의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-06-24	접수번호	20220058042
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜한국얀센		
제 품 명		인베가하피에라주사(팔리페리돈팔미테이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		팔리페리돈팔미테이트(DMF 등록번호 : 수217-12-ND, 수217-13-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(3.5mL) 1프리필드시린지(1092밀리그램) 중 팔리페리돈팔미테이트(팔리페리돈으로서 700 mg) 1092밀리그램 (5mL) 1프리필드시린지(1560밀리그램) 중 팔리페리돈팔미테이트(팔리페리돈으로서 1000 mg) 1560밀리그램		
신청사항	효능효과	조현병의 치료 (팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료받았거나 3개월 지속형 주사제로 최소 한 사이클 동안 충분히 치료받은 경우에 한함)		
	용법용량	붙임 참조		
최종 허가 사항	허가일자	2022.09.22.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 (기시) 이희진 주무관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 박미자 주무관, 강영아 과장

* 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

조현병의 치료 (팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료받았거나 3개월 지속형 주사제로 최소 한 사이클 동안 충분히 치료 받은 경우에 한함)

○ 용법·용량

성인: 이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 156mg 혹은 234mg(팔리페리돈으로서 100mg 혹은 150mg)을 최소 4개월(표1) 혹은 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 546mg 혹은 819mg(팔리페리돈으로서 350mg 혹은 525mg)을 최소 한 사이클(표2) 동안 충분히 치료받은 경우에 사용한다.

일정한 유지용량을 확립하기 위해서는 이 약의 투여 개시 전 마지막 두 번의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량은 동일하게 투여할 것이 권장된다. 이 약은 의료진에 의해 매 6개월마다 둔부 근육주사로만 투여한다.

팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 충분히 치료받은 환자

표 1과 같이 이 약을 투여하기 직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에 근거하여 설정된 이 약의 용량을 다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 투여 시점에 투여한다. 이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 다음 투여 시점 전후로 일주일 내에 투여할 수 있다.

표 1. 직전 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에서 6개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트 주사제로 용량 환산

직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량		이 약의 투여개시용량
156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	→	1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)
234 mg	→	1560 mg

(팔리페리돈으로서 150 mg)		(팔리페리돈으로서 1000 mg)

팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 39 mg, 78 mg, 117 mg (팔리페리돈으로서 25 mg, 50 mg, 75 mg)로부터의 전환은 연구되지 않았다.

팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제로 충분히 치료받은 환자

표 2와 같이 이 약을 투여하기 직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량에 근거하여 설정된 이 약의 용량을 다음 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 투여 시점에 투여한다. 이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 다음 투여 시점 전후로 14일 내에 투여할 수 있다.

표 2. 직전 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량에서 6개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트 주사제로 용량 환산

직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량		이 약의 투여개시용량
546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)	→	1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	→	1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)

팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 273 mg, 410 mg (팔리페리돈으로서 175 mg, 263 mg)로부터의 전환은 연구되지 않았다.

투여주기

이 약의 첫 투여 이후, 매 6개월마다 투여하도록 한다. 투여를 놓치지 않기 위하여, 예정된 6개월 투여 시점의 2주 전 혹은 3주 후까지 투여 가능하다. 필요한 경우, 용량조절은 개별 환자의 내약성 및/또는 유효성에 기반하여 1092 mg에서 1560 mg (팔리페리돈으로서 700 mg에서 1000 mg)의 범위 내에서 매 6개월마다 조절될 수 있다. 이 약의 장기지속성 때문에 조절된 용량에 대한 환자의 반응은 수개월간 명백하게 나타나지 않을 수 있다. 만약 환자의 증상이 지속된다면, 환자를 임상 지침에 따라 적절하게 치료하도록 한다.

투여를 놓친 경우

이 약의 투여는 놓치지 않도록 한다. 예정된 6개월 투여 시점의 2주 전 혹은 3주 후 이내의 투여는 투여를 놓쳤다고 간주하지 않는다.

6개월 3주 초과에서 8개월 미만까지 투여를 놓친 경우

이 약의 직전 투여 후 6개월 3주 초과에서 8개월 미만까지 투여하지 못한 경우, 이 약의 다음 용량을 투여하지 않는다. 대신 표 3에 따라 치료를 재개한다.

표 3. 이 약의 투여를 6개월 3주 초과 8개월 미만까지 놓친 경우, 치료의 재개

직전 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 지속형 주사제 용량	팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 1번 투여하는 용량 (삼각근)	이후 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 지속형 주사제 용량 (둔부근)
	1일	1일 이후로 1개월
1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)
1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)	234 mg (팔리페리돈으로서 150 mg)	1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)

8개월 이상에서 11개월까지 투여를 놓친 경우

이 약의 직전 투여 후 8개월 이상에서 11개월까지 투여하지 못한 경우, 이 약의 다음 용량을 투여하지 않는다. 대신 표 4를 따라 치료를 재개한다.

표 4. 이 약의 투여를 8개월 이상 11개월까지 놓친 경우, 치료의 재개

직전 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 지속형 주사제 용량	팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 일주일 간격으로 2번 투여하는 용량 (삼각근)		이후 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 지속형 주사제 용량 (둔부근)
	1일→	8일→	8일 이후로 1개월
1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)
1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)

11개월 초과하여 투여를 놓친 경우

이 약의 직전 투여 후 11개월 초과하여 투여를 놓친 경우, 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 허가사항(용법·용량)에 따라 치료를 재개한다. 이 약은 환자가 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월간 충분히 치료받은 이후에 투여하도록 한다. 일정한 유지용량을 확립하기 위해서는 이 약의 투여 개시 전 마지막 두 번의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량은 동일하게 투여할 것이 권장된다.

<다른 항정신병 약물로부터의 전환>

이 약은 반드시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 혹은 3개월 지속형 주사제로 최소 한 사이클 동안 충분한 치료를 받은 환자에게 사용한다.

이 약을 중단할 경우, 이 약의 특성상 장기방출 된다는 점을 고려하여야 한다. 다른 항정신병 약물에서 권장되는 바와 같이, 지속적으로 존재하는 추체외로 증상에 대한 약물치료가 필요한 지에 대해 주기적으로 평가하여야 한다.

<이 약에서 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제로의 전환>

이 약에서 유사한 용량 수준의 팔리페리돈 노출을 얻기 위한 용량 전환 요법으로 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제로 전환하는 경우, 이 약의 직전 투여 6개월 이후부터 표 5에 따라 시작하여야 한다. 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제는 이후 3개월을 주기로 투여한다.

표5. 이전 6개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트에서 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형으로의 전환 요법

이 약의 직전 용량		다음 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 용량
1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)	→	546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)
1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)	→	819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)

<이 약에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로의 전환>

이 약에서 유사한 용량 수준의 팔리페리돈 노출을 얻기 위한 용량 전환 요법으로 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 전환하는 경우, 이 약의 직전 투여 6개월 이후부터 표 6에 따라 시작하여야 한다. 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형

주사제는 이후 매달을 주기로 투여한다.

표6. 이전 6개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형의 전환 요법

이 약의 직전 용량		다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 용량
1092 mg (팔리페리돈으로서 700 mg)	→	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)
1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)	→	234 mg (팔리페리돈으로 150 mg)

팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 허가사항(용법·용량)에 기술되어 있는 투여개시용량은 필요하지 않다.

<이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로의 전환>

이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로 전환하는 경우, 매일 복용하는 팔리페리돈 서방정은 이 약의 직전 투여 6개월 이후부터 시작하여야 한다. 몇 개월의 전환기간에 걸쳐 표 7에 따라 팔리페리돈 서방정으로 전환하여야 한다. 표7는 이 약의 용량에서 이전에 안정화된 환자들이 1일 1회 팔리페리돈 서방정을 투여하였을 때 유사한 팔리페리돈 노출을 획득하기 위한 용량 전환 요법이다.

표 7. 이 약을 1일 1회 팔리페리돈 서방정으로 변경 시 전환요법

	이 약의 직전 용량 투여 후		
	6개월 이상~ 9개월 이하	9개월 초과 ~ 12개월 이상	12개월 초과
이 약의 직전 투여 용량	경구 팔리페리돈 서방정의 용량		
1092 mg (팔리페리돈으로 700 mg)	3 mg	6 mg	9 mg
1560 mg (팔리페리돈으로서 1000 mg)	6 mg	9 mg	12 mg

* 경구 팔리페리돈 서방정의 용량은 약물전환의 사유, 이전 팔리페리돈 치료에 대한 반응, 정신병적 증상의 정도 및/또는 내약성을 고려하여 개별화되어야 한다.

특수한 환자

<소아>

18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

<고령자>

65세 이상 고령자에서의 안전성 및 유효성은 충분히 확립되지 않았으나, 일반적으로, 정상 신기능을 가진 고령자에 이 약의 권장용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로 아래의 신장애 환자에 대한 용량 권장사항을 참조한다.

<신장애>

이 약은 신장애 환자에 대해 체계적으로 연구된 바 없다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 ≥ 50 ~ ≤80 mL/min)에게 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여하여 용량조절을 하고 안정화되도록 한다. 표 1, 2와 같이 이 약을 투여하기 직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 혹은 3개월 지속형 주사제 용량에 근거하여 설정된 이 약의 용량을 다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 혹은 3개월 지속형 주사제 투여 시점에 투여한다. 경증의 신장애 환자에서 이 약의 최고 권장 용량은 1092mg(팔리페리돈으로서 700mg)이다. 이 약은 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 〈50 mL/min)에게는 권장되지 않는다.

<간장애>

이 약은 간장애 환자에서 연구된 바 없다. 경구 팔리페리돈에 대한 연구에 근거하였을 때, 경증 또는 중등도 간장애 환자에서는 용량조절이 요구되지 않는다. 팔리페리돈은 중증의 간장애 환자에 대해 연구된 바 없다.

<투여 관련 정보>

이 약은 매 6개월마다 투여되어야 한다.

매 투여시 의료진에 의해 투여되어야 한다.

주사제는 투여 전에 육안으로 이물질 및 변색을 확인하여야 한다.

이 약은 고농축 제품으로 균질한 현탁액이 되도록 다음 단계들을 시행한다:

● 시린지의 캡을 위로 향하여 잡고, 빠르게 위 아래로 최소 15초 동안 흔든다.

● 잠시 쉬고, 손목을 느슨하게 한 상태로 다시 같은 방법으로 빠르게 15초 동안 흔든 후 바로 환자에게 투여한다.

만약 투여까지 5분이 경과되었다면, 시린지를 다시 위와 같이 흔들어 균질한 현탁액이 되도록 한다.

이 약은 둔부 근육주사로만 투여하여야 한다. 그 외 다른 경로로 투여해서는 안 된다. 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 매번 의료진에 의해 투여되어야 한다. 이 약은 한 번에 주사해야 한다. 한 번에 투여할 양을 분할하여 투여해서는 안 된다. 투여 시에는 둔부를 4등분하였을 때 위쪽 중 바깥쪽에 천천히, 깊숙이 투여하여야 한다. 이후 주사 시에는 양쪽 둔부에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

환자의 체중과 상관없이, 이 약을 투여할 때에는 이 약과 함께 제공되는 얇은 벽면을 가진 20게이지, $1\frac{1}{2}$ 인치의 주사침만을 사용한다. 막힐 위험을 줄이기 위해, 이 약의 투여 시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 혹은 3개월 지속형 주사제에서 제공되는 주사침 또는 상업적으로 시판되는 주사침을 사용해서는 안 된다.

이 약과 다른 항정신병 약물을 병용하는 것에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

불완전한 투여

이 약은 고농축 제품으로 균질한 현탁액과 투여 시 바늘이 막히는 것을 방지하기 위해 특정 단계를 거쳐 투여하는 것이 필요하다. 시린지를 적절히 흔드는 것이 불완전 투여를 방지할 수 있다. 제품을 수평방향으로 운송하고 보관하면 재현탁 될 수 있는 가능성이 높아진다. 불완전한 투여를 막기 위하여 '적용상의 주의'를 참고한다. 불완전한 용량을 투여한 경우, 시린지에 남은 약액을 재 투여하지 말아야 하며 추가 용량을 투여하지 않는다. 이 약의 6개월 뒤 투여 시점까지 면밀하게 모니터링하고 환자를 적절하게 치료하도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

항정신병 약물을 투여 받은 치매관련 정신병이 있는 고령자에서 사망률이 증가하였다. 비정형 항정신병 약물을 투여 받고 있던 환자를 대상으로 한 17건의 위약 대조군 연구(10주간)를 분석한 결과, 약물을 투여 받은 환자의 사망 위험이 위약을 투여 받은 환자의 사망 위험보다 1.6~1.7배 높게 나타났다. 10주간 약물을 투여 받은 환자군의 사망률은 약 4.5%, 위약투여군의 사망률은 약 2.6%이었다. 사망의 원인은 다양하였지만, 사실상 대부분은 심혈관(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴) 중 하나와

관련이 있는 것으로 보였다. 관찰조사는 비정형 항정신병 약물과 유사하게 정형 항정신병 약물 투여 시에도 사망률이 증가할 수 있다고 제시한다. 환자의 일부 특징과는 대조적으로 관찰조사에서 사망률이 증가한 결과가 항정신병 약물 때문일 가능성은 명확하지 않다. 이 약은 치매성 정신질환 환자의 치료에 허가되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자
2) 리스페리돈, 팔리페리돈에 대한 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소, 항고혈압제 투여 등)로 알려진 환자
2) 뇌전증 환자
3) 신장애 환자
4) 중증의 간장애 환자
5) 체온이 상승될 수 있는 상태를 경험할 환자(과격한 운동, 과다한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물과의 병용투여 또는 탈수환자 등)
6) 파킨슨증이나 Lewy Body 치매 환자
7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부

4. 약물이상반응

이 항목에서는 약물이상반응을 기술하였다. 약물이상반응이란 활용 가능한 이상사례 정보의 포괄적인 분석에 근거하여 이 약의 사용과 합당하게 관련이 있다고 간주되는 이상사례를 의미한다. 이 약에 대한 인과관계는 개별 사례에서 확실하게 규명될 수 없다. 또한, 임상시험은 상당히 다양한 조건에서 시행이 되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율과 직접적으로 비교될 수 없으며 치료 관행에서 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

1) 임상연구자료

아래의 표 8 자료는 1개월 또는 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트에 안정화된 702명의 시험 대상자를 2:1의 비율로 이 약 투여군 (478명) 혹은 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군 (224명)으로 무작위 배정하여 12개월간 진행한 임상연구 결과에 기반한다.

