안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2010 년 4 월 12 일

담당자	연구관	과 장
주정혼	홍정희	최기환

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주), 이동수	② 문서번호	20090463707, 20090463721 20090463732, 20090463738 ('09.12.21.)
③ 제 품 명	**젤독스캡슐20밀리그람, 젤독스캡슐40밀리그람, 젤독스캡슐60밀리그람, 젤독스캡슐80밀리그람 (염산지프라시돈일수화물)**	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 117
⑤ 원료약품분량 (주성분)	. 젤독스캡슐20mg: 이 약 1캡슐(100mg) 중, 염산지프라시돈일수화물 22.65mg(지프라시돈으로서 20mg)(별규) . 젤독스캡슐40mg: 이 약 1캡슐(150mg) 중, 염산지프라시돈일수화물 45.3mg(지프라시돈으로서 40mg)(별규) . 젤독스캡슐60mg: 이 약 1캡슐(225mg) 중, 염산지프라시돈일수화물 67.95mg(지프라시돈으로서 60mg)(별규) . 젤독스캡슐80mg: 이 약 1캡슐(300mg) 중, 염산지프라시돈일수화물 90.6mg(지프라시돈으로서 80mg)(별규)		
⑥ 성 상	. 20mg: 흰색 내지 연한 회색의 가루가 든 상부 청색, 하부 흰색의 캡슐 . 40mg: 흰색 내지 연한 회색의 가루가 든 상하부 청색캡슐 . 60mg: 흰색 또는 연한 회색의 분말이 든 상하부 흰색 경질 캡슐제 . 80mg: 흰색 또는 연한 회색의 분말이 든 상부 청색, 하부 흰색의 경질 캡슐제		
⑦ 신청효능.효과	1. 정신분열병의 치료 2. 단독요법으로서 제1형 양극성 장애와 관련된 조증 혹은 혼재 삽화(episode)의 급성치료 3. 리튬 또는 발프로산의 보조요법으로서 제1형 양극성 장애의 유지요법		
⑧ 신청용법.용량	<성인> 1. 정신분열병 급성 치료에 있어서 권장되는 용량용법은 1회 복용량으로서 40 mg을 1일 2		

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

	회 음식물과 함께 복용하는 것입니다. 이후 개인의 임상 상태에 근거하여 1회 복용량으로서 최고 80 mg을 1일 2회 복용하는 데까지 1일 용량을 조절할 수 있습니다. 병의 징후에 따라 용량조절이 필요할 경우, 일반적으로 최소 2일의 간격을 두고 용량을 조절하여야 합니다. 빠르면 치료 3일째에 최고 권장 용량 (80 mg 1일 2회 복용)에 이를 수 있습니다. 지프라시돈은 급성으로 악화된 환자의 치료에 효과적이며 또한 지속적으로 투여하는 동안 임상적으로 개선된 상태를 유지하는 데에 효과적입니다. 유지요법에서 환자는 최소 유효 용량을 복용하여야 하는데, 1회 복용량으로서 20 mg을 1일 2회 복용하는 것으로 충분한 경우가 많습니다. 지프라시돈의 장기 투여는 질환의 재발성 악화를 예방하는 데에 효과적이며, 음성증상의 개선에도 관련이 있습니다. 2. 제1형 양극성 장애와 관련된 조증 혹은 혼재 삽화의 급성치료 : <u>초기요법</u> 초회 1일 용량은 1회 복용량으로서 40 mg을 1일 2회 음식물과 함께 복용하는 것입니다. 그런 다음 2일째에 1회 복용량을 60 mg 혹은 80 mg까지 증량하여 1일 2회 복용하고, 이후에는 내약성 및 효능에 따라 1회 복용량을 40 ~ 80 mg 범위 내에서 조절하여 1일 2회 복용하여야 합니다. 가변용량으로 진행된 임상시험에서, 평균 1일 용량은 약 120 mg이었습니다. <u>유지요법</u> 지프라시돈 단독으로 급성 조증 치료를 받는 동안 증상이 개선된 환자를 장기 치료할 경우 의사에게 지침이 될 수 있는 통제된 임상시험을 통해 입증된 자료가 없습니다. 3. 리튬 또는 발프로산의 보조요법으로서 제1형 양극성 장애의 유지요법 초기치료시 환자가 안정화되었던 용량과 같은 용량으로 40-80mg 범위 내에서 1일 2회 음식물과 함께 복용하여 치료를 지속합니다. 이러한 유지요법의 필요성을 판단하기 위해 정기적으로 환자를 재평가해야 합니다. <고령자> 65세 이상의 고령자에서 용량 조절이 요구되지 않습니다. <신기능 장애 환자에 대한 투여> 신기능 장애가 있는 환자에 대해 용량 조절이 요구되지 않습니다. <간기능 장애 환자에 대한 투여> 간경화로 인한 경증내지 중등도의 간기능 장애가 있는 환자 (Child-Pugh A 혹은 B)의 경우, 간기능이 정상인 환자와 비교했을 때 경구투여 후 혈청내

	약물 농도가 30% 증가하였고 최종 반감기가 약 2시간 정도 길어졌습니다. 개를 대상으로 한 독성시험에서, 최대 임상 노출도 (혈장 AUC)의 약 2배에 해당하는 노출이 관찰된 용량에서 간내 담즙울체와 혈청내 ALT 및 알칼라인 포스파타아제 상승이 나타났습니다. 따라서, 지프라시돈은 간기능 장애 환자에게 투여하는 경우 주의해야 합니다. <흡연의 영향> 흡연자에 대한 용량조절이 필요하지 않습니다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관 20mg: 블리스터포장-제조일로부터 48개월 . 40mg: 블리스터포장, 병포장-제조일로부터 48개월 . 60, 80mg: 블리스터포장-제조일로부터 48개월, 병포장- 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과, 용법용량 추가, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	5-HT_{2A}, D_2 receptor antagonist
⑫ 국내외 사용현황	□ 국내 : 젤독스캅셀20,40mg(최초 허가: '01.05.09., 폐업: '07.11.15.), 젤독스주사20mg/ml(04.10.18. 허가), 젤독스캡슐60,80mg('05.04.12. 허가), 젤독스캡슐40mg('06.11.07. 허가), 젤독스캡슐20mg('07.07.24. 허가), 한국화이자제약(주) □ 국외 : ① 미국 - Geodon(ziprasidone HCl) 20, 40, 60, 80mg capsule ('01.02.05. 허가), Geodon(ziprasidone mesylate)20mg/ml injectable(IM)('02.06.21. 허가), Geodon(ziprasidone HCl) 10mg/ml suspension('06.03.29. 허가) ② 캐나다 - ZELDOX 20, 40, 60, 80mg capsule
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가.신고.심사 규정(2009.12.31.) 제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항 중 안전성.유효성(효능효과 및 용법용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우, [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법용량 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 없음	

