노바티스(주), 피터칼빌헬름마그	② 문서번호	
③ 제품명	엑셀론캡셀1.5밀리그램, 3mg, 4.5mg, 6mg 엑셀론내복액(2mg/ml)(주석산리바스티그민)	④ 구분	의약품,수입, 전문,119
⑤ 원료약품 (주성분)	분량 1.5mg : 이 약 1캡셀 중 주석산리바스티그민 (별규) 1.5 mg 3.0mg : 이 약 1캡셀 중 주석산리바스티그민 (별규) 3.0 mg 4.5mg : 이 약 1캡셀 중 주석산리바스티그민 (별규) 4.5 mg 6.0mg : 이 약 1캡셀 중 주석산리바스티그민 (별규) 6.0 mg 내복액 : 이 약 100ml 중 주석산리바스티그민 (별규) 0.2 g		
⑥ 효능·효과 (신청사항)	경증 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병 치매의 대증적 치료		
⑦ 용법·용량	(기허가사항과 동일) 1. 복용방법 : 1일 2회 조식, 석식과 함께 복용한다. 1) 용량 초기용량은 1일 3mg이며 각 환자별로 2주이상의 간격을 두고 최고 내성용량 혹은 최대 권장용량인 1일 12mg으로 증량시키도록 한다. 임상시험에서 1일 6mg 및 그 이상의 용량에서 더 큰 효력을 보였기 때문에 대부분 환자들에 대한 목표용량 범위는 1일 6 ~ 12mg이 추천된다. 하지만 3가지 시험(3상)중 한 시험에서는 1일 6mg보다 저용량들에서도 그 효력은 증명되었고 그 효력 자료 분석에서도 실증되었다. 2) 권장되는 용량 적정법 1.5mg씩 1일 2회 최소 2주동안 투여후에 내성이 줄으면 용량을 3mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 연이은 증량은 4.5mg을 1일 2회 투여하고 내성이 좋다면 최소 2주 투여 후에 그 다음은 6mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 부작용(예 : 오심, 구토, 복통 혹은 식욕감퇴)이나 체중감소가 관찰되면 하나 혹은 그 이상 용량을 누락시켜 볼 수 있다. 하지만 부작용이나 체중감소가 지속되면 1일 용량을 이전의 양호한 내약성을 보인 용량으로 감소시키도록 한다. 3) 최고권장용량 : 6mg씩 1일 2회.		

	4) 간기능장애환자나 신기능장애 환자에 대한 사용 : 용량조정은 필요치 않다. 5) 어린이 : 이 약은 어린이에 대해서는 권장되지 않는다.
⑧ 저장방법 및 유효기간	(기허가사항과 동일) 밀폐용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월
⑨ 기원및개발의 경위	새로운 효능군
⑩ 약리작용 기전	acetylcholinesterase inhibitor
⑪ 국내외사용현황	▶ 국내 최초허가 : 엑셀론캡셀1.5mg,3mg,4.5mg,6mg('00.8.31.), 엑셀론내복액2mg/ml('00.9.22.) ▶ 국외 : 미국('00.4.21.) 스위스, 영국 ※ 파킨슨병 치매 적응증 허가국 : 스위스('06.01.26.), 이란, 태국, 영국(06년 6월), 미국(06년 6월)
⑫ 관련조항	안·유 심사규정 제3조제2항제7호, “새로운 효능군, 사용상의 주의사항 변경”
⑬ 검토결과	시정적합 < 시정사항 > 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 시정
※ 참고사항	수입완제

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

효능·효과

경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료

용법·용량

1. 복용방법 : 1일 2회 조식·석식과 함께 복용한다.

2. 용량

1) 알츠하이머형 치매

초기용량은 1일 3mg이며 각 환자별로 2주 이상의 간격을 두고 최고내성용량 혹은 최대 권장용량인 1일 12mg으로 증량시키도록 한다. 임상시험에서 1일 6mg 및 그 이상의 용량에서 더 큰 효력을 보였기 때문에 대부분 환자들에 대한 목표용량 범위는 1일 6~12mg이 추천된다. 하지만 3가지 시험(3상)중 한 시험에서는 1일 6mg보다 저용량들에서도 그 효력은 증명되었고 그 효력자료 분석에서도 실증되었다.