표8. 조현병 시험대상자에서 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군 임상연구에서

이 약에서 확인된 약물이상반응 발생률

	라벨공개	이중 눈가림	
기관계 약물이상반응[a]	1개월 또는 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 (N=838) n (%)	3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 (N=224) n (%)	이 약 (N=478) n (%)
혈액 및 림프계 장애			
빈혈	0	2 (0.9)	5 (1.0)
각종 심장장애			
서맥	0	2 (0.9)	1 (0.2)
빈맥	3 (0.4)	1 (0.4)	7 (1.5)
귀 및 미로 장애			
현훈	1 (0.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
각종 위장관 장애			
변비	2 (0.2)	0	5 (1.0)
설사	6 (0.7)	2 (0.9)	11 (2.3)
오심	5 (0.6)	2 (0.9)	5 (1.0)
구토	4 (0.5)	0	5 (1.0)
전신 장애 및 투여부위 병태			
피로	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (1.9)
주사부위반응	82 (9.8)	10 (4.5)	51 (10.7)
간담도 장애			
아미노 전이 효소 증가	1 (0.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
감염 및 기생충 감염			
방광염	1 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
기도감염	0	0	3 (0.6)
편도염	1 (0.1)	0	4 (0.8)
상기도감염	47 (5.6)	28 (12.5)	55 (11.5)
요로감염	4 (0.5)	2 (0.9)	13 (2.7)
대사 및 영양장애			
혈중 중성 지방 증가	0	2 (0.9)	6 (1.3)
식욕감소	3 (0.4)	0	2 (0.4)
당뇨병	1 (0.1)	2 (0.9)	9 (1.9)
고혈당증	0	3 (1.3)	4 (0.8)
식욕증가	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)
체중감소	4 (0.5)	7 (3.1)	8 (1.7)
체중증가	8 (1.0)	18 (8.0)	43 (9.0)
근골격 및 결합 조직 장애			
등허리통증	5 (0.6)	2 (0.9)	12 (2.5)
근골격 통증	13 (1.6)	3 (1.3)	13 (2.7)
각종 신경계 장애			
정좌불능	25 (3.0)	8 (3.6)	17 (3.6)
운동이상	11 (1.3)	2 (0.9)	7 (1.5)
근육 긴장 이상증	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
두통	16 (1.9)	12 (5.4)	32 (6.7)
파킨슨증	28 (3.3)	8 (3.6)	24 (5.0)
진정/졸림	14 (1.7)	3 (1.3)	8 (1.7)
지연 운동 이상증	0	0	1 (0.2)
진전	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
각종 정신장애			
불안	25 (3.0)	1 (0.4)	15 (3.1)

우울증	5 (0.6)	4 (1.8)	4 (0.8)
불면	30 (3.6)	5 (2.2)	15 (3.1)
생식계 및 유방장애			
무월경	6 (0.7)	3 (1.3)	5 (1.0)
유방 통증	0	0	1 (0.2)
유루증	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.4)
월경장애	9 (1.1)	5 (2.2)	9 (1.9)
피부 및 피하조직 장애			
발진	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.4)
각종 혈관 장애			
고혈압	1 (0.1)	4 (1.8)	5 (1.0)

[a] 다음의 용어는 합쳐져 있다.

빈혈은 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소, 소적혈구 빈혈, 정상 색소 정상 적혈구 빈혈, 적혈구 수 감소를 포함한다.

서맥은 서맥, 동성서맥을 포함한다.

빈맥은 빈맥, 심박수 증가, 동성빈맥을 포함한다.

설사는 설사와 감염성 설사를 포함한다.

피로는 피로, 기면, 무심, 나태를 포함한다.

주사부위반응은 투여부위통증, 주사부위통증, 투여부위반응, 둔부통증, 주사부위 불편감, 주사부위 홍반, 주사부위 혈관 외 유출, 주사부위출혈, 주사부위경화, 주사부위염증, 주사부위자극,
주사부위 종괴, 주사부위결절, 주사 부위 부종, 주사부위 소양증, 주사부위 발진을 포함한다.

아미노 전이 효소 증가는 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

기도 감염은 기도 감염과 바이러스 기도 감염을 포함한다.

편도염은 인두 편도염과 편도염을 포함한다.

상기도감염은 상기도감염, 비인두염, 인두염, 비염, 바이러스성 인두염, 바이러스성 상기도감염을 포함한다.

혈액 중성 지방 증가는 혈액 중성 지방 증가와 고중성지방 혈증을 포함한다.

당뇨병은 당뇨병, 적절히 조절되지 않는 당뇨병, 인슐린-비-의존성 당뇨병, 인슐린 요구성 당뇨병, 인슐린 요구성 Ⅱ형 당뇨병, 1 형 당뇨병, 2 형 당뇨병을 포함한다.

고혈당증은 혈당증가와 고혈당증을 포함한다.

체중증가는 체중증가 이상, 체질량 지수 증가, 비만, 허리둘레증가, 체중증가를 포함한다.

등허리통증은 등허리통증, 경부통증, 척추통증을 포함한다.

근골격 통증은 근골격 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통과 사지통증을 포함한다.

정좌불능은 정좌불능, 운동과다, 하지 불안 증후군, 안절부절을 포함한다.

근육 긴장 이상증은 안검 경련, 경부 연축, 근육 긴장 이상증, 전만 경련, 안면 경련, 근육 긴장 항진증, 후두 연축, 불수의 근육 협착, 근육 구축, 근강직증, 전후축의 안 운동, 안 운동 발작, 활 모양 강직, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 구인두 연축, 가슴막 경직, 경련 미소, 테타니, 혀 마비, 혀 연축, 사경, 개구 장애를 포함한다.

파킨슨증은 운동불능, 운동완만, 톱니바퀴경축, 유연, 추체외로 장애, 추체외로 증상, 미간 반사 비정상, 운동감소증, 안색가림, 근육경직, 근육긴장, 근골력 경직, 경부 경직, 불규칙 현상, 파킨슨증, 파킨슨 위기, 파킨슨 보행, 파킨슨 안정시 떨림, 파킨슨증, 타액과다분비를 포함한다.

진정/졸림은 과다수면, 진정, 졸림을 포함한다.

진전은 행동 떨림과 진전을 포함한다.

우울증은 우울한 기분, 우울증, 우울 증상을 포함한다.

유루증은 유방 분비물, 유루증을 포함한다.
월경장애는 과소월경, 월경장애, 월경지연, 월경 불규칙, 희발 월경을 포함한다.
발진은 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소수포성 발진을 포함한다.
고혈압은 혈압증가, 본태성 고혈압, 고혈압을 포함한다.

2) 이외의 임상연구 자료

팔리페리돈 팔미테이트는 가수분해되어 팔리페리돈이 된다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 활성 대사체이므로 (경구 및 주사제형을 포함한) 이 성분의 약물이상반응 프로파일은 서로 연관이 있다. 임상시험에서 팔리페리돈 및/또는 리스페리돈으로 보고된 추가적인 약물이상반응은 다음과 같다.

표8에 포함되지 않은 이 약의 임상시험에서 보고된 추가적인 이상반응은 아래 표9a와 같다.

표 9a. 이 약의 임상시험에서 보고된 추가적인 약물이상반응

기관/장기 별 약물이상반응[b]
각종 심장 장애
방실차단, 전도장애, 심전도 QT연장, 두근거림
귀 및 미로 장애
귀 통증
각종 내분비 장애
고프로락틴혈증
눈 장애
결막염, 시야흐림
위장관 장애
복부불쾌감, 복통, 입마름, 소화불량, 연하곤란, 위장염, 장폐쇄, 치통[a]
감염 및 기생충 감염
기관지염, 귀감염, 인플루엔자, 손발톱진균증, 폐렴, 부비동염
손상, 중독 및 시술 합병증
낙상
대사 및 영양 장애
혈액 콜레스테롤 증가
근골격 및 결합 조직 장애
관절통, 혈액 크레아틴인산활성효소 증가, 관절경직, 관절종창, 근경련, 근육약화
각종 신경계 장애
어지러움, 체위성 어지러움, 머리떨림
각종 정신 장애
초조
신장 및 요로 장애
빈뇨, 요실금
생식계 및 유방 장애
유방비대, 발기 기능 장애
호흡기, 흉곽 및 종격 장애
기침, 호흡곤란, 비출혈, 코 막힘, 인후두 통증
전신 장애 및 투여 부위 병태
무력증, 체온증가, 흉통, 무력증(malaise), 부종, 발열

간담즙 장애
감마-글루타밀기전이효소(GGT) 증가, 간효소 증가
피부 및 피하조직 장애
홍반, 소양증, 지루 피부염, 두드러기
a. 1개월 혹은 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트로 치료받은 시험대상자의 2% 이상에서 보고됨 b. 다음의 용어는 합쳐져 있다. 방실 차단은 방실 차단, 1도 방실 차단을 포함한다. 전도장애는 각차단, 좌각차단, 우각차단, 전도장애를 포함한다. 심전도 QT연장은 심전도 교정 QT 간격 연장, 심전도 QT 간격 교정 이상, 심전도 QT 연장, QT 연장 증후군, 선천성 QT 연장 증후군을 포함한다. 고프로락틴혈증은 혈액 프로락틴 증가, 고프로락틴혈증을 포함한다. 결막염은 결막염, 눈 분비물을 포함한다. 시야 흐림은 시야 흐림과 시력저하를 포함한다. 복부불편감은 복부불편감과, 위 불편감을 포함한다. 복통은 복통과 상복부 통증을 포함한다. 입건조는 무타액증, 입건조를 포함한다. 위장염은 위염, 위장염을 포함한다. 장폐쇄는 장폐쇄, 소장폐쇄를 포함한다. 기관지염은 기관지염과, 기관기관지염을 포함한다. 귀감염은 귀감염, 중이염, 만성중이염을 포함한다. 인플루엔자는 인플루엔자, 인플루엔자 유사 질병을 포함한다. 폐렴은 기관지 폐렴, 하기도감염, 폐렴을 포함한다. 부비동염은 부비동울혈, 부비동염을 포함한다. 요실금은 유뇨증, 요실금을 포함한다. 기침은 기침, 습성기침을 포함한다. 코막힘은 코막힘, 코 부종, 콧물을 포함한다. 인후두 통증은 구인두 통증, 인후두 통증을 포함한다. 소양증은 소양증, 전신 소양증을 포함한다.

팔리페리돈 및 리스페리돈의 다른 임상연구에서 보고된 추가적인 약물이상반응은 아래 표9b와 같다.

표9b. 팔리페리돈 및 리스페리돈의 다른 임상연구에서 보고된 추가 약물이상반응

기관/장기 별 약물이상반응[b]
혈액 및 림프계 장애
호산구수 증가, 중성구 감소증, 백혈구수 감소
각종 심장 장애
심전도 이상, 체위 기립 빈맥 증후군, 동성부정맥
귀 및 미로 장애
이명
각종 내분비 장애
요당 존재
각종 눈 장애
눈 건조, 안구운동장애, 눈굴림, 녹내장, 눈물 분비 증가, 안충혈, 광선 공포증
각종 위장관 장애
입술염, 변실금, 대변종, 고창, 혀 종창

대사 및 영양장애
식욕부진, 고인슐린혈증, 다음증
근골격 및 결합 조직 장애
자세이상, 횡문근융해
각종 신경계 장애
평형장애, 뇌허혈, 경련, 협응이상, 의식 저하 수준, 당뇨성 혼수, 주의력장애, 조음장애, 감각저하, 의식소실, 신경이완제악성증후군, 지각이상, 정신 운동 활동 과다, 실신, 자극에 대한 무반응
각종 정신 장애
성감 이상증, 둔감된 정동, 혼동상태, 성욕(리비도) 감소, 신경과민, 악몽, 수면장애
신장 및 요로장애
배뇨곤란
생식계 및 유방 장애
유방 불편감, 유방울혈, 사정장애, 남성의 여성형 유방, 성 기능 장애, 질분비물
호흡기, 흉곽 및 종격 장애
발성장애, 과다 환기, 흡인성 폐렴, 폐울혈, 거품소리, 기도울혈, 천명
피부 및 피하조직 장애
여드름, 비듬, 약물발진, 건성 피부, 습진, 과다 각화증, 피부변색
각종 혈관장애
홍조, 저혈압, 허혈, 기립성 저혈압
전신 장애 및 투여부위 병태
체온감소, 흉부 불편감, 오한, 약물금단증후군, 안면부종, 보행 이상, 경화, 갈증
각종 면역계 장애
아나필락시스 반응, 과민성
감염 및 기생충 감염
진드기피부염, 연조직염, 눈 감염, 피하농양
[b] 다음의 용어는 합쳐져 있다. 중성구 감소증은 과립백혈구 감소증, 중성구 감소증을 포함한다. 체위 기립 빈맥 증후군은 기립성 심박수 반응 증가, 체위 기립 빈맥 증후군을 포함한다. 고인슐린혈증은 혈액인슐린증가, 고인슐린혈증을 포함한다. 뇌허혈은 뇌허혈, 뇌혈관 사고, 뇌혈관 장애, 일과성 허혈 발작을 포함한다. 경련은 경련, 경련 대발작을 포함한다. 조음장애는 조음장애, 언어능력장애를 포함한다. 유방불편감은 유방 불편감, 유방의 종창, 유방 압통을 포함한다. 사정장애는 사정 지연, 사정장애, 사정 기능 상실, 역행성 사정을 포함한다. 습진은 발한 이상습진, 습진, 건조 습진을 포함한다. 저혈압은 혈압감소, 저혈압을 포함한다. 안면 부종은 입 주위 부종, 눈 종창, 눈꺼풀 부종, 안면 부종, 입술 종창, 입 부종, 안와 주위 부종을 포함한다. 보행 이상은 비정상적인 걸음걸이, 보행 장애를 포함한다. 과민성은 약물 과민성, 과민성을 포함한다.