<시정사항>

○ 효능.효과, 용법.용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ **효능.효과**

1. 정신분열병의 치료
2. 양극성 장애 1형의 치료
 - 양극성 장애 1형과 관련된 조증 혹은 혼재 삽화 (episode)의 급성치료
 - 양극성 장애 1형 치료 유지를 위한 보조요법

□ **용법용량**

<성인>

1. 정신분열병 :

급성 치료에 있어서 권장되는 용량용법은 1회 복용량으로서 40 mg을 1일 2회 음식물과 함께 복용하는 것입니다. 이후 개인의 임상 상태에 근거하여 1회 복용량으로서 최고 80 mg을 1일 2회 복용하는 데까지 1일 용량을 조절할 수 있습니다. 병의 징후에 따라 용량조절이 필요할 경우, 일반적으로 최소 2일의 간격을 두고 용량을 조절하여야 합니다. 빠르면 치료 3일째에 최고 권장 용량 (80 mg 1일 2회 복용)에 이를 수 있습니다.

지프라시돈은 급성으로 악화된 환자의 치료에 효과적이며 또한 지속적으로 투여하는 동안 임상적으로 개선된 상태를 유지하는 데에 효과적입니다. 유지 요법에서 환자는 최소 유효 용량을 복용하여야 하는데, 1회 복용량으로서 20 mg을 1일 2회 복용하는 것으로 충분한 경우가 많습니다.

지프라시돈의 장기 투여는 질환의 재발성 악화를 예방하는 데에 효과적이며, 음성증상의 개선에도 관련이 있습니다.

2. 양극성 장애 1형의 치료

- 양극성 장애 1형과 관련된 조증 혹은 혼재 삽화의 급성치료

<u>초기요법</u> :

초회 1일 용량은 1회 복용량으로서 40 mg을 1일 2회 음식물과 함께 복용하는 것입니다. 그런 다음 2일째에 1회 복용량을 60 mg 혹은 80 mg까지 증량하여 1일 2회 복용하고, 이후에는 내약성 및 효능에 따라 1회 복용량을 40 ~ 80 mg 범위 내에서 조절하여 1일 2회 복용하여야 합니다. 가변용량으로 진행된 임상시험에서, 평균 1일 용량은 약 120 mg이었습니다.

<u>유지요법</u> :

지프라시돈 단독으로 급성 조증 치료를 받는 동안 증상이 개선된 환자를 장기 치료할 경우 의사에게 지침이 될 수 있는 통제된 임상시험을 통해 입증된 자료가 없습니다.

- 양극성 장애 1형 치료 유지를 위한 기분안정제(리튬 또는 발프로산)의 보조요법

초기치료시 환자가 안정화되었던 용량과 같은 용량으로 40-80mg 범위 내에서 1일 2회 음식물과 함께 복용하여 치료를 지속합니다. 이러한 유지요법의 필요성을 판단하기 위해 정기적으로 환자를 재평가해야 합니다.

<고령자>
65세 이상의 고령자에서 용량 조절이 요구되지 않습니다.

<신기능 장애 환자에 대한 투여>
신기능 장애가 있는 환자에 대해 용량 조절이 요구되지 않습니다.

<간기능 장애 환자에 대한 투여>
간경화로 인한 경증내지 중등도의 간기능 장애가 있는 환자 (Child-Pugh A 혹은 B)의 경우, 간기능이 정상인 환자와 비교했을 때 경구투여 후 혈청내 약물 농도가 30% 증가하였고 최종 반감기가 약 2시간 정도 길어졌습니다.

개를 대상으로 한 독성시험에서, 최대 임상 노출도 (혈장 AUC)의 약 2배에 해당하는 노출이 관찰된 용량에서 간내 담즙울체와 혈청내 ALT 및 알칼라인 포스파타아제 상승이 나타났습니다. 따라서, 지프라시돈은 간기능 장애 환자에게 투여하는 경우 주의해야 합니다.

<흡연의 영향>
흡연자에 대한 용량조절이 필요하지 않습니다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) QT 연장과 Pro-arrhythmia :
자원한 환자를 대상으로 지프라시돈에 의한 QT/QTc 연장 효과를 정신분열증 치료에 효과가 있는 다른 여러 약물과 직접 비교하는 연구를 수행하였습니다. 이 연구의 첫번째 단계에서는, 약물을 단독으로 투여하였을 때 최고 혈장 농도에 이른 시점에서 ECG 결과를 얻었습니다. 이 연구의 두번째 단계에서는, 각 약물에 특징적인 CYP450 대사에 대한 적절한 저해제를 약물과 병용투여하는 동안 최고 혈장 농도에 이른 시점에서 ECG 결과를 얻었습니다.

이 연구의 첫번째 단계에서, 투여전과 비교한 QTc 평균 변화량을 sample-based correction법(QT 간격에 대한 심장 박동수의 영향을 제외시키는 방법)을 사용하여 각 약물에 대해 계산하였습니다. 지프라시돈군에서 투여전과 비교하여 관찰된 평균 QTc 증가량은 4가지 비교약제 (리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 할로페리돌)에 비해 약 9~14 msec 정도 더 높게 측정되었으나, 치오리다진에서 비해서는 약 14 msec정도 더 낮게 측정되었습니다.

이 연구의 두번째 단계에서, QTc 길이에 미치는 지프라시돈의 영향은 대사 저해제 (케토코나졸 200mg 1일 2회 투여)에 의해 증대되지 않았습니다.

위약대조 임상시험에서, 지프라시돈을 최대 권장 용량인 1일 160 mg으로 투여했을 때 위약에 비하여 QTc 간격이 약 10 msec가 증가되었습니다. 지프라시돈 임상시험에서, 지프라시돈을 투여받은 환자 3095명 중 2명 (0.06%)와 위약을 투여받은 환자 440명 중 1명 (0.23%)의ECG에서 QTc 간격이 임상적으로 상관성이 있을 가능성이 있는 역치인 500 msec를 초과하였습니다. 지프라시돈을 투여받은 환자 중 어떠한 예에서도 지프라시돈이 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았습니다.