권장되는 용량 적정법

1.5mg씩 1일 2회, 최소 2주 동안 투여 후에 내성이 줄으면 용량을 3mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 연이은 증량은 4.5mg을 1일 2회 투여하고 내성이 줄다면 최소 2주 투여 후에 그 다음은 6mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 이상반응(예 : 오심, 구토, 복통 혹은 식욕감퇴)이나 체중감소가 관찰되면 하나 혹은 그 이상 용량을 생략할 수 있다. 하지만 이상반응이나 체중감소가 지속되면 1일 용량을 이전의 양호한 내약성을 보인 용량으로 감소시키도록 한다.

2) 파킨슨병과 관련된 치매

파킨슨병과 관련된 치매 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 이 약은 1일 3~12mg, 1일 2회 투여하였다(1회 1.5~6mg씩 1일 2회 투여). 초기용량은 1회 1.5mg씩 1일 2회이며 최소 4주의 간격을 두고 환자의 내약성에 따라 이후 연속적으로 3mg씩 1일 2회 투여한 후, 4.5mg씩 1일 2회, 이후 6mg씩 1일 2회까지 증량할 수 있다. 각 용량간에 최소 4주의 간격을 두고 증량할 수 있다.

3. 최대권장용량

6mg씩 1일 2회

5. 재투여

이상반응의 발생빈도와 중증도는 일반적으로 더 고용량에서 증가한다.

수일이상동안 투여가 중단되면 1일 최저용량으로 투여를 다시 시작하고 위에서 언급한 대로 적정되어야 한다.

6. 간기능장애환자나 신기능장애 환자에 대한 투여
용량조정은 필요치 않다.

7. 소아

이 약은 소아를 대상으로 시험된 적이 없으므로 소아에는 투여가 권장되지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 리바스티그민, 다른 카바메이트 유도체 또는 이 약의 다른 첨가 성분에 과민증 환자.
- 2) 중증의 간기능 손상 환자(이런 환자군에서 시험된 적이 없음.)

2. 이상반응

매우 흔하게 : $\geq 1/10$, 흔하게 : $\geq 1/100 \sim < /10$, 때때로 : $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$, 드물게 : $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$, 매우 드물게 : $< 1/10,000$

1) 오심(38%), 구토(23%)를 포함한 위장관계 이상반응이 가장 흔히 보고 되었고, 이는 특히 용량 적정 기간동안이었다. 임상시험에서 여성 환자는 위장관계 이상반응과 체중 감소가 더 빈번히 발생하는 것으로 나타났다.

2) 다음은 이 약으로 치료받는 알츠하이머형 치매환자들에서 보고된 이상반응이다.

① 감염 : 매우 드물게 요로 감염증

② 정신계 장애 : 흔하게 초조, 혼돈 ; 때때로 불면, 우울 ; 매우 드물게 환각

③ 신경계 장애 : 매우 흔하게 어지러움(19%) ; 흔하게 두통, 졸음, 진전 ; 때때로 실신 ; 드물게 경련

④ 심장 질환 : 드물게 협심증 ; 매우 드물게 심부정맥(예, 서맥, 방실차단, 심방세동, 빈맥)

⑤ 혈관 질환 : 매우 드물게 고혈압

⑥ 위장관계 장애 : 매우 흔하게 오심(38%), 구토(23%), 설사(15%), 식욕저하(11%) ; 흔하게 복통, 소화불량 ; 드물게 위 십이지장 궤양 ; 매우 드물게 위장관 출혈, 채장염, 식도파열과 관련된 중증 구토

⑦ 피부 및 부속기 : 흔하게 발한증가 ; 드물게 발진

⑧ 전신 장애 : 흔하게 피로, 무력증, 권태감 ; 때때로 우발적인 외상

⑨ 기타 : 흔하게 체중 감소, 비정상적 간기능검사수치

3) 스티븐-존슨 증후군은 이 약을 다른 약과 병용하여 복용한 한 환자에서 나타났다.

4) 다음은 파킨슨병 치매를 앓고 있는 환자들의 24 주 임상시험 기간 동안 위약보다 이

약을 복용했을 때 좀 더 빈번히 나타난 이상반응($\geq 5\%$)이다.