3) 약물군 특별관심 사례

추체외로 증상: 이 약의 임상 자료에서 정좌 불능, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 파킨슨증 및 진전은 각각 3.6%, 1.5%, 0.6%, 5.0%, 0.2% 순으로 보고되었다. 추체외로 증후군에 대한 평가는 파킨슨증, 정좌불능, 운동이상, 근육긴장이상증, 진전과 같은 추체외로 증후군의 통합된 분석을 포함한다.

체중변화: 이중눈가림 베이스라인에서 이중눈가림 종료점까지 평균 체중변화는 이 약 투여군에서 0.10kg과 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군에서 0.96 kg이었다. 18-25세 그룹의 피험자에서 이 약의 투여군의 경우 -0.65 (4.955) kg의 평균 체중 변화가 관찰되었으며 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군에서 4.33 (7.112) kg의 체중 변화가 관찰되었다. 과체중 피험자의 경우 (BMI 25 ~ <30) 평균 체중 변화는 이 약 투여군에서 -0.53 kg, 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군에서 1.15 kg이다.

고프로락틴혈증: 이중눈가림 임상에서 이 약 투여군에서, 이중 눈가림 베이스라인에서 이중 눈가림 종료점까지의 평균 변화는 남성에서 -2.19 (13.61) μg/L이고 여성에서 -4.83 (34.39) μg/L 이였다. 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군에서 이중 눈가림 베이스라인에서 이중 눈가림 종료점까지의 평균 변화는 남성에서 1.56(19.08) μg/L이고 여성에서 9.03 (40.94) μg/L이였다. 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군은 3명의 여성이(4.3%), 이 약 투여군은 5명의 여성이(3.3%) 약물이상반응으로 무월경을 경험하였다.

주사부위 반응: 이중눈가림 임상에서 이 약 투여군에서 주사 부위와 관련된 이상반응이 10.7% 시험대상자에서 보고되었다. 3개월 지속형 팔리페리돈 팔미테이트 투여군에서는 4.5% 시험대상자에서 보고되었다. 중대하거나 투여 중단으로 이어지는 이상반응은 없었으며, 연구자의 임상적인 평가, 경화, 발적, 종창은 95% 이상이 경증이었다. 시험대상자가 평가한 통증 점수는 낮았으며 시간이 지남에 따라 강도가 감소하였다.

4) 시판 후 경험
임상연구에서 보고된 약물이상반응과 위의 리스트에 더하여, 팔리페리돈 및/또는 리스페리돈의 시판후 경험에서 다음의 약물이상반응이 보고되었다(표11). 발생률은 다음의 정의에 따라 제공되었다.

매우 흔하게(≥1/10)
흔하게(≥1/100, <1/10)
흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)
드물게(≥1/10,000, <1/1,000)
매우 드물게(<1/10,000, 개별보고 포함)
알려지지 않음 (사용가능한 데이터로 추정 불가)

표11. 팔리페리돈의 자발보고율로부터 추정한 빈도에 따른 팔리페리돈 및/또는 리

스페리돈의 시판 후 경험에서 보고된 약물이상반응

혈액 및 림프계 장애	
매우 드물게	무과립구증, 혈소판감소증
각종 내분비계 장애	
알려지지 않음	항이뇨 호르몬 분비 이상
대사 및 영양 장애	
매우 드물게	당뇨병, 당뇨성 케톤산증, 저혈당증
알려지지 않음	수분중독
각종 정신 장애	
매우 드물게	긴장증, 조증, 몽유병
알려지지 않음	수면 관련 섭식장애
각종 신경계 장애	
매우 드물게	미각이상
각종 눈 장애	
알려지지 않음	홍채 이완 증후군(수술중)
심장 장애	
매우 드물게	심방 세동
각종 혈관 장애	
매우 드물게	정맥혈전증, 폐색전증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
매우 드물게	수면무호흡증후군
각종 위장관계 장애	
매우 드물게	췌장염, 장폐색증
간담도 장애	
알려지지 않음	황달
피부 및 피하조직 장애	
드물게	혈관부종
매우 드물게	탈모증
알려지지 않음	호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해
신장 및 요로 장애	
매우 드물게	소변 정체
임신, 산후기 및 출산주산기 상태	
매우 드물게	신생아 약물금단증후군
생식계 및 유방 장애	
매우 드물게	지속발기증
전신 장애 및 투여 부위 상태	
매우 드물게	저체온증, 주사 부위 농양, 주사 위 연조직염 및 주사 위 혈종
알려지지 않음	주사부위 낭종, 괴사 및 궤양

시판 후 경험에서 이전에 경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈에 내약성을 보인 환자에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여한 후 아나필락시스 반응을 보인 사례가 보고되었다.

5) 국내 시판 후 조사 결과

<1개월 지속형 주사제>

국내에서 재심사를 위하여 9년 동안 2,797명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과,

이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 27.17% (760/2,797명, 총 1,460건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.97%(55/2,797명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.54%(15/2,797명, 18건)
드물게(0.01-0.1% 미만)	각종 정신 장애	공격성, 불안, 자살 완료, 망상, 자살 시도, 우울증, 충동적 행동, 피해 망상, 분열 정동 장애, 자살 생각	환청, 정신병 악화, 불안, 자살 완료, 망상, 자살 시도, 충동적 행동, 자살 생각
	각종 신경계 장애	추체외로 장애, 정신상태악화	추체외로 장애, 정신상태악화
	대사 및 영양 장애	당뇨병, 수분 중독	-
	감염 및 기생충 감염	위장염, 급성 신우신염	-
	각종 심장 장애	심정지	심정지
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	상지 골절	-
	임상 검사	체중 감소	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	과다 환기	-
	외과적 및 내과적 시술	손가락 절단	-
	각종 혈관 장애	고혈압	-
흔하지 않게 (0.1-1% 미만)	각종 정신 장애	조현병악화, 환청, 정신병 악화	조현병악화
	각종 신경계 장애	정좌 불능	정좌 불능

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 7.87%(220/2,797명, 281건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.68%(47/2,797명, 59건)
드물게(0.01-0.1%미만)	각종 정신 장애	불안 장애, 자살 완료, 담화 곤란, 충동적 행동, 변화된 기분, 신체 증상 장애, 자살 시도, 의지 상실, 급성 정신병, 정동 장애, 관계 망상, 비현실감, 약물 의존, 혼합 환각, 의도적 자해, 무언증, 공황 장애, 편집증, 공포증, 신체 망상, 긴장, 납굴증	환청, 망상, 정신 운동성 지연, 정신병 악화, 자극 과민성, 강박 장애, 피해 망상, 불안 장애, 자살 완료, 충동적 행동, 변화된 기분, 자살 시도, 정동 장애, 의도적 자해
	감염 및 기생충 감염	치은염, 단순 포진, 치주염, 질 감염, 구강 농양, 모낭염,	비염

		맥립종, 급성 중이염, 치관 주위염, 인두염, 폐결핵, 급성 신우신염, 비염, 완 백선, 족 백선	
	각종 신경계 장애	표정 상실, 서투름, 치매, 얼굴 마비, 감각 과민, 활동 떨림, 편두통, 파킨슨 보행,이상 후각, 송과체 낭종, 긴장성 두통	기억 이상, 정신상태악화, 표정 상실, 감각 과민, 파킨슨 보행, 활동 떨림, 송과체 낭종, 긴장성 두통
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망, 이상한 느낌, 점막 소수포	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	구인두 통증, 가래 증가, 딸꾹질, 비강 건조, 습성 기침, 알레르기성 비염	구인두 통증
	대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고중성지방 혈증, 저나트륨 혈증, 섭식 항진, 비만	고지혈증, 고중성지방 혈증, 저나트륨 혈증, 비만
	각종 위장관 장애	위염, 위장관 장애, 위 식도 역류 질환, 배변 습관 변화, 치핵, 마비성 장폐색증, 입 궤양 형성, 식도염, 치아 강직	배변 습관 변화
	손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌, 피부 찰과상, 절지동물에 물림, 타박상, 골절, 상지 골절	-
	임상 검사	간 기능 시험 증가, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, C-반응 단백질 증가, 심전도 ST 분절 상승, 헤모글로빈 감소, 허리 둘레 증가	간 기능 시험 증가, 간 기능 시험 이상, 심전도 ST 분절 상승
	피부 및 피하 조직 장애	접촉 피부염, 피부염, 건조 습진, 다한증, 건선	습진, 접촉 피부염, 건조 습진, 다한증
	각종 눈 장애	각막염, 눈 장애, 눈 통증, 망막 장애	눈 장애
	신장 및 요로 장애	야간뇨, 신 낭종	-
	생식계 및 유방 장애	월경통, 사정 기능 상실, 과소 월경, 전립선염	월경통, 사정 기능 상실, 과소 월경
	간담도 장애	간 기능 이상, 간 지방증, 간염	-
	근골격 및 결합 조직 장애	관절염, 척추 내 추간판 돌출	-
	외과적 및 내과적 시술	손가락 절단, 의료 기기 제거	-
	혈액 및 림프계 장애	철 결핍성 빈혈	-
	각종 심장 장애	심정지	심정지
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종	지루 각화	-

	및 용종 포함)		
	사회 환경	개인 위생 불량	-
흔하지 않게(0.1-1%미만)	각종 정신 장애	환청, 환각, 망상, 공격성, 정신운동성 지연, 정신병 악화, 자살 생각, 자극 과민성, 우울한 기분, 강박 장애, 공황 반응, 피해 망상	조현병악화, 자살 생각
	각종 신경계 장애	기억 이상, 정신상태악화	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	통증, 흉통	통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물	-
	대사 및 영양 장애	고지혈증	-
	임상 검사	간 기능 시험 이상	-
	피부 및 피하 조직 장애	습진	-
흔하게(1-10%미만)	각종 정신 장애	조현병악화	-

<3개월 지속형 주사제>

국내에서 재심사를 위하여 9년 동안 418명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.77%(45/418명, 총 65건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.96%(4/418명, 4건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.24%(1/418명, 1건)
흔하지 않게(0.1-1%미만)	각종 정신 장애	조현병악화	-
	전신 장애 및 투여부위 병태	사망	사망

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 3.11%(13/418명, 15건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.96%(4/418명, 4건)
흔하지 않게(0.1-1%미만)	각종 정신 장애	환청, 환각, 강박 인격 장애, 피해 망상	환청, 환각, 강박 인격 장애
	각종 신경계 장애	기면	-
	각종 눈 장애	결막 충혈	-
	각종 위장관 장애	위염	-

	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망	사망
	감염 및 기생충 감염	대상 포진	-
	임상 검사	간 기능 시험 증가	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	쇄골 골절	-
	대사 및 영양 장애	고지혈증	-
	생식계 및 유방 장애	질 출혈	-

5. 일반적 주의

1) 고령의 치매관련 정신병 환자에 있어 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 약물이상반응
치매가 있는 고령의 시험대상자에서 리스페리돈, 아리피프라졸 및 올란자핀의 위약 대조군 연구에서 위약투여군 시험대상자에 비해 사망을 포함한 뇌혈관 약물이상반응 (뇌졸중 및 일과성허혈발작)의 빈도가 더 높았다. 경구 팔리페리돈, 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제, 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 및 이 약은 연구가 행해진 시기에는 시판되지 않았고 치매관련 정신병 환자의 치료에는 허가되지 않았다.