QT/QTc 간격을 연장시키는 일부 약물이 torsade de pointes의 발생이나 이유를 알 수 없는 돌연사와 관련이 있었습니다. 시판후 조사에서 다른 여러 위험요인을 가진 환자에서 드물게 torsade de pointes가 보고되었습니다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았습니다.
다른 항정신병 약물과 위약에서와 마찬가지로, 권장 용량의 지프라시돈을 복용한 환자에서 이유를 알 수 없는 돌연사가 보고되었으나, 다른 항정신병 약물이나 위약에 비해 사망에 대한 위험도가 과도하게 높은 것으로 나타나지는 않았습니다.

다음과 같은 상황에서 QTc 간격을 연장하는 약물의 사용과 관련하여 torsade de pointes 및/혹은 돌연사의 발생 위험도가 증가될 수 있습니다:
(1) 서맥 (2) 저칼륨혈증 혹은 저마그네슘혈증 (3) QTc 간격을 연장하는 다른 약물의 병용 (4) 선천적으로 QT 간격의 연장이 있는 경우

심각한 전해질 이상, 특히 저칼륨혈증의 위험이 예상되는 환자에게 지프라시돈의 투여를 고려하는 경우 투여 전에 혈청내 칼륨과 마그네슘을 측정할 것을 권장합니다. 저칼륨혈증은 이뇨제 치료, 설사 및 기타 다른 이유들로 인해 나타날 수 있습니다. 혈청내 칼륨 및/혹은 마그네슘 농도가 낮은 환자는 약물투여가 시작되기 전에 이러한 전해질을 충분히 공급받아야 합니다. 지프라시돈을 투여받는 동안 이뇨제 치료가 시작되는 환자의 경우 혈청내 전해질을 정기적으로 모니터링하는 것이 필수적입니다. 또한, 지속적인 QTc 간격 연장은 더 큰 연장과 부정맥에 대한 위험도를 증가시킬 수 있으나, 통상적으로 이루어지는 ECG 스크리닝 방법이 그러한 환자를 발견해내는 데에 효과적인 지는 분명하지 않습니다. 더욱이, 지프라시돈은 심각한 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자에게는 피해야 합니다. QTc가 지속적으로 500 msec를 초과하는 것으로 확인된 환자에 대해서는 지프라시돈의 투여를 중단하여야 합니다.

지프라시돈 복용 환자가 torsades de pointes을 암시하는 증상 (예, 어지러움, 심계항진, 실신)을 경험하는 경우, 처방의는 추가적인 평가를 시작해야 합니다 (예, 홀터 모니터링이 유용할 수 있습니다).

2) 신경이완제 악성 증후군 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) :
신경이완제 악성 증후군은 치명적일 수 있는 복합적 증상으로서 이 약을 포함하여 항정신병 약물과 관련하여 보고되어 왔습니다. 이와 관련된 임상적 증상은 고열, 근육강직, 정신적 상태의 이상 및 불규칙한 맥박과 혈압, 빈맥, 심장 부정맥, 발한과 같은 불안정한 자율신경계 증상 등입니다. 다른 증상으로는 크레아틴 포스포키나아제의 증가, 횡문근융해 및 급성 신부전 등이 있을 수 있습니다. NMS가 나타난 경우 혹은 NMS와 관련된 다른 임상 증상없이 이유를 알 수 없는 발열이 있는 경우, 지프라시돈을 포함한 모든 항정신병 약물의 투여를 중단하여야 합니다.

3) 지연성 운동장애 :
최고 6주간 고정용량, 위약대조로 진행된 임상시험에서, 지프라시돈을 투여받은 환자군에서 보고된 약물투여와 관련된 지연성 운동장애의 빈도가 위약군과는 대등한 정도이고 활성 대조 약물군보다는 낮았습니다 (지프라시돈 0.4%, 할로페리돌 1.2%, 위약 0.7%). 52주간의 위약대조 임상시험에서, 지프라시돈을 투여받은 환자 219명 중 단 1명만이 지연성 운동장애를 경험하였습니다. 그러나, 다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 장기간 투여할 경우 지연성 운동장애의 위험도가 높아질 수 있으므로, 지연성 운동장애의 증상 혹은 증후가 지프라시돈을 복용 중인 환자에게서 나타나는 경우 감량이나 약물투여의 중단을 고려하여야 합니다. 이러한 증상은 일시적으로 나빠지거나 혹은 약물투여 중단 후에 나타날 수도 있습니다.

4) 치매와 관련된 정신병을 가진 노인들에서 사망률 증가 :
치매와 관련된 정신병을 가진 노인들에게 일부 항정신병 약물을 투여했을 때 위약 투여시보다 사망의 위험성이 증가된 것으로 보고되었습니다. 노인 치매 환자들에게 이 약을 투여한 연구 결과, 이 약 투여시 위약에 비해 사망의 위험성이 증가되는지 여부를 결정하기에는 충분하지 않았습니다. 이 약은 치매와 관련된 정신병을 가진 노인들에 대한 적응증이 허가되지 않았습니다.

5) 뇌혈관 질환 이상반응 위험 증가 :
일부 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매환자에 대한 무작위, 위약대조 임상 시험 결과 뇌혈관 질환 발생 위험이 세 배 가량 증가하는 것으로 나타났습니다. 위험률이 높아지는 이유는 알려져 있지 않습니다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제할 수 없습니다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 합니다.

6) 정맥혈전증 위험 :
항정신병 약물 사용시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있습니다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약물의 성분에 대한 과민반응을 나타내는 환자
2) 최근에 급성 심근 경색증의 병력이 있는 환자
3) 비보상성 심부전 환자
4) QT 간격 연장의 가능성이 있는 상태의 환자
- QT 간격의 연장이 나타나는 환자 혹은 QT 연장의 병력이 있는 환자
- 선천적인 long QT 증후군 환자
- QT 간격을 연장하는 것으로 알려져 있는 다른 약물을 사용하는 환자
- Class I과 Class III에 속하는 항부정맥 약물로 치료받는 부정맥 환자

5) 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 됩니다.

3. 이상반응
1) 외국에서 실시된 정신분열병에 관한 임상시험에서 보고된 이상반응

① 다음의 표는 위약대조 임상시험에서 지프라시돈에 대한 관련성이 있을 가능성이 있는, 관련성이 있다고 생각되는, 혹은 관련성이 알려지지 않은 이상반응이지만 임상시험에서 1% 이상의 비율로 보고된 것들을 보여주고 있습니다.