	<u>엑셀론 복용</u> 환자 수 (%)	<u>위약 복용</u> 환자 수(%)
<u>연구에 참여한 총 환자수</u>	<u>362(100)</u>	<u>179(100)</u>
<u>이상반응을 보인 총 환자수</u>	<u>303(83.7)</u>	<u>127(70.9)</u>
<u>진전</u>	<u>37(10.2)</u>	<u>7(3.9)</u>
<u>어지러움</u>	<u>21(5.8)</u>	<u>2(1.1)</u>
<u>오심</u>	<u>105(29.0)</u>	<u>20(11.2)</u>
<u>구토</u>	<u>60(16.6)</u>	<u>3(1.7)</u>
<u>설사</u>	<u>26(7.2)</u>	<u>8(4.5)</u>
<u>식욕 저하</u>	<u>22(6.1)</u>	<u>5(2.8)</u>
<u>아밀라제 수치 증가(정상치에서)</u>	<u>44(12.1)</u>	<u>14(7.8)</u>
<u>리파제 수치 증가(정상치에서)</u>	<u>23(6.3)</u>	<u>5(2.8)</u>

5) 다음은 동일한 연구에서 파킨슨 증후군의 악화를 반영할 수 있는 이상반응을 보인 환자들의 수와 퍼센트를 나타낸다.

	<u>엑셀론 복용</u> 환자 수(%)	<u>위약 복용</u> 환자 수(%)
<u>연구에 참여한 총 환자수</u>	<u>362(100)</u>	<u>179(100)</u>
<u>이상반응을 보인 총 환자수</u>	<u>99(27.3)</u>	<u>28(15.6)</u>
<u>진전</u>	<u>37(10.2)</u>	<u>7(3.9)</u>
<u>낙하</u>	<u>21(5.8)</u>	<u>11(6.1)</u>
<u>파킨슨씨 병(악화)</u>	<u>12(3.3)</u>	<u>2(1.1)</u>
<u>타액 과분비</u>	<u>5(1.4)</u>	<u>0</u>
<u>운동이상증</u>	<u>5(1.4)</u>	<u>1(0.6)</u>
<u>파킨슨증</u>	<u>8(2.2)</u>	<u>1(0.6)</u>
<u>운동감소증</u>	<u>1(0.3)</u>	<u>0</u>
<u>운동 장애</u>	<u>1(0.3)</u>	<u>0</u>
<u>운동완만</u>	<u>9(2.5)</u>	<u>3(1.7)</u>
<u>근육긴장이상</u>	<u>3(0.8)</u>	<u>1(0.6)</u>
<u>보행장애</u>	<u>5(1.4)</u>	<u>0</u>
<u>근육 강직</u>	<u>1(0.3)</u>	<u>0</u>
<u>균형 장애</u>	<u>3(0.8)</u>	<u>2(1.1)</u>
<u>근골격 경직</u>	<u>3(0.8)</u>	<u>0</u>
<u>경직</u>	<u>1(0.3)</u>	<u>0</u>
<u>운동기능 이상</u>	<u>1(0.3)</u>	<u>0</u>

3. 일반적 주의

- 1) 아세틸콜린에스테라제 저해제인 리바스티그민은 석시닐콜린형 근이완제의 효과를 증가시킬 수 있다. 따라서 이 약은 마취제 투여 전 적당한 간격동안 중단해야한다. 이 약은 다른 콜린 양 또는 항 콜린 약물과 병용시 특별한 주의가 필요하다.
- 2) 이 약의 약리 작용으로 인해, 콜린에스테라제 저해제는 심박동수에 미주신경긴장 효과를 일으킬 수 있다. 다른 콜린양 작용 약물처럼 이 약을 동기능부전증후군(sick

sinus syndrome)이나 다른 심전도 장애 환자에게 투여할 경우에는 주의가 필요하다.