2) 신경이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS)
팔리페리돈을 포함한 항정신병 약물과 관련하여 신경이완제 악성 증후군에 의한 잠재적으로 치명적인 복합증후군이 보고되었다. 신경이완제 악성 증후군의 임상적 증상은 고체온증, 근강직, 정신상태 변화, 자율신경불안증(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한, 심부정맥) 등이다. 추가적인 증상에는 크레아틴 포스포키나제 상승, 미오글로빈뇨증(횡문근융해증) 및 급성신부전 등이 있을 수 있다.
이런 증후군이 있는 환자들을 진단하는 것은 복잡하다. 진단을 내리는 시점에서, 임상적 증상이 중대한 의학적 질병(예, 폐렴, 전신 감염 등)과 치료되지 않았거나 불충분하게 치료된 추체외로 증후군(EPS) 두 가지 모두를 포함하는 사례를 식별해야 한다. 감별진단에서 중요하게 고려해야 할 다른 사항에는 중추성 항콜린성 독성, 열발작, 약물성 발열, 원발성 중추신경계 병변 등을 포함한다.
신경이완제 악성 증후군에 대한 대처는 다음을 포함하여야 한다: (1) 수반하는 치료에 필수적이지 않은 항정신병 약물과 다른 약물을 즉시 중단함 (2) 증상에 대한 집중적인 치료와 의학적 모니터링, (3) 동반된 중대한 의학적 문제에 대해 특이적 치료가 가능할 경우 이에 대한 치료. 비복잡성 신경이완제 악성 증후군의 약리학적 치료요법에 대한 공통적으로 동의된 사항은 없다.
이 약의 특성상 장기 방출된다는 것을 고려하여야 한다. 신경이완제 악성 증후군의 재발이 보고된 바 있으므로, 환자가 신경이완제 악성 증후군으로부터 회복된 후에 항정신병 약물투여가 필요할 경우, 약물치료의 재개에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

3) QT 연장
팔리페리돈은 교정 QT(QTc) 간격의 중등도 증가를 유발한다. 팔리페리돈은 Class 1A(예: 퀴니딘, 프로카인아마이드) 또는 Class III(예: 아미오다론, 소타롤), 항부정맥 약물, 항정신병 약물(예: 클로르프로마진, 치오리다진), 항생물질(예: 가티플록사신, 목시플록사신) 혹은 QTc를 연장시킨다고 알려진 다른 계열의 약물과 병용해서는 안 된다. 팔리페리돈은 선천성 QT 연장증후군 환자와 심 부정맥의 병력이 있는 환자에게는 사용을 피해야 한다.
특정 환경이 다형성 심실빈맥(torsade de pointes) 및/또는 QTc를 지연시키는 약물의 사용과 연관된 돌연사의 발생 빈도를 증가시킬 수 있다. 이는 (1) 서맥, (2) 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증, (3) QTc 간격을 연장시키는 다른 약물의 병용, (4) 선천성 QT 간격 연장 증후군의 존재 등이다.

4) 만발성 운동장애
도파민 수용체에 길항하는 약물들은 주로 혀 및/또는 얼굴의 리드미컬하고 비자발적인 이상운동증 특징을 가진 만발성 운동장애 유도와 관련이 있다.
항정신병 약물을 투여한 환자에서 잠재적으로 비가역적이고 불수적인 이상운동증이 나타날 수 있다. 고령의 환자, 특히 고령 여성 환자에서 유병률이 높지만, 어떤 환자에서 이 증후군이 나타날 지 예측하는 것은 불가능하다. 항정신병 약제들이 만발성 운동장애를 야기할 수 있는 가능성이 각기 다른지는 알려져 있지 않다.
만발성 운동장애가 발병할 위험성이나 그것이 비가역적으로 될 가능성은 치료 기간이 길어지거나 환자에게 투여한 항정신병 약물의 총 축적 용량이 높아질수록 증가하는 것으로 보이지만, 비교적 짧은 기간 동안 낮은 용량으로 치료했을 경우에도 드물게 나타날 수 있다.
항정신병 치료를 중단하면 이 증후군이 부분적으로 또는 완전히 완화될 수 있지만, 확립된 만발성 운동장애에 대한 알려진 치료법은 없다. 항정신병 치료 자체가 증후군의 증상이나 징후를 억제하거나 부분적으로 억제할 수 있고 이로 인해 근원적 처리를 막을 수도 있다. 증상억제가 증후군의 장기적 경과에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
이러한 점을 고려했을 때, 이 약은 만발성 운동장애의 발병을 최소화 시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 만성적인 항정신병 치료는 항정신병 약물에 반응한다고 알려진 만성적인 질병으로 고통받는 경우의 환자들을 위해 남겨두어야 한다. 만성적인 치료를 필요로 하는 환자들에 있어 만족스러운 임상적인 반응을 보일 수 있는 최소한의 용량과 기간을 추구해야 한다. 계속적인 치료에 대한 필요성을 주기적으로 재평가하여야 한다.
이 약으로 치료한 환자에서 만발성 운동장애의 증상과 징후가 보일 경우, 투여중단

을 고려해야 한다. 이 약의 특성상 장기 방출된다는 것을 고려하여야 한다. 그러나 어떤 환자들에서는 증후군이 나타남에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다.

5) 추체외로 증상 및 정신자극제
정신자극제(예, 메틸페니데이트)와 팔리페리돈을 동시에 투여할 때 둘 중 하나 또는 모두를 변경하면 추체외로 증상이 발생할 수 있으므로 주의가 요구되며 약물 중단 시에는 서서히 감량하는 것을 고려하여야 한다.

6) 과민성 반응
팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 시판 후 조사에서 이전에 경구용 리스페리돈 또는 경구용 팔리페리돈에 내약성을 보인 환자에서 아나필락시스 반응이 보고되었다.

7) 고혈당 및 당뇨병
모든 비정형 항정신병약물로 치료받는 환자들에서 고혈당이 보고되었는데 어떤 경우에는 아주 심해서 케톤산증 또는 고삼투성 혼수 또는 사망과 관련이 된다. 이런 사례들은 임상연구에서는 보이지 않다가 대부분 시판 후, 역학연구에서 나타났다. 팔리페리돈을 투여 받는 중 고혈당, 당뇨병, 기저 당뇨병의 악화가 보고되었다. 비정형 항정신병 약물 사용과 비정상적 글루코스와의 관계에 대한 평가는 조현병 환자에서 당뇨병이 증가한 배경위험이 있을 가능성과 일반 집단의 당뇨병 발생률, 발병률의 증가로 인해 복잡하다. 이러한 혼란으로 인해 비정형 항정신병약물의 사용과 고혈당 관련 이상사례의 관계는 완전하게 이해되지 않았다. 그러나, 역학연구에서는 비정형 항정신병 약물로 치료받는 환자에서 투여로 인해 유발되는 고혈당 관련 이상사례의 위험성이 증가한다고 시사되었다.
당뇨병 진단을 받은 환자에서 비정형 항정신병 약물의 치료를 시작할 경우 정기적으로 포도당 조절 악화에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 당뇨(예, 비만, 가족병력)의 위험인자가 있는 환자가 비정형 항정신병 약물의 치료를 시작할 경우 치료 개시 및 치료 중 정기적으로 공복 혈당검사를 실시하여야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료중인 환자 모두는 다갈, 다뇨, 다식이나 쇠약과 같은 고혈당의 증상이 있는지 모니터링 되어야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료 도중에 고혈당의 증상을 보이는 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물을 중단하자 고혈당이 치유된 바 있으나, 일부 환자들은 의심되는 약물을 중단했음에도 불구하고 항당뇨병 치료를 계속해야 했다.

8) 체중 변화
비정형 항정신병 약물의 투여시 체중증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료받은 환자에

서 유의미한 체중 변화가 보고 되었다. 임상에서 체중을 모니터링하는 것이 권장된다.

9) 고프로락틴혈증
도파민 D2수용체에 길항하는 다른 약물들과 마찬가지로, 팔리페리돈은 프로락틴 수치를 증가시키며 만성적인 투여기간 내내 그 상승이 지속된다. 팔리페리돈은 리스페리돈에서 나타난 것과 유사한 프로락틴 증가 효과가 있고, 리스페리돈은 다른 항정신병 약물에 비해 더 높은 수치의 프로락틴과 관련이 있다.
고프로락틴혈증은 병인과 상관없이 시상하부 GnRH를 억제시켜 결과적으로 뇌하수체 성선 자극 호르몬 분비의 감소를 가져온다. 이것은 결과적으로 여성과 남성에서 생식선의 스테로이드 생성을 감소시켜 생식 기능의 억제를 가져온다. 프로락틴 증가 화합물을 투여 받는 환자들에 있어서 유즙누출증, 무월경, 여성형 유방 및 발기부전이 보고된 바 있다. 오래 지속되는 고프로락틴혈증은 생식샘저하증과 합쳐졌을 때 남성 및 여성에서 골밀도 감소를 유발할 수도 있다.
조직 배양 실험에서 사람 유방암의 약 1/3이 in vitro에서 프로락틴 의존적인 것으로 나타났고, 이는 이전에 유방암이 검출된 적이 있는 환자들에게 이 약물을 처방하고자 할 때는 잠정적으로 중요한 요소일 수 있다. 뇌하수체, 유선, 췌장의 섬세포 종양(유선암종, 뇌하수체 및 췌장의 선종)의 발생률 증가가 마우스와 랫트의 리스페리돈 암 형성 연구에서 관찰되었다. 현재까지 수행된 임상적 연구나 역학적 연구에서 사람에서의 암 생성과 이 분류 약물의 만성적인 투여와의 관련이 나타난 바 없으나, 결론을 내리기에는 증거가 제한적이다.

10) 기립성 저혈압 및 실신
팔리페리돈의 알파 아드레날린성 차단 효과로 인해 기립성 저혈압 및 실신을 유발할 수 있다. 장기 유지요법 임상에서 실신은 라벨공개기간에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여받은 시험대상자의 1% 미만(1/506)에서 보고되었다. 이중눈가림 기간에서는 모든 투여군에서 한 건도 보고되지 않았다. 장기 유지요법 임상의 라벨공개기간에 서 기립성 저혈압은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여한 환자에서 1% 미만(1/506)에서 보고되었고 3개월 지속형 주사제를 단회 투여 받은 환자에서도 1% 미만(1/379)에서 보고되었다. 이중 눈가림 기간에서는 모든 투여군에서 한건도 보고되지 않았다.
이 약을 심혈관 질환자(예: 심부전, 심근경색 또는 허혈, 전도이상), 뇌혈관 계통 질환자 또는 저혈압의 위험성에 노출되어 있는 환자(예: 탈수, 혈액량 감소 및 항고혈압제 투여 등)에게는 신중하게 사용하여야 한다. 저혈압을 일으킬 수 있는 환자에서는 기립성 활력 징후를 모니터링 하는 것을 고려하여야 한다.

11) 백혈구 감소증, 중성구 감소증 및 무과립구증

이 약을 포함한 항정신병 약물과 관련하여 백혈구 감소증, 중성구 감소증 및 무과립구증이 보고되었다. 무과립구증은 시판후 경험에서 매우 드물게(<1/10,000 환자) 보고되었다.
백혈구 감소증/중성구 감소증에 대한 잠재적 위험요인은 기존의 낮은 백혈구 수치 및 약물유도 백혈구감소증/중성구 감소증의 병력을 포함한다. 임상적으로 유의하게 낮은 백혈구 수치나 약물로 인한 백혈구 감소증 및 중성구 감소증의 병력을 가진 환자들은 치료 시작 후 몇 개월간 전혈구수(CBC) 모니터링을 해야 하고 임상적으로 다른 원인 요소가 없이 백혈구 수치가 임상적으로 유의하게 감소하는 징후가 처음 나타났을 때에는 이 약을 중단하는 것을 고려해야 한다.
임상적으로 유의할 만한 중성구 감소증을 보이는 환자는 발열이나 다른 감염의 증상이나 징후 등을 주의깊게 모니터링 해서 그런 징후나 증상이 나타날 경우 신속히 처리하여야 한다. 중증의 중성구 감소증(절대 중성구 수치 < 1x109/L 미만) 환자는 이 약의 투여를 중단하여야 하고, 회복될 때까지 백혈구 수치를 지켜보아야 한다.
이 약의 특성상 장기 방출된다는 점을 고려하여야 한다.

12) 정맥 혈전 색전증
항정신병약물에서 정맥 혈전 색전증의 사례가 보고되었다. 항정신병약을 투여 받는 환자에서 종종 정맥 혈전 색전증에 대한 획득 위험인자가 있을 수 있으므로, 정맥 혈전 색전증에 대한 모든 가능한 위험인자들은 이 약의 치료 전 그리고 도중에 확인되어야 하며 예방조치를 취해야 한다.

13) 인지력과 운동능력 장애에 대한 잠재성
이 약 투여환자에서 졸음, 진정 및 현기증이 약물이상반응으로 보고된 바 있다. 이 약을 포함한 항정신병 약물은 판단이나 생각을 흐리게 하거나 운동 능력을 감소시킬 수 있다. 위험한 기계를 다루는 일이나 운전 등 완전히 깨어 있는 정신 상태가 중요한 일을 하는 환자의 경우는 팔리페리돈 치료가 그들에게 해로운 영향을 미치지 않는다고 정당한 확신이 들 때까지 주의를 기울여야 한다.

14) 발작
다른 항정신병약과 마찬가지로, 이 약은 발작의 병력이 있거나 발작의 역치가 낮아질 수 있는 상태의 환자에서는 주의 깊게 사용하여야 한다.

15) 연하곤란
식도의 운동장애 및 흡인이 항정신병 약물의 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 진행성 알츠하이머 치매가 있는 환자에서 이환율과 사망률의 일반적인 원인이다.
흡인성 폐렴이 있는 환자에서 이 약 및 다른 항정신병 약물은 주의하여 투여하여야

한다.

16) 지속발기증
알파 아드레날린성 차단효과가 있는 약물은 지속발기증을 유도한다고 보고되었다. 팔리페리돈의 시판후 조사에서 지속발기증이 보고된 바 있다. 지속발기증이 심각한 경우 외과적 처치가 필요할 수도 있다.

17) 체온 조절
항정신병 약물이 심부체온을 감소시키는 신체의 능력을 방해할 수 있다. 과격한 운동, 과다한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물과의 병용투여 또는 탈수환자와 같이 심부체온을 상승시킬 수도 있는 상태를 경험할 환자에게 이 약을 처방할 때에는 적절한 주의가 권장된다.

18) 투여 시 주의할 사항
이 약은 근육 내 주사용이며 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다.