신체계 / 이상반응	이상반응이 보고된 환자의 비율	
	지프라시돈 (N=1063)	위약 (N=424)
전신계		
무력	1.5	0.5
두통	2.1	1.9
소화기계		
변비	1.4	1.0

구갈	1.7	0.5
타액분비증가	1.0	0.7
구역	2.9	1.4
구토	1.6	1.2
대사 및 영양계		
체중감소	1.4	1.7
신경계		
불안 (흥분)	1.4	0.9
정좌불능	6.8	5.2
불안	1.0	1.9
어지러움	2.6	2.1
운동장애	1.0	1.9
근긴장이상	2.5	1.2
추체외로 증후군	4.1	2.4
과다근육긴장증	1.2	0.5
불면	3.9	5.0
졸림	8.9	2.6
진전	1.5	1.7

② 다음은 위약대조 임상시험에서 1% 미만의 빈도이면서 위약에 비해 높게 나타난 이상반응입니다.

신체계	흔하지 않은 (0.1%≤빈도<1%)	드문 (0.01%≤빈도<0.1%)
전신계	실험실 검사 이상, 동통	알러지반응, 발열, 자살상상
심혈관계	저혈압, 체위성 저혈압, 빈맥	서맥, 울혈성심부전, 편두통
소화기계	소화불량, 고창, 혀부종	위염, 지방침착성간
혈액 및 림프계		호산구증가증
대사 및 영양계	SGPT 증가, 목마름	알칼라인 포스파타아제 증가, 탈수증, LDH 증가
근골격계	관절질환, 다리경련	관절통, 근육통, 근무력증
신경계	무도병아테토제, 차골성경축, 우울증, 구음장애, 대발작, 환각, 적개심, 운동기능감소증, 근력저하, 안구운동발작, 지각이상, 언어장애, 지연성 운동장애, 현기증	꿈이상, 비정상적 보행, 운동불능증, 운동실조, 혼돈, 신경병증, 마비, 혼미
호흡기계	비염	
피부 및 부속기관	반점상구진성 발진, 발진, 두드러기	건선, 피부질환
특수기관	시각이상	약시, 결막염, 안구건조증, 시신경염
요로비뇨기계	요실금	배뇨곤란, 여성형유방증, 발기부전

③ 추체외로 증후군 : 이중맹검, 활성약물 대조 임상시험에서, 추체외로 증후군에 대한 복합적 척도인 Movement Disorder Burden Scale이 할로페리돌과 리스페리돈에 비해 지프라시돈에서 더 양호하게 나타났습니다 ($p<0.05$). 뿐만 아니라, 정좌불능의 보고 빈도와 항콜린성 약물의 사용 빈도가 지프라시돈에 비해 할로페리돌과 리스페리돈군에서 더 높게 나타났습니다. 단기간, 위약대조 임상시험에서 지프라시돈을 투여받은 환자와 위약을 투여받은 환자로부터 보고된 추체외로 증후군의 빈도는 각각 5%와 1%이었습니다.

④ QT 간격 : 임상시험에서, 스크리닝 단계와 비교했을 때 연장된 QT 간격의 평균치가 3.3 msec이었습니다. 60 msec를 초과하는 연장은 지프라시돈과 위약을 투여받은 환자로부터 각각 추적한 결과의 1.3%와 0.7%에서 관찰되었습니다. 시판전 임상시험 데이터베이스에서, QTc 연장에 있어서 임상적으로 유의한 정도의 이상(≥500 msec)으로 보고된 임상례가 지프라시돈을 투여받은 환자의 경우 총 3095례 중 2례 (0.06%), 위약을 투여받은 환자의 경우 총 440례 중 1례 (0.23%)이었습니다.

⑤ 단기간, 위약대조로 진행된 임상시험에서 이상반응의 용량의존성 : 4개 임상시험으로부터 얻은 자료를 가지고 용량반응 분석을 한 결과, 다음과 같은 이상반응에 대해 명백한 용량상관성이 확인되었습니다 : 무력증, 기립성 저혈압, 식욕부진, 구갈, 타액분비 증가, 관절통, 불안, 어지러움, 근긴장이상, 과다근육긴장증, 졸림, 진전, 비염, 발진, 시각이상

⑥ 활력징후 (vital sign)의 변화 : 지프라시돈은 기립성 저혈압과 관련이 있습니다.

⑦ 프로락틴 농도 : 제2상/3상 임상시험에서, 지프라시돈을 투여받은 환자에서의 프로락틴 농도는 때때로 위약군에 비해 상승하였으나 (위약군 vs. 지프라시돈군, 3% vs. 12%), 그로 인해 나타난 임상적인 증상은 드물었습니다 (예, 여성형유방증 0.1%). 대부분의 환자에서 프로락틴의 수치는 약물투여의 중단없이 정상으로 회복되었습니다. 임상시험에서 프로락틴 증가의 정도와 빈도는 할로페리돌 (29%)이나 리스페리돈 (60%)을 투여받은 환자에 비해 지프라시돈 환자에서 더 낮았습니다.

⑧ 육체적 및 정신적 의존성 : 동물이나 사람에게 있어서 지프라시돈에 대한 남용, 내성 혹은 육체적 의존성에 대한 가능성은 체계적으로 연구되지 않았습니다. 임상시험에서 약물 탐닉 행위에 대한 어떠한 경향도 관찰되지 않았습니다. 그러나, 이러한 관찰은 체계적으로 이루어진 것이 아니기 때문에, 이와 같이 한정된 경험에 근거하여 시판 후 지프라시돈이 어느 정도로 오용 혹은 남용될 지를 예측하는 것은 불가능합니다. 결과적으로, 환자가 약물 남용의 경험이 있는 지를 주의하여 평가하여야 하며 그러한 환자들은 지프라시돈의 오남용을 나타내는 증상 (예, 내성발현, 용량증가, 약물을 찾는 행동 등)에 대해 면밀히 관찰하여야 합니다.

2) 외국에서 실시된 양극성 조증에 관한 임상시험 에서 보고된 이상반응

① 단기간, 위약대조 임상시험에서 보고된 약물투여 중단과 관련된 이상반응 :

단기간, 위약대조 임상시험에서 지프라시돈을 투여받은 환자의 약 6.5% (18/279), 위약을 투여받은 환자의 약 3.7% (5/136)가 이상반응으로 약물투여를 중단하였습니다. 지프라시돈 투여 환자군에서 중도탈락과 관련된 가장 흔한 이상반응은 정좌불능, 불안, 우울증, 어지러움, 근긴장이상, 발진 및 구토이었으며, 지프라시돈 투여군에서는 이들 이상반응 각각에 대해 2명의 중도탈락환자 (1%)가 있었던 반면 위약 투여군에서는 이 이상반응 중 근긴장이상과 발진에 대해서만 각각 1명씩의 중도탈락환자 (1%)가 있었습니다.