- 3) 콜린성 자극은 위산분비를 증가시킬 수 있다. 궤양 병력을 가지고 있거나 NSAIDs 약물로 동시에 치료받는 환자들과 같이 위궤양 위험이 증가된 환자를 치료할 때는 주의해야 한다. 그러나 임상연구에서 이런 증상을 유의하게 악화시키는 근거는 나타나지 않았다.
- 4) 천식 또는 다른 폐쇄성 폐질환 병력이 있는 환자에게 콜린에스테라제 저해제를 처방할 때 주의해야 한다. 급성 기관지 천식에는 이 약 사용경험은 없다.
- 5) 콜린양 작용 약물은 요폐쇄와 간질을 악화시킬 수 있으므로 이런 상태의 환자를 치료할 때는 주의하도록 한다.
- 6) 치료는 항상 1일 2회 1.5mg으로 시작하여 각각 환자의 최적 유지용량으로 적정하여야 한다. 투여가 며칠 동안 중단될 경우, 중증의 구토와 같은 이상반응 위험성을 줄이기 위해 1일 최저 용량으로 재개한다(용법 용량 참조). 8주간 중단 후 부적절한 단회 용량 4.5mg으로 치료를 재개한 후, 중증의 구토 및 식도 파열이 한 건 보고된 적이 있다.
- 7) 다른 콜린양 작용 약물처럼 용량 증가 후 이상반응이 짧게 나타날 수 있기 때문에 용량 적정한다. 파킨슨씨 병 환자는 위장관 이상반응뿐 아니라 파킨슨 증후군(주로 진전)의 악화 또한 경험할 수 있다. 이 이상반응은 대부분 용량 감소로 해결할 수 있고, 만약 그렇지 않다면 치료를 중단해야 한다. 파킨슨병 치매 환자의 임상연구에서 아밀라제 및 리파제의 수치는 위약에 비해 이 약 투여 시 더 빈번하게 상승하였다. 효소의 증가와 임상적 체장염과의 상관성은 없다. 임상적 증상이 체장염을 연상시킬 경우, 환자는 혈중 아밀라제와 리파제의 증가 가능성에 대해 검사를 받아야 한다.
- 8) 리바스티그민은, 특히 치료를 시작하거나 증량할 때 어지러움과 졸음을 유발할 수 있다. 이 약으로 치료받는 환자에서 운동기능 장애가 관찰되지 않았다. 그러나 이 약으로 치료중인 치매 환자의 운전이나 기계 조작 능력은 담당의사에 의해 규칙적으로 평가되어야 한다.
- 9) 중증의 알츠하이머병 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 다른 형태의 치매, 기타 다른 형태의 기억력 장애(연령과 관련된 인지력 감퇴)에 대한 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았다.
- 10) 이 약은 다른 콜린유사제제와 마찬가지로 추체외로계 증상을 악화시키거나 유발할 수 있다. 파킨슨병과 관련된 치매 환자에서 진전의 악화(운동완만, 운동이상증, 보행 비정상을 포함), 진전의 발생률 및 중증도 증가가 관찰되었으며 이로 인하여 이 약의 투여를 중단한 경우도 있었다(진전으로 인한 투여 중단율 : 리바스티그민군 1.7%, 위약군 0%). 동 유해사례에 대한 임상적 모니터링이 권장된다.

4. 상호작용

- 1) 리바스티그민은 주로 에스테라제에 의한 가수분해를 통해 대사된다. Cytochrome P450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어진다. 따라서 이들 효소들에 의

해 대사되는 다른 약물들과의 약동학적 상호작용은 없다고 예상된다.

- 2) 건강한 지원자들에 대한 연구에서 이 약(3mg 단회용법)과 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴 사이에 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 와파린으로 인한 프로트롬빈 시간 증가는 이 약 투여에 의해 영향받지 않는다. 이 약과 디곡신 병용투여 후 심전도에 대한 부적절한 효과는 관찰되지 않았다.
- 3) 알츠하이머 환자와 관련된 임상시험에서 이 약과 흔하게 병용 처방되는 약물들(예, 제산제, 진통제, 혈당강하제, 중추작용성 혈압강하제, 베타 차단제, 칼슘채널 차단제, 수축 촉진제(positive inotropic drug), 협심증제, NSAIDs, 에스트로겐, 진통제, 벤조디아제핀 및 항히스타민제)과의 병용투여는 이 약의 약동학 변화 또는 임상적 관련이 있는 이상반응 위험 증가와 관련이 없었다.
- 4) 약력학적 효과면에서 볼 때 이 약은 콜린양 작용 약물들과 병용투여 되어서는 안 된다. 항 콜린 약제들의 활성 간섭이 무시될 수 없다.
- 5) 치매 환자의 연구에서, 이 약과 리스페리돈의 병용 투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았다. 그러나 리스페리돈은 파킨슨병 치매 환자에게 사용금지이다. 이 약과 항불안제(벤조디아제핀 제외), 정신병 치료제(리스페리돈 제외), 항경련제 또는 항우울약과의 병용 경험은 없다. 이 약과 레보도파(벤세라자이드 또는 카비도파와 병용)를 병용하여 투여받는 파킨슨씨 병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았다.
- 6) 콜린에스테라제 저해제로서, 이 약은 마취중에 석시닐콜린형 근이완제의 효과를 증강시킬 수 있다.