19) 항구토작용
팔리페리돈의 비임상시험에서 항구토 작용이 관찰되었다. 이러한 영향이 사람에서 나타날 경우, 어떤 약물의 과량투여 증상 및 징후 또는 위장관 폐색, 레이 증후군 및 뇌종양과 같은 상태가 은폐될 수 있다.

20) 홍채긴장저하증후군
이 약과 같이 알파 1a 아드레날린 길항효과가 있는 약물을 투여 받은 환자에서 백내장 수술을 받는 동안 수술 중 홍채긴장저하증후군이 관찰되었다. 수술 중 홍채긴장저하증후군은 수술 중 그리고 수술 후 눈의 합병증 위험을 증가시킬 수 있다. 알파 1a 아드레날린 길항효과가 있는 약물을 복용 중이거나 복용한 적이 있는 경우에는 이를 수술 전에 안과 수술의사에게 반드시 알려야 한다. 백내장 수술전에 알파 1a 길항 치료의 중단에 대한 잠재적인 유익성은 확립되지 않았으며, 항정신병 치료를 중단하는 것에 대한 위험성을 고려하여 판단해야 한다.

21) 호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
시판 후 경험에서 DRESS는 동일 계열의 비정형 항정신병 의약품과 연관이 있다고 보고되었다.

6. 상호작용

이 약을 QT 간격을 연장시키는 약물과 함께 처방할 경우 주의가 요구된다.
팔리페리돈 팔미테이트는 팔리페리돈으로 가수분해되므로, 약물-약물 상호작용의 가능성을 평가할 때에는 경구 팔리페리돈에 대한 연구결과를 고려하여야 한다.

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성
팔리페리돈은 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물과 임상적으로 중대한 약물동력학 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다. 인간의 간장에서 추출한 microsome으로 수행한 in vitro 시험에서 팔리페리돈은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5를 포함하여 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해하지 않았다. 따라서 팔리페리돈은 이러한 대사경로로 대사되는 약물의 소실을 임상적으로 유의하게 저해하리라 예상되지 않는다. 팔리페리돈은 효소 유도 특성을 가지는 것으로 예상되지 않는다.
팔리페리돈은 고농도에서 P-glycoprotein (P-gp)의 약한 저해제이다. In vivo 자료는 없으며 임상적 유의성도 밝혀진 바 없다.
팔리페리돈의 일차 중추신경계 영향을 고려하여, 이 약은 다른 중추신경계에 작용하는 약물 및 알코올과 병용 시 주의해야 한다. 팔리페리돈은 레보도파와 기타 도파민 작용제의 영향을 길항할 수 있다.
기립성 저혈압 유발 가능성 때문에, 이러한 가능성이 있는 다른 치료 약물과 이 약을 투여할 때 상가적인 영향이 나타날 수 있다.
정상상태(steady state)에서 팔리페리돈 서방정(1일 1회 12mg)을 디발프록스 나트륨 서방정(1일 1회 500mg에서 2000mg)과 병용 투여하였을 때, 발프로에이트의 정상상태에 영향을 미치지 않는다.
이 약과 리튬의 약동학적 상호작용 가능성은 적다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성
생체외 시험 결과 CYP2D6와 CYP3A4는 팔리페리돈 대사에 약하게 관여하는 것으로 예상되나, 임상적으로 유의한 상호작용을 유발할 것인지는 생체내외 시험에서 확인되지 않았다. 경구 팔리페리돈을 강력한 CYP2D6 저해제인 파록세틴과 병용 투여 시 팔리페리돈 약동학에 임상적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다.
경구 팔리페리돈 서방정 1일 1회와 카바마제핀 200 mg 1일 2회를 병용 투여한 경우 팔리페리돈의 평균 정상상태 Cmax와 AUC 가 약 37% 감소하였다. 이는 실질적으로 팔리페리돈의 신장 소실율이 35% 증가한 것에 기인한다. 미변화체의 뇨배설은 약간 감소하는 것으로 나타났는데, 이는 카바마제핀 병용시 CYP 대사나 팔리페리돈의 생체이용률에 영향이 적은 것을 의미한다. 카바마제핀 복용을 시작하는 경우 이 약용량을 재평가하여, 필요하다면 이 약의 용량을 증량해야 한다. 반대로, 카바마

제핀 복용을 중단하는 경우 이 약의 용량을 재평가하여 필요하다면 용량을 감량해야 한다. 이 약의 특성상 장기 방출된다는 점을 고려하여야 한다.
팔리페리돈 서방정 12mg 1회량을 디발프록스 나트륨 서방정(1일 500mg 2정)과 병용 투여하였을 때, 팔리페리돈의 Cmax와 AUC가 약 50% 증가하는 결과를 보였는데, 이것은 경구 흡수 증가로 인한 것일 가능성이 있다. 전신 청소율에 유의한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 디발프록스 나트륨 서방정과 이 약 근육 주사간 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다. 이 상호작용은 이 약으로 연구된 것은 아니다. 리튬과 이 약과의 약동학적 상호작용은 가능성이 적다.

3) 이 약과 리스페리돈 또는 경구용 팔리페리돈의 병용 사용
팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성 대사체이므로, 리스페리돈 또는 경구 팔리페리돈을 장기간 이 약과 병용 투여할 경우에는 주의하여야 한다. 이 약과 다른 항정신병 약물을 병용하는 것에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

4) 정신자극제
정신자극제(예, 메틸페니데이트)와 팔리페리돈을 동시에 투여할 때 둘 중 하나 또는 모두를 변경하면 추체외로 증상이 발생할 수 있다.

7. 임부, 수유부 및 수태능에 대한 투여
1) 임부
임신한 여성의 근육주사용 팔리페리돈 팔미테이트 또는 경구 팔리페리돈 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 이 약 단회 투여 후 혈장 중 팔리페리돈 노출은 약 4년까지 지속되는 것으로 예측된다. 임신 또는 수유를 계획 중인 여성에서 치료를 시작하는 경우 이 약의 특성상 장기 방출된다는 점을 고려해야 한다. 미국의 청구 데이터베이스 (claims database)를 근거로 실시한 후향적 관찰 코호트 연구에서 임신 1기에 항정신병 약물 투여군과 미투여군에 대한 신생아의 선천적 기형 위험도를 비교하였다. 리스페리돈의 활성대사체인 팔리페리돈은 이 연구에서 명확하게 평가되지 않았다. 임상 데이터의 교란변수를 조정하였을 때, 리스페리돈에 대한 선천적 기형 위험도는 항정신병 약물을 투여하지 않은 대조군에 비해 증가하였다. (상대위험도 =1.26, 95% CI: 1.02-1.56). 본 연구 결과를 설명할 수 있는 생물학적 기전은 규명되지 않았고, 비임상시험에서 최기형성 영향은 보이지 않았다. 이 단일 관찰 연구 결과를 토대로, 리스페리돈의 자궁내 노출과 선천적 기형에 대한 인과관계는 확립되지 않았다.
동물시험에서 최기형작용은 보이지 않았다. 고용량의 경구 팔리페리돈을 투여한 실험실 동물에서 치명적인 사망이 약간 증가하였다. 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 근육주사를 투여한 랫트에서 임신 파라미터는 영향을 받지 않았다.

고용량은 산모에 유독하였다. 차산자는 사람에서 경구 팔리페리돈의 최대 용량의 20에서 22배의 경구 노출 또는 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 사람 최대 용량의 6배의 근육주사 노출에 영향을 받지 않았다.

임신 3기에 항정신병 약물(이 약을 포함)에 노출되었던 신생아는 분만 후 다양한 중증도의 추체외로 증상 및/또는 금단 증상의 위험이 있다. 신생아의 이러한 증상은 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 떨림, 졸음, 호흡장애 또는 섭식 장애를 포함한다. 집단 약동학 자료에 의하면 이 약은 단 회 투여 후 4년까지 혈장에서 검출될 것으로 예상되고, 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 제제는 단 회 투여 후 18개월까지 혈장에서 검출되므로, 임신 전 또는 임신 1기 및 2기에 이 약을 투여함으로써 신생아가 위험에 처할 수 있으며 이 약의 특성상 장기 방출된다는 점을 고려하여야 한다.
환자가 임신한 경우 유익성이 위해성을 상회할 때에만 사용하여야 한다. 이 약의 사람의 분만과 출산에 대한 영향은 알려지지 않았다.

2) 수유부
팔리페리돈 동물시험과 리스페리돈 인체시험에서 팔리페리돈은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 복용한 여성은 수유를 해서는 안 된다. 집단 약동학 자료에 의하면 이 약은 단 회 투여 후 4년까지 혈장에서 검출될 것으로 예상되고, 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 제제는 단 회 투여 후 18개월까지 혈장에서 검출되므로, 수유하기 장시간 전에 이약을 투여하였다고 하여도 모유수유를 한 유아는 위험할 수 있으며 이 약의 특성상 장기 방출된다는 점을 고려하여야 한다.

3) 수태능
비임상 시험에서 수태능에 대한 영향은 관찰된 바 없다.

8. 운전 및 기계조작에 미치는 영향
이 약은 정신적 주의가 필요한 활동을 방해할 수 있으며, 시각적 효과가 있을 수 있다. 따라서 환자 개개인의 감수성을 알기 전까지는 운전 또는 기계를 조작하는 일을 피하도록 권고하여야 한다.

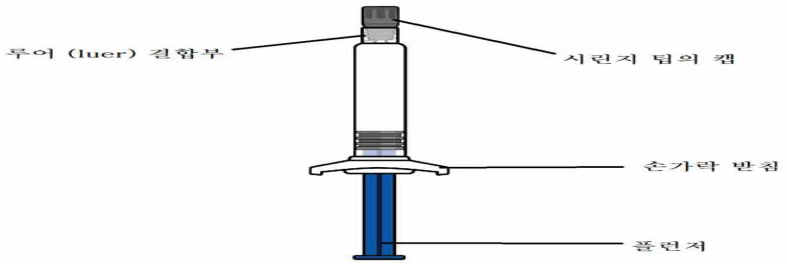
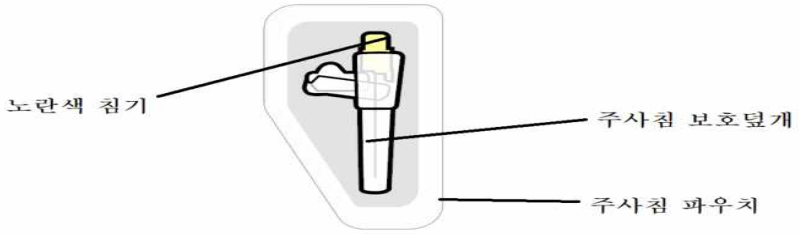
9. 과량투여시의 처치
이 약은 의사 또는 간호사에 의해 투여되므로 환자에 의한 과량투여의 가능성은 낮다.
1) 증상 및 징후
일반적으로, 예상되는 징후 및 증상은 팔리페리돈의 알려진 약물학적 영향을 과대하게 보았을 때, 졸음과 진정, 빈맥과 저혈압, QT 연장 및 추체외로 증상이다. 다형성

심실빈맥(torsade de pointes)와 심실세동이 경구 팔리페리돈 과량 투여된 환자에게서 보고되었다. 급성 과량복용의 경우, 복합적인 약물 관련도 고려해야 한다.

2) 처치
이 약의 특성상 장기 방출된다는 점과 치료의 필요성과 회복을 평가할 때 팔리페리돈의 긴 겉보기 반감기를 고려하여야 한다. 팔리페리돈에 대한 특정 해독제는 없다. 일반적인 보조처치를 수행하여야 한다. 기도를 확보하고 유지해야 하며 적절한 산소 공급과 환기를 보장해야 한다. 부정맥에 대비하여 연속 심전도 모니터링을 포함한 심혈관 모니터링을 즉시 실시해야 한다. 저혈압과 순환허탈은 정맥 체액 주사 및/또는 교감신경 흥분제와 같은 적절한 방법으로 처치해야 한다. 중증 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. 환자가 회복할 때까지 면밀한 감독 및 모니터링을 지속하여야 한다.

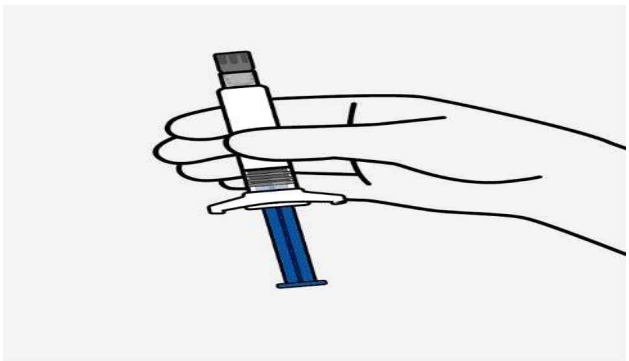
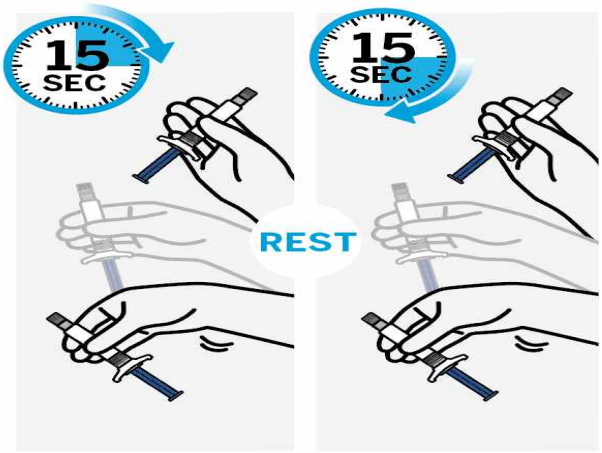
10. 적용상의 주의
이 약은 다른 제품이나 희석액과 혼합하여서는 안 된다. 이 약은 포장된 프리필드시린지로부터 직접 근육주사로 투여하여야 한다.