② 단기간, 위약대조 임상시험에서 흔하게 관찰된 이상반응 :

지프라시돈의 사용과 관련하여 가장 흔하게 관찰되었고 (발현율이 5% 이상인 경우) 위약 투여 환자군에서는 그와 대등한 발현율로 관찰되지 않은 (지프라시돈군에서의 발현율이 위약군에 비해 최소 2배 이상인 경우) 이상반응은 다음 표와 같습니다.

이상반응	이상반응이 보고된 환자의 비율	
	지프라시돈 (N=279)	위약 (N=136)
졸림	31	12

추체외로 관련 증상[1)]	31	12
어지러움[2)]	16	7
정좌불능	10	5
시각이상	6	3
무력	6	2
구토	5	2

- 추체외로 관련 증상[1)] : 추체외로 증후군, 과다근육긴장증, 근긴장이상, 운동장애, 운동기능감소증, 진전, 마비 및 연축 (움찔수축) 등을 포함함.
- 어지러움[2)] : 어지러움 (dizziness)과 두부경중감 (lightheadedness)을 포함함.

③ 단기간, 위약대조 임상시험에서 지프라시돈 투여 환자 중 2% 이상의 발현율로 관찰된 이상반응 :
다음 표는 양극성 조증 환자의 급성 치료기 동안 (최대 3주) 발생한 약물투여와 관련된 이상반응의 발현율을 정리한 것으로, 지프라시돈 투여군에서 2% 이상 발생한 것으로서 위약 투여군에 비해 지프라시돈 투여군에서의 발현율이 더 높게 나타난 이상반응만을 포함하고 있습니다.

신체계/이상반응	이상반응이 보고된 환자의 비율	
	지프라시돈 (N=279)	위약 (N=136)
전신계		
두통	18	17
무력	6	2
우연하게 생긴 손상	4	1
심혈관계		
고혈압	3	2
소화기계		
구역	10	7
설사	5	4
구갈	5	4
구토	5	2
타액분비증가	4	0
혀부종	3	1
연하곤란	2	0
근골격계		
근육통	2	0
신경계		
졸림	31	12
추체외로 관련 증상[1)]	31	12
어지러움[2)]	16	7
정좌불능	10	5
불안	5	4
감각저하	2	1
언어장애	2	0
호흡기계		
인두염	3	1
호흡곤란	2	1
피부 및 부속기관		
진균성 피부염	2	1
특수기관		
시각이상	6	3

- 추체외로 관련 증상[1] : 추체외로 증후군, 과다근육긴장증, 근긴장이상, 운동장애, 운동기능감소증, 진전, 마비 및 연축 (움찔수축) 등을 포함함. 이들 중 어느 것도 양극성 조증에 관한 임상시험에서 나타난 개별 발현율이 10% 이상인 것은 없었음.
- 어지러움[2] : 어지러움 (dizziness)과 두부경중감 (lightheadedness)을 포함함

④ 장기간, 위약대조 임상시험에서 보고된 체중증가
리튬 또는 발프로산의 보조요법으로서 성인환자를 대상으로 지프라시돈을 투여한 6개월, 위약대조, 양극성 장애의 유지요법에 대한 임상시험에서, 이중맹검기간동안 임상적으로 유의한 체중증가(체중의 7%이상 증가)의 발현율은 지프라시돈 그룹과 위약 그룹 모두에서 5.6%로 관찰되었습니다. 임상시험에서 지프라시돈에 적절한 내약성을 보였던 환자들만 유지기로 들어가 투약을 지속했음을 고려하여 이러한 결과에 대한 해석은 신중해야 합니다.
이 밖에 보고된 이상반응들은 이전에 실시되었던 정신분열증 임상시험이나 양극성 조증 임상시험과 유사하였으며, 전체적으로 유사한 안전성 프로파일을 나타내었습니다.

3) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응
① 국내에 거주하는 한국인을 대상으로 실시한 단일맹검, 활성약물대조 임상시험(정신분열병에 관한 임상시험)에서 지프라시돈과 리스페리돈을 투여받은 환자의 각각 8.9% (5/56)와 7.1% (4/56)가 이상반응으로 인하여 시험을 중단하였습니다. 지프라시돈 투여군에서 중도탈락과 관련된 이상반응은 저혈압, 자살시도, 추체외로 증후군, 불규칙한 맥동 및 약진 등이었습니다.

② 지프라시돈을 투여받은 환자군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응 (시험약물과의 인과관계와 관계없이 보고된 모든 이상반응)은 다음과 같습니다 :
전신계 : 복통, 사고로 인한 상해, 무력, 요통, 흉통, 오한, 발열, 두통, 경부통(neck pain), 동통, 자살시도
심혈관계 : 부정맥, 저혈압
소화기계 : 변비, 설사, 구갈, 소화불량
위장관계 : 구역, 치아변색, 구토
근골격계 : 근육통, 근무력증
신경계 : 비정상적인 보행, 불안(흥분), 정좌불능, 불안, 어지러움, 말더듬증, 근긴장이상, 추체외로 증후군, 환각, 불면, 과다근육긴장증, 신경증, 정신병, 졸림, 비정상적인 사고, 진전
호흡기계 : 호흡기 감염, 비염
피부 및 부속기관 : 박탈성 피부염, 가려움증, 발진, 피부이상, 두드러기
특수기관 : 시각 이상
비뇨생식기계 : 배뇨곤란, 발기불능, 빈뇨

③ 지프라시돈 투여군의 안전성 평가 결과, 기존에 알려지지 않았던 시험약물관련 이상반응의 발생은 없었고 실험실적 검사결과 및 활력징후 등의 변화도 리스페리돈 투여군에 비해 유의한 변동이 없었습니다. 실험실적 검사결과 중, 프로락틴은 스크리닝 검사결과가 정상이었다가 각 평가시점 검사에서 정상범위를 벗어나 증가된 경우가 지프라시돈 투여군과 리스페리돈 투여군에서 각각 48.3%, 62.5%로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 최종 평가시점에서 프로락틴 정상 상한치의 1.1배 초과한 상승을 보인 피험자는 지프라시돈 투여군과 리스페리돈 투여군에서 각각 60.4%, 88.7%로 두 군간에 유의한 차이가 있었습니다 (p=0.0008). 체중과 BMI 변화 측면에서는, 지프라시돈 투여군에서 베이스라인과 최종 방문시점의 체중 및BMI의 차이가 없는 것으로 평가(p=0.4902, 0.4808)된 반면 리스페리돈 투여군에서는 베이스라인과 최종 방문시점의 체중 및BMI가 유의하게

증가한 것으로 평가되었습니다 ($p<0.0001$).