5. 임부에 대한 투여

리바스티그민은 동물실험에서 기형발생이 없었으나, 임부에 대한 이 약의 안전성이 충분히 확립되어 있지 않았다. 이에 따라 임신 중 약물을 사용할 때 주의해야한다.

6. 수유부에 대한 투여

동물에서 리바스티그민은 유즙으로 배설된다. 리바스티그민이 사람 유즙으로의 배설되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 리바스티그민으로 투여 중에 수유를 하지 않거나 또는 치료를 시작하기 전에 이유를 시작해야한다.

7. 과량투여시의 처치

- 1) 증상 및 징후 : 대부분의 우발적인 과량복용은 어떤 임상징후나 임상증상에 영향을 끼치지 않았고 거의 대부분의 환자들이 이 약 투여를 계속했다. 증상이 발생한다면 그것들은 주로 구역, 구토, 설사, 고혈압 및 환각이다. 심장활동에 대한 콜린에스테라제 억제제의 알려진 미주신경긴장효과로 인해 서맥 및/또는 실신이 나타날 수 있다. 46mg을 섭취한 예가 한 건 있었는데 그 환자는 대증요법 후 24시간 이내에 완전히 회복되었다.

2) 처치 : 리바스티그민의 혈장 반감기는 약 1시간이고 아세틸콜린에스테라제 억제 기간은 약 9시간이기 때문에, 과량복용 후에도 무증상성인 경우에는 그 이후 24시간 동안 이 약을 투여하지 않도록 한다. 과량복용 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 진토제 사용이 고려되어야 한다. 다른 이상반응 발현의 경우에는 필요에 따라 증상적 치료가 행해져야 한다. 과다한 과량복용일 경우에는 아트로핀이 사용될 수 있다. 초기용량은 황산아트로핀 0.03mg/kg을 정맥주사하고 연이은 증량은 임상반응에 따라 행하도록 권장된다. 해독제로 스코폴라민을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

8. 기타

1) 만성 독성

랫드, 마우스, 개에 반복 투여한 독성 시험에서, 과도한 약리학적 효과의 유일한 보고가 있었다. 기관 특이성 독성은 없었다. 콜린 자극에 대한 이런 동물종의 높은 민감도 때문에, 사람에게 노출시 안전성에 관한 한계를 계산하기 위한 동물 연구가 불가능하였다.

2) 돌연변이

사람 말초 림프구의 염색체 이상 시험을 제외하고, 최대 임상 용량보다 10^4 배 고용량에서 리바스티그민은 표준 *in vivo*, *in vitro* 시험들에서 돌이변이성을 나타내지 않았다. *in vivo* 소핵 테스트는 음성이었다.

3) 발암성

랫드와 마우스 시험에서 최대 내약 용량에서의 발암성은 발견되지 않았으나 리바스티그민과 그 활성대사체의 노출이 사람에서보다 높지 않았다. 체표면적에 근거하여, 리바스티그민과 그 활성대사체의 노출은 1일 최대 용량 12mg 투여 후 사람에게 대한 노출과 대략 동등하였다.

용량 비교시 사람의 최대 치료용량의 대략 6배가 실험동물에 투여되었다.

4) 최기형성

동물에서 리바스티그민은 태반을 통과하고 유즙으로 분비된다. 임신한 랫드와 토끼에 경구 투여한 시험에서 리바스티그민은 어떠한 잠재적 최기형성을 보이지 않았다. 끝.