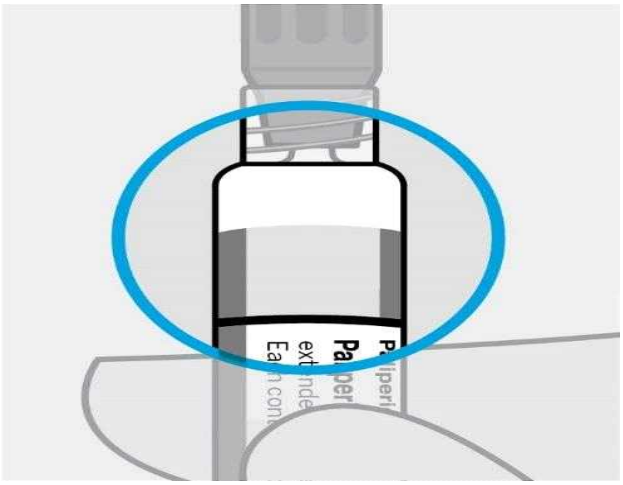
제품 구성품:

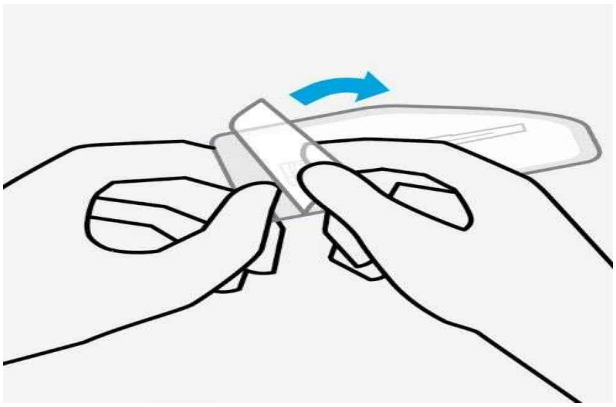
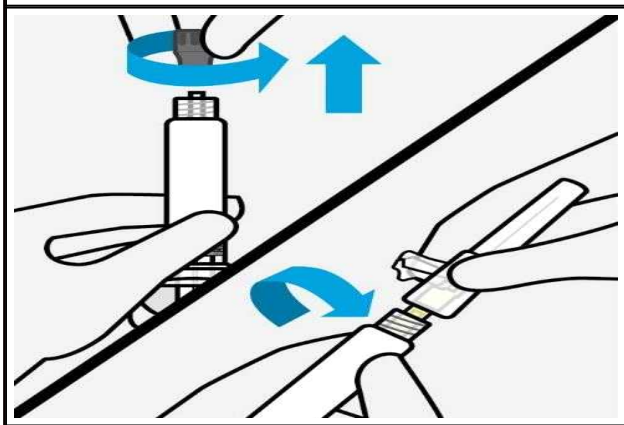
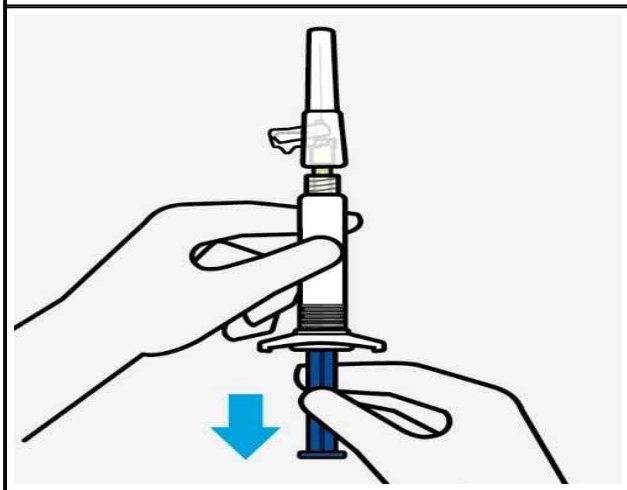
프리필드 시린지	
얇은 벽 안전 주사침 20G x 1½” 이 제품 패키지에 포함된 바늘만을 사용한다.	

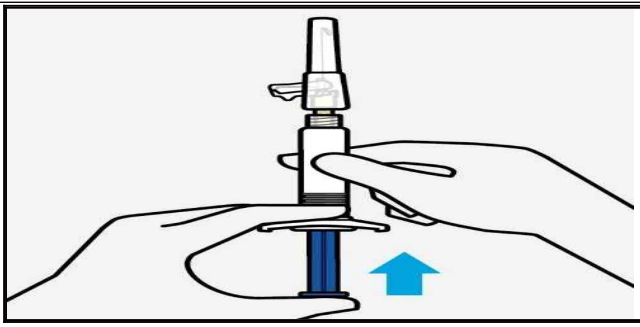
1) 주사준비: 이 약은 고농축 제품으로 재현탁을 위해 특정 단계가 필요하다.

	팁 방향을 위로 향하게 하여 시린지를 잡는다

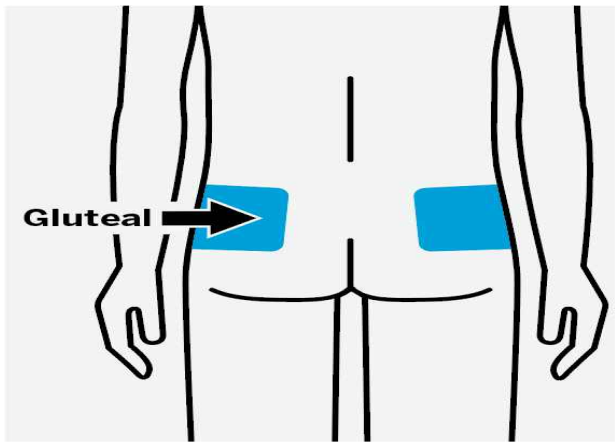
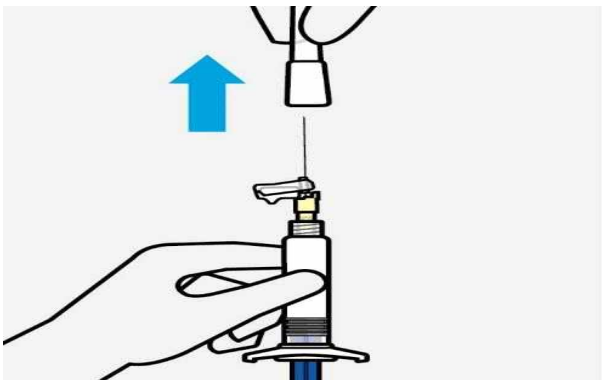
<table>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>
</td><td>최소 15초 동안 빠르게 흔들고, 잠시 쉬었다가, 15초간 다시 흔든다.
완전히 균질한 현탁액이 되도록, 손목을 느슨하게 하여 위 아래 방향으로 매우 빠르게 흔들어 주어야 한다. 만약 주사 전 5분 이상을 지체한 경우, 팁 방향을 위로 향하게 하여 다시 최소 30초간 강하게 흔들어 균질하게 되도록 한다.

흔들어준 다음 즉시 다음 단계를 실시한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>현탁액 확인: window를 통하여 이물질이 있는지 약액을 확인한다.</td></tr>
<tr><td>
잘 섞인 경우:
현탁액은 균질한 우유색과 같은 흰색을 띤다. 작은 공기방울이 보이는 것은 정상이다.</td><td>
잘 섞이지 않은 경우:
시린지의 옆과 윗 부분에 고체 형태가 보이거나, 골고루 섞이지 않았거나, 액체가 얇다면, 제품이 막힐 수 있다.
다음 단계로 넘어가지 않고, 다시 팁 방</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>향을 위로 향하게 하여 시린지를 매우 빠르게 최소 15초 동안 흔들고, 잠시 쉬었다가, 다시 15초간 흔든다.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">주사침 파우치 개봉하여 마개 제거: 주사침 파우치를 개봉하여 뒤로 접고 보호덮개를 쥔다. 바늘이 들어 있는 파우치를 깨끗한 표면에 놓는다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">고무마개 제거와 주사침 부착:
시린지를 위쪽방향으로 잡고 고무마개를 돌려당겨 제거한다. 주사침을 시린지의 루어(luer) 결합부에 시계 방향으로 돌려 부착한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>패키지에 포함된 주사침만을 사용한다.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">시린지를 일직선으로 잡아, 플런저를 부드럽게 아래로 잡아당긴다. 이렇게 함으로써, 주입 중에 플런저를 더 쉽게 누를 수 있다.</td></tr>
</table>

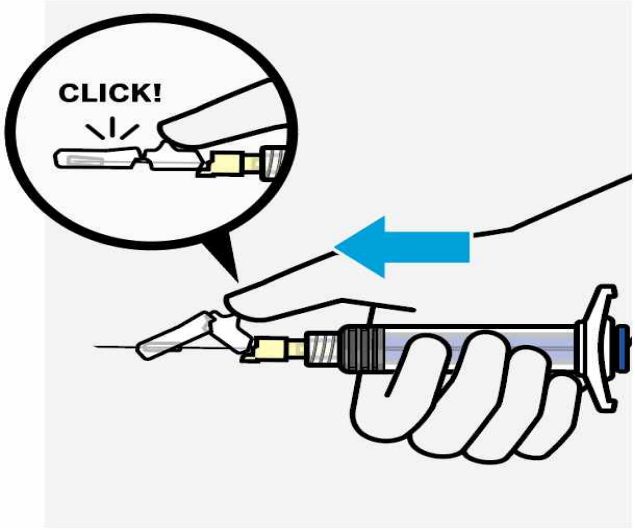
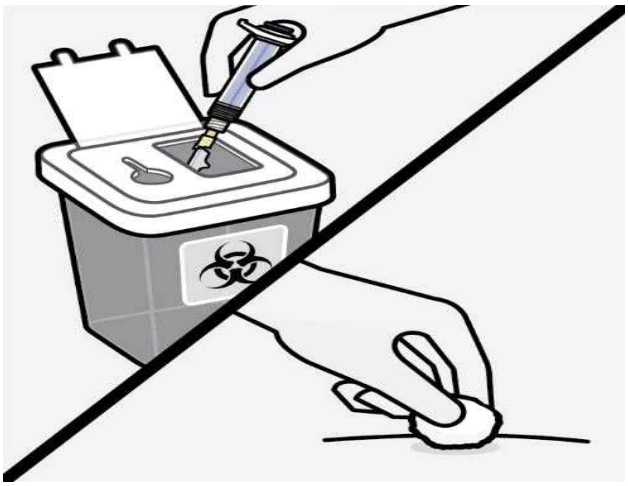
	공기방울 제거: 플런저를 위를 향하게 잡고 주사침으로 액체가 한 방울 나올 때까지 조심스럽게 눌러서 공기를 제거한다.

2) 주사: 전 용량을 천천히 모두 주사한다.

	주사할 깨끗한 둔부근을 선택: 다른 어떤 경로로도 사용하지 않는다. 알코올 솜으로 주사부위를 닦아내고 건조 시킨다. 닦아낸 부위를 만지거나, 부채질을 하거나 바람을 불지 않는다.
	주사침 덮개 제거: 주사침 덮개를 주사침과 일직선을 이루는 방향으로 당긴다. 주사침 덮개를 비틀 경우에 주사침이 시린지로부터 느슨해 질 수 있으므로 비틀지 않도록 한다.
	천천히 주입하고 확인: 플런저를 완전히 누르기 위해, 일관된 압력으로 느리고 견고하게 약 30초 정도 누른다. 저항감이 느껴지더라도 정상이므로, 계속 누른다. 바늘이 근육에 주입되어 있는 동안, 시린지의 모든 약액이 주입되었는지 확인한다. 근육에서 바늘을 제거한다.

3) 주사 후

	주사가 완전히 끝난 후, 엄지 또는 편평한

	면을 이용하여 주사침 보호시스템을 작동시킨다. 주사침 보호시스템은 “딸깍“ 소리가 나면 완전히 작동된 것이다
	적절한 폐기: 시린지는 승인된 용기에 폐기한다. 보통 주사부위에 소량의 피나 체액이 생길 수 있다. 주사부위를 솜이나 거즈로 피가 멈출 때까지 지그시 눌러준다. 주사부위를 문지르지 않는다. 필요시에는, 주사부위에 반창고를 붙인다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

조현병에 허가된 다른 약물과 마찬가지로 팔리페리돈의 작용 기전은 알려져 있지 않다. 조현병에서 팔리페리돈의 치료적 활성은 도파민 2형(D2)과 세로토닌 2형(5HT2A) 수용체 길항작용의 조합을 통해 매개되는 것으로 제안되어 왔다. D2 및 5HT2A 이외의 수용체에서의 길항작용은 팔리페리돈의 다른 효과 중 일부를 설명할 수 있다.