4) 시판 후 경험을 통해 보고된 이상반응
심혈관계 : 체위성 저혈압, 빈맥, torsade de pointes, 실신, 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함, 빈도불명)
위장관계 : 구토, 연하곤란, 혀부종
신경계 : 신경이완제 악성 증후군, 얼굴처짐(facial droop), 세로토닌 증후군 (단독, 또는 세로토닌성 약물과 병용시), 지연성운동장애
정신계 : 불면, 조증/경조병
생식기계 및 유방 이상 : 유루증, 지속발기증
피부 및 부속기관 : 알러지 반응(알러지성 피부염, 혈관부종, 구강안면부종, 두드러기), 발진, 혈관부종
신장 및 비뇨기계 : 야뇨증, 요실금

4. 일반적 주의
1) 발진 :
지프라시돈에 대한 시판 전 임상시험에서, 환자의 약 5%에게서 발진 및/혹은 두드러기가 나타났으며 이들 중 약 1/60이 투여를 중단했습니다. 발진의 발현은 지프라시돈의 용량과 관련성이 있었으나, 이러한 결과는 고용량을 복용한 환자의 경우 약물에의 노출시간이 더 길다는 것으로도 설명될 수 있습니다. 발진이 나타난 몇몇 환자에서 이와 관련된 전신성 질환의 증상 및 증후 (예, WBCs의 증가)가 있었습니다. 대부분의 환자들은 항히스타민제 혹은 스테로이드의 보조적 투여 및/혹은 지프라시돈의 투여 중단으로 즉시 증상이 개선되었으며, 이러한 증상을 경험한 모든 환자들이 완전히 회복된 것으로 보고되었습니다. 다른 병인이 확인되지 못한 발진이 나타난 경우, 지프라시돈을 중단하여야 합니다.

2) 기립성 저혈압 :
지프라시돈은 특히 용량조절단계의 초기에 어지러움, 빈맥, 일부 환자에서는 실신과 관련된 기립성 저혈압을 유도할 수 있는데, 이것은 아마도 지프라시돈의 1-아드레날린 수용체에 대한 길항작용을 반영하는 것으로 생각됩니다. 실신은 지프라시돈을 투여받은 환자의 0.6%에서 보고되었습니다.

지프라시돈은 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환이 있는 것으로 알려진 환자 혹은 저혈압이 나타날 가능성이 있는 상태에 있는 환자의 경우 특히 주의하여 투여해야 합니다.

3) 알코올 :
지프라시돈의 주된 CNS 작용을 고려할 때, 알코올과 함께 복용하는 경우 주의해야 합니다.

4) 발작 :
다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 발작의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 주의할 것을 권장합니다.

5) 고프로락틴혈증 :
도파민성 D2 수용체에 대해 길항작용을 하는 다른 약물과 마찬가지로, 지프라시돈은 사람에서 프로락틴의 농도를 증가시킵니다. 프로락틴 농도의 증가는 지프라시돈에 대한 동물실험에서도 또한 관찰되었으며, 마우스에서는 유선 종양의 증가와 관련이 있었습니다 비슷한 영향이 랫트에서는 관찰되지 않았습니다. 조직 배양 실험에서 사람 유방암의 약 1/30이 in vitro상에서 프로락틴-의존성으로 나타났는데, 프로락틴은 이전에 유방암이

발견되었던 환자에게 지프라시돈의 처방을 고려할 경우 중요한 요인이 됩니다. 유루증, 무월경증 및 발기부전과 같은 이상이 프로락틴을 상승시키는 물질과 관련하여 보고되어 있으나, 대부분의 환자에서 혈청 프로락틴 증가의 임상적 의미가 알려져 있지 않습니다. 현재까지 이루어진 어떠한 임상시험이나 역학 조사에서도 이러한 계열의 약물의 장기 투여와 사람에서의 종양발생 사이의 상관성이 나타나지 않았습니다 지금 시점에서 결론을 내리기에는 현재 존재하는 증거들이 너무 제한적인 것으로 생각됩니다.

6) 지속발기증
시판 전 자료에서 지속발기증이 1례 보고되었습니다. 지프라시돈 투여와의 상관관계는 밝혀지지 않았으나, -아드레날린성 수용체 저해 작용이 있는 다른 약물들이 지속발기증을 유발시키는 것이 보고되어 있고 지프라시돈이 이러한 작용을 일부 나타낼 수 있는 가능성이 있습니다. 중증의 지속발기증은 외과적인 처치를 필요로 할 수 있습니다.

7) 체온 조절
시판 전 임상시험에서 지프라시돈과 관련하여 보고되지는 않았으나, 심부체온을 낮추는 신체능력의 이상이 항정신병 약물에 의해 나타나는 것이 알려져 있습니다. 심부체온을 상승시킬 수 있는 상태 (예, 격렬한 운동, 극심한 고온에 노출되는 경우, 항콜린성 작용을 나타내는 약물을 병용하는 경우, 혹은 탈수되기 쉬운 상태)를 경험하게 될 환자에게 지프라시돈을 처방할 경우 적절한 주의가 권장됩니다.

8) 연하곤란
식도운동장애와 흡인이 항정신병 약물의 사용과 관련되어 왔습니다. 흡인성 폐렴은 고령 환자의, 특히 진행된 알츠하이머형 치매가 있는 환자의 사망과 이환에 대한 흔한 원인 중 하나입니다. 흡인성 폐렴에 대한 위험성이 있는 환자의 경우는 지프라시돈과 그 외 다른 항정신병 약물을 주의하여 투여하여야 합니다.

9) 자살
정신질환에는 자살을 시도할 수 있는 가능성이 내재되어 있으므로 고위험군 환자에 대한 면밀한 관찰이 약물투여와 병행되어야 합니다. 과량복용의 위험을 낮추기 위해서는 적절한 환자 관리와 함께 최소량의 지프라시돈을 처방하여야 합니다.

10) 병용질환이 있는 환자에 대한 투여
어떤 특정 전신 질환이 함께 있는 환자에 대한 지프라시돈의 임상 사용 경험이 매우 제한적입니다. 심근경색이나 불안정형 심질환을 최근 경험한 환자를 대상으로 하여 상당한 정도의 지프라시돈을 사용하거나 지프라시돈에 대해 평가해 본 적이 없습니다. 이러한 진단을 받은 환자는 시판 전 임상시험에서 제외시켰습니다. 지프라시돈으로 인한 QTc 연장과 체위성 저혈압의 위험 때문에 심질환이 있는 환자의 경우 주의하여 관찰하여야 합니다.

11) 다른 항정신병 약물과 마찬가지로 지프라시돈은 졸림을 유발할 수 있습니다. 따라서 운전이나 기계를 조작할 가능성이 있는 환자는 적절한 주의를 요합니다.