2) 약동학적 정보

흡수와 분포

이 약의 매우 낮은 수용성으로 인해 팔리페리돈 팔미테이트 6개월형 주사제는 근육주사 후 천천히 용해되어 팔리페리돈으로 가수분해되고 전신 순환계에 흡수된다. 팔리페리돈 3개월형 주사제의 약물의 방출은 빠르면 1일째부터 시작되며 18개월 이상 지속될 것으로 예상되며, 이 약은 좀 더 오래 지속되는 것으로 예측된다. 집단 약동

학 시뮬레이션 자료에 근거할 때, 이 약 1000 mg 1회 주사 후 혈장 중 팔리페리돈 노출은 약 4년까지 지속되는 것으로 예측된다.
이 약의 700mg 및 1000mg 용량으로 1회 주사 후, 팔리페리돈의 혈장 농도가 점차 증가하여 33일과 35일차에 예측된 최대 혈장 농도에 도달한다. 이 약의 방출 형태와 투여 요법은 6개월 동안 치료 농도를 지속시킨다. 이 약 투여 후 팔리페리돈의 총 및 최대 용량 보정 노출은 700mg과 1000mg 용량 수준 사이에서 비슷했다. 이 약 용량에 대한 정상 상태(steady-state) 피크 최저치 비율의 중앙값은 700 및 1000mg의 둔부 투여 후 각각 3.1 및 3.0이다. 이 약 투여 후 팔리페리돈의 겉보기 분포 용적은 1960L이다. 라세믹 팔리페리돈의 혈장 단백 결합은 74%다.
대사와 배설
속방성 14C-팔리페리돈 경구 투여 연구에서 속방성 14C-팔리페리돈 1mg을 단회 경구 투여 1주일 후, 투여량의 59%가 변화 없이 소변으로 배설되었으며, 이는 팔리페리돈이 간에서 광범위하게 대사되지 않음을 나타낸다. 투여된 방사능의 약 80%는 소변에서, 11%는 대변에서 회수되었다. 생체 내에서 4가지 대사 경로 (탈알킬화, 수산화, 탈수소화 및 벤지속사졸 절단)가 확인되었으며 이 중 어느 것도 용량의 10% 이상을 차지하지 않았다. 시험관 내 연구에서 팔리페리돈 대사에서의 CYP2D6 및 CYP3A4의 역할이 제안되었지만, 이러한 동종효소가 팔리페리돈 대사에서 중요한 역할을 한다는 생체 내 증거는 없다. 집단 약동학 분석에서 경구 팔리페리돈 투여 후 CYP2D6 기질의 신속 대사형과 지연 대사형 사이의 팔리페리돈의 겉보기 청소율에 대해 식별 가능한 차이가 없음을 나타냈다.
이 약의 700 또는 1000 mg의 단회 투여 후 팔리페리돈의 중앙 겉보기 반감기는 각각 148일 및 159일이었다. 팔리페리돈 팔미테이트 6개월형 주사제 1000mg 투여 중단 18개월 후 순환계에 남아 있는 팔리페리돈의 농도는 평균 정상 상태 수준의 18%로 추정된다.

3) 임상시험
무작위배정, 이중맹검, 활성대조, 병렬 그룹, 3상 다기관 비열등성 임상시험에서 이전에 최소 4개월 동안 팔리페리돈 팔미테이트 1개월형 주사제 또는 팔리페리돈 팔미테이트로 3개월형 주사제를 최소 1사이클 동안 안정적으로 치료받은 성인 환자의 조현병 치료에 대한 이 약의 유효성이 평가되었다. 이 연구는 DSM-5 조현병 진단을 받은 성인에서 재발까지의 시간을 평가하고 이 약의 유효성이 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제의 유효성보다 열등하지 않음을 입증하였다.

환자는 이전에 팔리페리돈 팔미테이트 1개월형 주사제(100 또는 150mg 투여량), 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제(350mg 또는 525mg 투여량), 리스페리돈 주사제(50mg 투여량) 또는 경구용 향정신병 약물을 투여 받다가 약을 변경 할 이유가

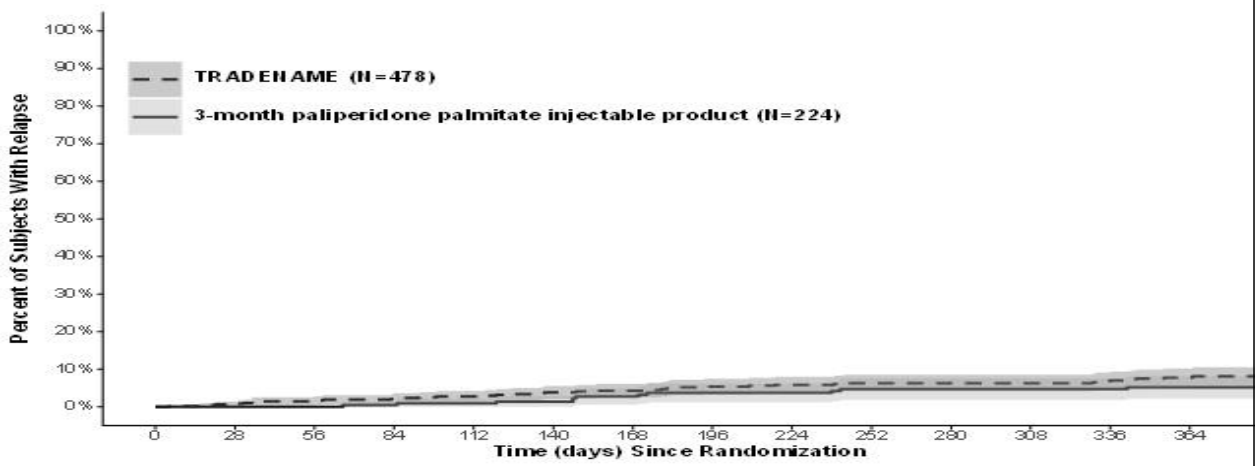
있고 (예: 유효성, 안전성, 내약성 또는 지속성 주사제에 대한 선호도) PANSS 총 점수가 70점 미만인 경우 본 시험에 참여할 수 있었다. PANSS는 조현병의 양성증상(7문항), 음성증상(7문항), 일반정신병리학(16문항)을 측정하는 30문항으로 각각 1(해당 없음)~7(극심함)의 척도로 평가된다. 총 PANSS 점수 범위는 30-210점이다.

12개월의 이중 맹검 기간동안 총 702명의 환자는 이 약 (478명) 또는 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제(224명)에 2:1 비율로 무작위 배정되었다. 환자는 이 약을 2 사이클(이 약과 위약 교대로 총 4회 주사) 또는 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제를 4 사이클 투여 받았다.

1차 평가 지표는 첫 번째 재발까지의 시간이었다. 1차 효능 분석은 이 약과 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제 간의 Kaplan-Meier 12개월 생존 추정치 (즉, 무재발 상태로 남아있는 피험자의 백분율)의 차이를 기반으로 계산되었다. 재발은 다음 중 하나 이상의 발생으로 정의되었다: 정신과 입원, 2회 연속 평가에서 총 PANSS 점수 ≥ 25% 증가(기준 점수가 > 40인 경우) 또는 10점 증가(기준 점수가 ≤ 40인 경우), 고의적 자해, 폭력적 행동, 자살/타살 관념: 2회 연속 평가에서 특정 PANSS 항목이 5점 이상(최대 기준선 점수가 3 이하인 경우) 또는 6점 이상(최대 기준선 점수가 4점인 경우).

이 약 투여군의 7.6%와 팔리페리돈 팔미테이트 3개월형 주사제 투여군의 4.6%가 재발을 경험했다. 치료 그룹별 재발 시간에 대한 Kaplan-Meier 플롯이 그림 1에 요약되어있다.

그림 1: 95% 신뢰대역을 포함한 시간 경과에 따른 재발환자의 누적 비율에 대한 Kaplan-Meier 플롯



이 약에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 및 3개월 지속형 주사제로의 전환, 이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로 전환, 투여를 놓친 경우 치료의 재개 용법·용량은 모델링과 시뮬레이션 자료에 기반하여 설정되었다.

4) 비임상안전성자료

1) 독성

도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로, 팔리페리돈 팔미테이트 근육내 주사는 경구 팔리페리돈처럼, 반복 투여 독성시험에서 혈청 프로락틴 수치를 상승시켰다.

사람에서 최대권장용량인 1일 12mg 보다 각각 0.12, 0.5, 1.8배(청소년에서는 mg/m2 기준)에 해당하는, 팔리페리돈 0.16, 0.63 및 2.5mg/kg/day 경구 용량으로 유년기 랫트의 7주 독성시험에서 성장과 성발달, 생식기 형성에 어떠한 영향도 관찰되지 않았다. 암컷 랫트에서 경구로 2.5mg/kg/day를 투여하였을 때 학습과 기억에 영향을 주는 것을 제외하고, 경구 용량으로 2.5 mg/kg/day까지는 수컷과 암컷에서 신경행동발달에 영향을 미치지 않았다. 이 효과는 약물 중단 후에는 관찰되지 않았다.

리스페리돈(팔리페리돈으로 광범위하게 전환) 0.31, 1.25 및 5 mg/kg/day 경구 용량으로 유년기 개의 40주 시험에서 0.31과 1.25 mg/kg/day 용량에서 성발달에 유해한 영향을 미치지 않았다. 0.31 mg/kg/day 용량에서 긴뼈의 성장에 영향을 주지 않았다; 1.25와 5mg/kg/day 용량에서는 영향을 미치는 것이 관찰되었다.

2) 발암성

근육주사된 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 발암가능성은 랫트에서 평가되었다. 이 약의 최대권장용량인 1560mg의 0.1, 0.3, 0.6배인 16, 47, 및 94 mg /kg/달을 투여한 암컷 랫트에서 유선 선암이 증가하였다. 효과가 없는 용량은 확립되지 않았다. 47 mg 및 94 mg /kg/달을 투여한 수컷 랫트에서는 유선 선종, 섬유선종 및 암종이 증가하였다. 마우스의 발암성 연구는 팔리페리돈 팔미테이트로 수행되지 않았다.

랫트, 마우스, 사람에서 팔리페리돈으로 광범위하게 전환되는 리스페리돈의 발암성 연구는 스위스 알비노 마우스 및 위스타 랫트로 실시되었다. 리스페리돈을 0.63, 2.5 및 10 mg/kg 용량으로 마우스는 18개월, 랫트는 25개월 동안 투여하였다. 수컷 마우스에서는 최대 내성 용량을 달성하지 못하였다. 뇌하수체선종, 내분비 췌장 선종, 유선 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이러한 종양에 대한 효과가 없는 용량은 mg/m2 기준으로 리스페리돈 최대 권장용량보다 적거나 동일하였다 (리스페달 첨부문서 참조). 유선, 뇌하수체 및 내분비 췌장 종양의 증가는 설치류에서 다른 항정신성 약물의 만성 투여 후에 관찰되었고, 이는 연장된 도파민 D2 길항과 고프로락틴혈증에 의한 것으로 판단되었다. 설치류에서 발견된 이러한 종양과 사람에 대한 위험성에 대한 관련성은 알려지지 않았다.

3) 변이원성

팔리페리돈 팔미테이트는 Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 림프종 분석에서 변이원성 가능성을 나타내지 않았다. Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 림프종 분석 또는 in vivo 랫트 소핵 시험에서 팔리페리돈의 변이원성 가능성의 증거는 나타나지 않았다.

4) 수태능의 장애
팔리페리돈 팔미테이트 수태능 연구는 수행되지 않았다.
경구 투여 팔리페리돈의 수태능 연구에서, 투여 암컷 랫트 임신 확률은 팔리페리돈 2.5 mg/kg/일 용량까지는 이에 영향을 받지 않는다. 그러나, 약한 모계 독성을 유발하는 2.5 mg/kg 용량에서 착상 전 유실 및 착상 후 유실이 증가하였고, 산자수(live embroy)도 약간 감소하였다. 경구 팔리페리돈 서방정의 최대 권장용량(12 mg/일)의 절반(mg/m2 기준)인 0.63 mg/kg 용량에서는 이러한 인자에 관한 영향이 없었다.
팔리페리돈에 대한 정자 수와 활동성 연구는 수행되지 않았지만, 수컷 랫트의 수태능은 경구 팔리페리돈 용량 2.5 mg/kg/일까지는 영향이 없었다. 리스페리돈(개와 사람에서 팔리페리돈으로 광범위하게 전환됨)의 비글 개에 대한 아만성 연구에서, 시험된 모든 용량 (0.31 mg/kg - 5.0 mg/kg)에서 혈청 테스토스테론, 정자 운동성과 농도 감소가 일어났다. 혈청 테스토스테론과 정자 파라미터는 부분적으로 회복이 되었지만 최종 관찰 이후(치료 중단 2달 후)에도 감소된 상태가 유지되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관 (15~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 팔리페리돈팔미테이트

1) 등록번호 : 수217-13-ND

- 제조소 명칭 : Janssen Pharmaceutical Sciences Unlimited Company

- 소재지 : Little Island Industrial EST., Little Island, Co. Cork, Ireland

2) 등록번호 : 수217-12-ND

- 제조소 명칭 : Janssen Pharmaceutica N.V.

- 소재지 : Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력 * (이전 민원검토이력)

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료(의약품)	제조및품질관리기준 관련 자료(의료기기)	멸균주사침 관련 자료
신청일자	2022.06.24. (2021.04.30.)	2022.06.27. (2021.05.04.)	2022.06.27. (2021.05.03.)	(2021.05.03.)	(2021.05.14.)	2022.07.01. (2021.05.10.)
1차보완 요청일자	(2021.07.19.)	(2021.07.16.)	(2021.07.16.)	(2021.06.22.)	(2021.06.14.)	(2021.06.10.)
1차보완 접수일자	(2021.12.22.)	(2021.12.27.)	(2021.12.23.)	(2021.10.22.)	(2021.10.25.)	(2022.01.04.)
2차보완 요청일자	(2022.03.02.)	(2022.02.25.)	(2022.02.25.)	(2021.11.30.)	(2021.11.9.)	(2022.01.11.)
2차보완 접수일자	(2022.03.14.)	(2022.03.14.)	(2022.03.14.)	(2021.12.10.)	(2021.12.15.)	(2022.03.15.)
최종처리 일자	2022.09.22. (2022.03.25.)	2022.08.19. (2022.03.24.)	2022.09.02. (2022.03.23.)	(2022.01.05.)	(2021.12.20.)	2022.08.04. (2022.03.23.)