5. 상호작용
1) 지프라시돈이 다른 약물에 미치는 영향
① 사람의 간 마이크로좀을 사용한 실험에서 지프라시돈은 CYP1A2, CYP2C9 혹은 CYP2C19에 대해 저해작용을 나타내지 않았습니다. 시험관 내 시험에서 CYP2D6와 CYP3A4를 저해하는 데에 필요한 지프라시돈의 농

도는 생체 내 시험에서 예상되는 유리 농도에 비해 최소한 1000배 더 높았습니다. 이러한 결과의 임상적인 연관성은 불확실하지만, 지프라시돈이 이들 효소를 매개로 하여 임상적으로 중요한 약물 상호작용을 일으킬 것으로 생각되지 않습니다.

② QTc 연장 : 다른 항정신병 약물과 마찬가지로, Type IA와 IIIA 항부정맥 약물을 복용하고 있는 경우 QTc 연장의 가능성은 높습니다. 강력한CYP3A4 저해제인 케토코나졸과의 병용이 지프라시돈을 단독으로 투여하는 경우와 비교했을 때 QTc에 영향을 미치지 않았습니다.

③ 덱스트로메톨판 : CYP2D6의 기질인 덱스트로메톨판의 약동학적 특성과 대사가 지프라시돈에 의해 영향을 받지 않았습니다.

④ 경구 피임제 : 지프라시돈 20 mg 1일 2회 투여가 에스트로젠 (CYP3A4의 기질인 에치닐 에스트라다이올 0.03 mg)이나 프로게스테론 성분 (레보노르게스테롤 0.15 mg)의 약동학적 특성에 유의성있는 변화를 가져오지 않았습니다.

⑤ 리튬 : 지프라시돈 40 mg 1일 2회 투여와의 병용이 리튬을 450 mg 1일 2회 용법으로 7일간 투여한 경우 리튬의 약동학적 특성에 아무 영향을 미치지 않았습니다. 양극성 장애 환자의 유지요법에 대한 임상시험에서 지프라시돈은 리튬의 평균치료농도에 영향을 미치지 않았습니다.

⑥ 발프로산 : 발프로산과 지프라시돈의 공통되는 대사경로가 없기 때문에 두 약물의 약동학적 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다. 양극성 장애 환자의 유지요법에 대한 임상시험에서 발프로산에 보조적으로 투여된 지프라시돈은 발프로산의 평균치료농도에 영향을 미치지 않았습니다.

2) 다른 약물이 지프라시돈에 미치는 영향
① 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여가 지프라시돈의 혈청내 농도를 증가시킬 가능성이 있습니다. 이러한 가능성의 임상적 중요성은 명확히 정의되어 있지 않습니다.

② 케토코나졸 : 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 (400 mg/day)이 지프라시돈의 혈청 농도를 약 35~40%정도 증가시켰습니다. 케토코나졸을 투여하는 동안, 지프라시돈의 예상 Tmax 시점에서 S-methyl-dihydroziprasidone의 혈청 내 농도가 55% 증가되었습니다. 추가적인 QTc 연장은 관찰되지 않았습니다.

③ 카바마제핀 : CYP3A4 유도제인 카바마제핀은 지프라시돈의 AUC와 Cmax를 감소시켰습니다 (AUC와 Cmax에서 각각 36%와 25%).

④ 시메티딘 : CYP3A4 저해제인 시메티딘은 800 mg을 1일 1회 투여하는 용법으로 2일간 투여했을 때 지프라시돈의 약동학적 특성을 유의하게 변화시키지 않았습니다.

⑤ CNS 작용 약물 : 지프라시돈의 주된 CNS 작용을 고려할 때, 다른 중추신경계 작용 약물과 병용하는 경우 주의해야 합니다. 지프라시돈이 in vitro 상에서 도파민성 길항작용을 나타내므로 도파민 수용체에 직접 혹은 간접적으로 작용하는 효현제들의 작용을 길항할 수 있습니다.

⑥ 제산제 : 알루미늄과 마그네슘을 포함하는 제산제를 반복 투여하는 것이 지프라시돈의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았습니다.

⑦ 기타 : 이외에도, 임상시험에서 약동학적 특성을 스크리닝한 환자들에서 벤즈트로핀, 프로파놀롤 혹은 로라제팜과 임상적으로 유의한 상호작용에 대한 어떠한 증거도 관찰되지 않았습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

동물실험에서, 지프라시돈은 랫트와 토끼의 태반을 통과하고, 사람의 치료용량과 유사한 용량에서 최기형성이 있을 가능성을 포함하여 발달단계에서의 독성이 관찰되었습니다. 지프라시돈을 기관형성기에 있는 임신한 토끼에 투여했을 때, 30 mg/kg/day 용량 (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량인 160 mg/day의 3배에 해당)에서 태아의 구조적 이상 (심실중격결손 및 다른 심혈관계 기형, 신장 변형)의 빈도가 증가된 것으로 관찰되었습니다. 발달단계에 미치는 이와 같은 영향이 모체독성으로 인한 것인지를 보여주는 증거는 없었습니다. 발달단계에 미치는 영향이 전혀 관찰되지 않은 용량이 10 mg/kg/day (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량에 해당)이었습니다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 지프라시돈을 최고 160 mg/kg/day의 용량 (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량인 160 mg/day의 8배에 해당)으로 기관형성기관동안 투여했을 때, 모체독성과 관련되어 있지 않은 배태자 발달단계에 대한 이상반응이 관찰되지 않았습니다. 랫트에서 임신기간동안 지프라시돈을 10 mg/kg/day 이상의 용량 (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 0.5배에 해당)으로 투여했을 때 사산의 빈도가 증가하였습니다 출산전후의 사망률에 영향을 미치지 않는 용량 (5 mg/kg/day)에서 예측되는 전신노출도가 사람의 최고 권장용량에서 관찰되는 수치보다 낮았습니다. 지프라시돈 40 mg/kg/day (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 2배에 해당)를 랫트에 임신 및 수유기간동안 경구로 투여한 경우, 새끼들에서 출생후 사망률의 증가, 성장 저해 및 발달 지연이 나타났습니다. 새끼에 아무 영향을 미치지 않는 용량 (5 mg/kg/day)을 투여했을 때 모체에서 예측되는 전신노출도가 사람에서 최고 권장용량으로 투여했을 때 관찰되는 것보다 낮았습니다.