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호
[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	비고
	1	2																3				4						5			6		7	8	
		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)														
3. 함량증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	
5. 새로운 용법용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	△	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	5. 가. 다. : 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 또는 3개월 지속형 주사제의 허가사항 및 임상시험성적에 관한 자료로써 갈음																																	

○ 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
4. 독성에 관한 자료
 바. 기타독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 또는 3개월 지속형 주사제로 안정적으로 치료 중인 조현병 환자에서 전환 유지 요법으로 사용하는 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 지속형 주사제를 수입 품목 허가 신청함
- 주요 제출 자료는 비임상시험 자료로서 미니피그에서 26주 국소내성시험 자료, 임상시험 성적 자료로서 3개월 지속형 주사제와의 비열등성을 확인한 치료적확증임상시험(R092670PSY3015) 자료이며, 추가적으로 이 약에서 1개월 지속형 주사제, 3개월 지속형 주사제, 경구 서방정으로의 전환요법, 투여를 놓친 경우 용법·용량이 집단 약동학 모델링·시뮬레이션 자료에 근거하여 검토됨
- 이 약은 장기 방출되는 특성이 있으며 용량 조절이 용이하지 않은 제제로서 기존 지속형 주사제로 충분히 안정화된 환자에서 대응 용량으로 전환 유지 요법에 한정하여 사용한다는 점을 허가사항에 명확히 함

[약어 및 정의]

- PP1M : paliperidone palmitate 1-month injection
- PP3M : paliperidone palmitate 3-month injection
- PP6M : paliperidone palmitate 6-month injection
- LAI : long-acting injectable

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 117 정신신경용제
- 약리작용 기전 : 팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성 대사제로 중추 dopamine Type 2 (D2) and serotonin Type 2 ($5HT_{2A}$) 수용체 저해작용
- 기타 약물의 간단한 설명 : 이 약은 급성 증상을 보이는 환자나 경구 요법에서 LAI 항정신 요법으로 전환하는 환자의 초기 치료에는 사용할 수 없으며, 이 약 시작 시점에 이미 PP1M에 대해 4개월 이상 또는 PP3M에 대해 적어도 1 주기 동안 치료 효과 및 내약성을 보인 환자에게 사용
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 6개월 투여 간격의 PP6M은 안정적으로 치료된 조현병 환자에게 약물 준수 및 사용 편의성을 제공하고 (더 긴 투여간격 또는 더 적은 빈도의 주사를 선호하는 환자를 위해), 특히 의료 접근성이 제한된 조현병 환자에서 편의성을 제공함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 팔리페리돈 제제는 경구용 제제가 2007년 6월 유럽연합에서 처음 허가되었고, 이후 지속형 주사제인 PP1M 제제 및 PP3M 제제가 미국, 유럽 포함 다수의 국가에서 조현병 치료에 대해 허가를 받아 현재 사용되고 있음.
- 신청 품목은 지속형 주사제 PP1M 및 PP3M으로 안정적으로 치료 중인 환자에서 전환 유지 요법으로 미국 FDA ('21.08.30) 및 EMA('21.11.23)에서 허가됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조현병은 만성적이고 중증인 신경쇠약 형태의 정신질환으로, 2016년 자료에 근거하여, 조현병의 세계 평균 시

점 병률(point prevalence)은 0.28%로 추정되었고, 전세계적으로 추정되는 유병 증례(prevalent cases)는 2090만 건임. 유병률이 높은 것은 이 질환이 전형적으로 젊은 성인기에 발병하는 평생가는 질병이라는 사실과 관련되며, 조현병의 장기 결과는 전체 무능화(total incapacitation)의 지속적인 합리적 회복에 따라 달라짐

- (치료법) 항정신병 약물이 조현병 치료의 중심축임. 항정신병 치료의 비준수 및 부분 준수는 조현병에서 흔히 있는 일이며, 환자의 50% 이상이 매일 복용하는 경구 치료계획을 준수하는 데 어려움이 있는 것으로 추정됨. 조현병에서 약물 비준수(또는 부분 준수)와 재발 및 정신과 입원 간의 관계는 잘 확립되어 있으므로 장기지속형 주사제(LAI) 항정신병 약물의 사용은 약물 준수를 용이하게 하는 장점을 제공함. LAI 항정신병약물은 만성 정신병 환자가 적절한 투여간격으로 알려진 양의 약물을 투여받도록 보장함으로써 치료 준수를 촉진하고, 긴 반감기 때문에, 일단 비준수가 확인되면 혈장 수준이 치료 한계 밑으로 떨어지기 전에 환자가 치료를 준수하도록 장려할 수 있는 범위가 더 넓은 장점을 제공함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 부종, 체중증가, 고프로락틴혈증, 추체외로 증후군 등의 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

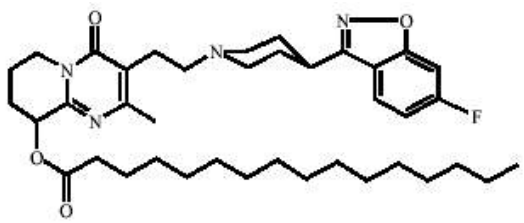
- 임상시험계획승인 (핵심임상시험 R092670PSY3015 (임상승인번호 10234))
- 반려 후 품목허가 재신청(접수일자 2021.04.30., 접수번호 20210083045)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 팔리페리돈팔미테이트 (Paliperidone palmitate)
- 일반명: (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl hexadecanoate
- 분자식: $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ (664.89 g/mol)
- 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)

- 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴리소르베이트 20, 시트르산수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 수산화나트륨, 주사용수

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	프리필드시린지	적합
중간조건	30℃/35% RH		적합
가속시험	40℃/25% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(15~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 18개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- TOX12263, TOX8249, TOX10172 3 건의 국소내성시험자료가 제출됨. 신청 품목으로 실시된 시험은 TOX122263 이며, 나머지 2 건은 PP3M 허가 시 검토된 자료임

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
국소내성시험	미니피그 (수컷 군당 3마리)	IM 주사 PP6M 단회, PP3M 3개월 간격 2회	26주	PP6M:35, 70, 141 mg eq./kg PP3M:17.5, 70 mg eq./kg	Yes	TOX12263
	미니피그 (수컷 군당 3마리)	IM 주사 PP3M 단회, PP1M 4주 간격 3회	12주	PP3M:15, 60 mg eq./kg PP1M:5, 20 mg eq./kg	Yes	TOX8249
	미니피그 (수컷 군당 3마리)	IM 주사 PP3M 단회, PP1M 4주 간격 3회	12주	PP3M:17.5, 70 mg eq./kg PP1M:5, 20 mg eq./kg	Yes	TOX10172

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- TOX122263 시험 결과, PP3M 및 PP6M을 투여받은 동물에서 치료 관련 피부 소견은 모든 용량 수준에서 주사 부위의 경미한 내지 중등증 부종이었음. 70 mg eq./kg의 PP6M을 투여받은 동물은 처음에는 중증 부종을 보였고 나중 시점에는 덜 현저해졌음. 전반적으로, 26주 국소내성시험 결과는 내약성이 양호하게 나타났음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 또는 3개월 지속형 주사제의 허가사항 및 임상시험성적에 관한 자료로써 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 당시 제출자료 목록 (M4, M5) 및 공증

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 3상 1건, 집단 약동학 모델링·시뮬레이션 자료
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 R092670PSY3015
- PP3M 허가 당시 제출되어 검토된 2건의 3상 임상시험(R092670-PSY-3012, R092670-PSY-3011) 및 1건의 1상 임상시험(R092670-PSY-1005) 함께 검토됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

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

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- Population pharmacokinetic modeling and simulation of Paliperidone following administraion of

Paliperidone palmitate 6-month formulation (PP6M) in study R092670PSY3015

- 총 811명 시험대상자로부터 얻은 20,402 paliperidone 혈장 농도 사용, 이중맹검기는 700명 시험대상자 15,932 샘플이였으며 10,784(68%)가 PP6M 투여군, 5,148(32%)가 PP3M 투여군 해당

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심 임상시험은 R092670PSY3015

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
A Double-blind, Randomized, Active-controlled, Parallel-group Study of Paliperidone Palmitate 6 Month Formulation								
3상	R092670PSY3015, 총 121개 시험기관 (총 20개국, 국내 2, 미국 21 등)	활성약대조, 이중맹검, 무작위, 평행군, 비열등성	18-70세 성인, 스크리닝 전 최소 6달 동안 조현병 DSM-5 진단된 환자, PANSS 점수 70점 미만 - 전환/유지 단계 840명, 이중맹검 549명 등록 계획	이중맹검기 활성대조군 및 시험군 각각 3개월 간격 투여 1. 활성대조군 -PP1M (100 or 150 mg eq.) → PP3M (350 or 525 mg eq.). -PP3M (350 or 525 mg eq.) → 동일 용량 유지 2. 시험군 -100 mg eq. PP1M and 350 mg eq. PP3M → 700 mg eq. PP6M -150 mg eq. PP1M and 525 mg eq. PP3M → 1000 mg eq. PP6M -PP6M 6개월 투여 사이 3개월 간격으로 위약 투여, 위약은 20% Intralipid® (200 mg/mL)	스크리닝 1개월, 전환기1-4개월, 유지기 1-3개월, 이중맹검기 12개월	-이중맹검기 12개월	**<1차 유효성>** ·이중맹검기 동안 재발 시간으로 PP6M과 PP3M 간의 카플란-마이어 12개월 생존 추정치(무재발 상태인 시험대상자의 백분율, 비열등성 마진 10%) **<2차 유효성>** ·이중맹검기의 12개월 동안의 PANSS 총점 및 하위척도 점수, CGI-S, PSP, 증상완화기준을 충족한 시험대상자 비율 **<안전성>** 이상사례, 활력징후,	**<유효성>** ·이중 맹검 ITT 분석군에서 카플란-마이어 무재발 추정치를 기반으로 한 결과 PP6M의 유효성이 PP3M의 유효성보다 열등하지 않았음. 95% CI는 -2.9(-6.8, 1.1)로 하한(-6.8%)이 사전 지정된 비열등성 마진인 -10%보다 컸음. -유지기 동안 PP1M에서 이중 맹검 단계의 PP6M으로 전환한 시험대상자의 재발률은 PP3M에서 전환한 시험대상자의 경우와 유사했음. -PP6M 및 PP3M의 PANSS(총점, PANSS 하위척도 점수 및 관해), PSP 및 CGI-S를 포함

							실험실 검사, 신체검사, ECG, C-SSRS, AIMS, BARS, SAS, 주사부위 평가	한 이차 유효성 평가변수는 유사했음. **<안전성>** -PP6M 및 PP3M의 안전성 및 내약성 프로파일은 12개월간 이중 맹검기에 유사했음. -유지기 동안 PP1M에서 이중 맹검 단계의 PP6M으로 전환한 시험대상자의 안전성 프로파일은 PP3M에서 PP6M으로 전환한 시험대상자의 안전성 프로파일과 유사했음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- R092670PSY3015 3상 핵심임상시험으로 이 약의 PP3M 대비 안전성 및 유효성(비열등성) 확인

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 카플란-마이어 추정치를 근거로 12개월간의 이중 맹검기 종료 시 무재발 상태인 시험대상자의 백분율 측정하여 PP3M 대비 PP6M의 비열등성을 입증하여 신청 효능·효과를 뒷받침함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 관련 전반적으로 내약성은 양호했음. 시험자가 평가한 주사 부위의 경화, 발적 및 부종의 중증도는 대

부분 경증이었으며, 그 수준은 시간이 지남에 따라 PP6M군과 PP3M군 간 비슷해지는 경향을 나타났으나 주사부위 관련 약물이상반응은 이 약 투여군에서 발현율이 크게 나타났으므로 사용상 주의사항에 관련 정보 포함하여 기재함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상에 관한 자료는 신청 효능효과, 용법용량을 뒷받침하는 근거로서 인정됨, 용법용량 중 이 약에서 다른 약(PP1M, PP3M, 경구 서방정)으로의 전환은 집단 약동학 모델링·시뮬레이션 자료에 근거하여 신청되었으므로 유사한 용량 수준의 팔리페리돈 노출을 얻기 위한 용량 전환 요법임을 용량용량에 명시함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: INVEGA HAFYERA (‘21.08.30 허가)
- EMA: BYANNLI 700mg/1000mg (‘21.11.23 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 인베가 제제

제품명	신청품목 인베가하피에라주사	인베가트린자주사	인베가서스티나주사 39/78/117/156/234mg	인베가서방정3/6/9mg
업소명	㈜한국얀센	㈜한국얀센	㈜한국얀센	㈜한국얀센
허가일	-	2016.06.22	2010.07.26	2020.01.28
주성분	팔리페리돈팔미테이트 1092/1560mg (팔리페리돈으로서 700/1000mg)	팔리페리돈팔미테이트 273/410.3/546/819mg (팔리페리돈으로서 175/263/350/525mg)	1mL 중 팔리페리돈팔미테이트 156mg (팔리페리돈으로서 100mg)	팔리페리돈 9mg
효능효과	조현병의 치료	정신분열병(조현병)의 치료	1.정신분열병(조현병)의 치	1.정신분열병(조현병)의 치

	(팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료받았거나 3개월 지속형 주사제로 최소 한 사이클 동안 충분히 치료 받은 경우에 한함)	(팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료된 경우에 한함)	료 2.정신분열(조현)정동장애의 유지요법	료 2.정신분열(조현)정동장애의 급성 치료