임신한 여성을 대상으로 이루어진 적절히 잘 통제된 임상시험은 없습니다. 사람에서의 경험이 제한되어 있으므로, 임신기간 중 지프라시돈을 투여하는 것을 권장하지 않습니다. 임신 기간 중 지프라시돈의 사용이 반드시 필요하고 모체에서 예상되는 잇점이 태자에 미칠 수 있는 위험성을 상회하는 경우에 한해서 지프라시돈을 투여해야 합니다.

2) 수유부에 대한 투여

지프라시돈이 동물이나 사람의 유즙을 통해 배설이 되는 지는 알려져 있지 않습니다. 지프라시돈 40 mg/kg/day (mg/m2으로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 2배에 해당)를 랫트에 임신 및 수유기간동안 경구로 투여한 경우, 새끼들의 출생후 사망률의 증가, 성장 저해 및 발달 지연이 나타났습니다. 새끼에 아무 영향을 미치지 않는 용량 (5 mg/kg/day)을 투여했을 때 모체에서 예측되는 전신노출도가 사람에서 최고 권장용량으로 투여했을 때 관찰되는 것보다 낮았습니다. 지프라시돈을 복용하고 있는 환자는 수유를 하지 않아야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 지프라시돈의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

8. 과량투여시의 처치

1) 지프라시돈의 과량복용에 대한 경험은 매우 적습니다. 현재까지 보고되어 있는 최고 단회투여용량은 12,800㎎입니다. 이 사례에서 추체외로 증후군, 446msec의 QTc 간격 연장(심장 관련 후유증 없이)이 보고되었습니다. 일반적으로 과량복용시에 가장 흔하게 보고되는 증상은 추체외로 증후군, 졸림, 진전, 불안입니다.

2) 과량복용으로 의심되는 경우 약물을 반복적으로 복용했을 가능성이 고려되어야 합니다. 지프라시돈에 대한 특정한 해독제는 없습니다. 급성 과량복용의 경우, 기도 확보를 유지하고 적절한 호흡과 산소공급이 이루어지고 있는지 확인하십시오. 과량복용으로 인한 둔감, 경련 혹은 머리와 목 부위의 근긴장이상 반응의 가능성으로 구토가 수반되어 흡인의 위험성을 유발할 수 있습니다. 심혈관계에 대한 모니터링을 즉시 시작하고, 부정맥의 가능성을 발견하기 위해 심전도상의 모니터링이 지속적으로 이루어져야 합니다. 지프라시돈의 단백결합이 높은 점을 고려했을 때 혈액투석은 과량복용의 치료에 유익할 것으로 생각되지 않습니다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 모니터링과 관찰을 계속하여야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 변질변패를 방지할 수 있도록 실온(1~30℃)에서 보관하십시오.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 합니다.

10. 기타

1) 발암성 : 랫트와 마우스의 먹이에 지프라시돈을 섞어서 투여하여 평생에 걸친 발암성 연구를 시행하였습니다. 최고 12 mg/kg/day (사람에게 최고 권장용량을 투여했을 때에 관찰되는 전신노출도 (혈장 AUC0-24h)와 유사한 전신노출도가 관찰되는 용량)까지 랫트에 투여했을 때 종양 발생 빈도가 증가하는 증거는 확인되지 않았습니다. 수컷 마우스에서 최고 200 mg/kg/day (사람에게 최고 권장용량을 투여했을 때에 관찰되는 전신노출도의 약 2.5배에 해당하는 전신노출도가 관찰되는 용량)까지 투여했을 때 종양 발생 빈도가 증가하지 않았습니다. 암컷 마우스에 50~200 mg/kg/day (사람에게 최고 권장용량을 투여했을 때에 관찰되는 전신노출도의 약 1~4배에 해당하는 전신노출도가 관찰되는 용량)을 투여했을 때, 뇌하수체와 유선의 과다형성 및 종양의 빈도가 용량의존적으로 증가한 것 (뇌하수체의 경우, 면역조직학적으로 프로락틴에 의해 유도되는 것으로 보이는 증상)이 관찰되었습니다 이러한 증상에 대해 아무 영향을 미치지 않는 용량수준은 확인되지 않았습니다. 설치류의 뇌하수체와 유선에서의 증식성 변화는 다른 항정신병 약물의 장기 투여 후에 관찰되었던 증상으로 프로락틴 농도의 증가와 관련이 있습니다. 임상시험과 역학 조사를 통해 이러한 계열에 속하는 약물의 투여와 사람에서의 종양형성 사이에 상관성이 있음이 확인되지는 않았으나, 이전에 유방암이 관찰된 적이 있거나 유방암 가족력이 있는 환자에게 지프라시돈을 투여하는 것을 피해야 합니다. 뇌하수체 종양이 있는 환자에게 지프라시돈의 투여를 고려할 경우 주의를 요합니다.

2) 돌연변이성 : 유전자 돌연변이와 염색체 손상에 대한 시험에서 지프라시돈의 유전독성 가능성을 알아보았습니다. Ames 시험 결과 대사성 활성이 없는 상태에서 S. typhimurium에 속하는 한 종이 재현성있는 반응을 나타냈습니다. In vitro 상에서의 포유류 배양세포를 이용한 유전자 돌연변이 시험과 사람의 림프구를 이용한 in vitro상의 염색체이상 시험에서는 해석하기 어려운 결과가 나타났습니다. 마우스 골수에 대한 in vivo 상의 염색체이상 시험에서 지프라시돈이 음성반응을 보였습니다.

3) 생식기능 장애 : 랫트에서 지프라시돈을 10~160 mg/kg/day (mg/m2로 했을 때 사람의 최고 권장용량인 160 mg/kg/day의 0.5~8배에 해당하는 용량)의 용량으로 투여했을 때 교미하는 데에 걸리는 시간이 증가된

것으로 관찰되었습니다. 랫트에 경구로 160 mg/kg/day의 용량 (mg/m2로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 8배에 해당하는 용량)을 투여했을 때 생식기능에 장애가 있었으며, 아무 영향을 미치지 않는 용량은 40 mg/kg/day (mg/m2로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 2배에 해당하는 용량)이었습니다. 이러한 영향은 랫트에 미치는 도파민 길항제의 약리학적 작용인 발정주기 길이의 연장에 기인하여 암컷에서 나타나는 것으로 보입니다. 160 mg/kg/day를 투여한 수컷과 약물을 투여하지 않은 암컷을 교미했을 때 생식기능에 이상이 없었고, 수컷 랫트에 200 mg/kg/day (mg/m2로 했을 때 사람의 최고 권장용량의 11배에 해당하는 용량)을 투여한 한 실험에서 약물투여와 관련된 어떠한 결과도 관찰되지 않았습니다.