안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2012 년 8 월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(단독심사)

① 회 사 명	㈜한국얀센	② 문서번호	20120072543, 20120072592, 20120073086, 20120073483 (2012.6.5)
③ 제 품 명	**인베가서방정 1.5, 3, 6, 9 밀리그램(팔리페리돈)**	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 117
⑤ 원료약품분량 (주성분)	(전과동)		
⑥ 성 상	(전과동)		
⑦ 신청효능·효과 (전과동)	1. 정신분열증의 치료 2. 정신분열정동장애의 급성 치료		
⑧ 신청용법·용량	**정신분열증** *성인(18세 이상)* 이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다. *청소년(12-17세)* 이 약은 팔리페리돈으로서 3mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 6-12mg의 용량범위에서 고용량이 더 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하여야 한다. **정신분열정동장애 -성인**		

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

	이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 4일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다. 이 약은 액체와 함께 통째로 삼켜 복용해야 하며 씹거나 자르거나 분쇄해서는 안 된다. 약물은 조절 속도로 약물을 방출하도록 디자인된 비흡수성 막 안에 함유되어 있다. 불용성 core 성분과 함께 정제 모양의 막은 몸 밖으로 배설된다. 대변에서 정제 모양의 배설물을 발견하여도 염려할 필요가 없다. **간장애 환자** 경증 및 중등증의 간장애 환자에서(Child-Pugh Classification A and B) 용량조정은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았다. **신장애 환자** 약물 투약은 환자의 신기능 상태에 따라 개별화되어야 한다. • 경증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 이상 80ml/min 미만): 초기 권장용량으로 3mg 1일 1회로 투여할 수 있다. 임상 재평가 후 1일 최대 6mg까지 증량할 수 있다. • 중등증 또는 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만): 초기 권장용량은 1.5mg 1일 1회 투여할 수 있다. 임상 재평가 후 1일 최대 3mg까지 증량할 수 있다. • 이 약은 크레아티닌 클리어런스가 10ml/min 미만인 환자에서는 연구되어 있지 않으므로, 이들 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. **고령자** 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로, 신기능 상태에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. 일반적으로 정상 신기능(의 고령자에 대한 권장 용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 중등도 및 중증의 신장애 환자에서는(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만) 이 약의 최대 권장 용량은 3mg 1일 1회이다(용법·용량 중 '신장애 환자'항 참조). **청소년과 소아** 12세 미만 환자의 정신분열증에 있어서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 18세 미만의 정신분열정동장애 환자에 있어서 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	(전과동)
⑩ 기원 및 개발경위	청소년 적응증 확대와 관련된 용법용량, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	combination of central dopamine Type 2 (D2) and serotonin Type 2 (5HT2A) receptor antagonism
⑫ 국내외 사용현황	▸**국내**: 인베가서방정 1.5, 3, 6, 9mg ▸**국외:** - 미국: INVEGA 1.5mg, 3mg, 6mg, 9mg ER tablet - 영국: INVEGA 1.5mg, 3mg, 6mg, 9mg, 12mg prolonged-release tablet
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사 규정 2011-82호(2012.12.30) 제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성(효능효과 및 용법용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우, [별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법용량 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**
<참고사항> 해당없음 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 인베가서방정 1.5mg, 3mg, 6mg, 9mg(팔리페리돈), ㈜한국얀센

○ 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ 용법·용량

1. 정신분열증

1) *성인(18세 이상)*

이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다.

2) *청소년(12-17세)*

이 약은 팔리페리돈으로서 3mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 6-12mg의 용량범위에서 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하여야 한다. 청소년 정신분열증 임상시험에서 고용량(51kg 미만: 6mg, 51kg 이상: 12mg) 투여군의 경우 이상반응은 용량과 관련된 반면 유효성이 명백히 향상되지 않았음을 주지해야 한다.

정신분열증 청소년 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 한다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 한다.

2. 정신분열정동장애 - 성인

이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 4일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다.

이 약은 액체와 함께 통째로 삼켜 복용해야 하며 씹거나 자르거나 분쇄해서는 안 된다. 약물은 조절 속도로 약물을 방출하도록 디자인된 비흡수성 막 안에 함유되어 있다. 불용성 core 성분과 함께 정제 모양의 막은 몸 밖으로 배설된다. 대변에서 정제 모양의 배설물을 발견하여도 염려할 필요가 없다.

3. 간장애 환자

경증 및 중등증의 간장애 환자에서(Child-Pugh Classification A and B) 용량조정은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

약물 투약은 환자의 신기능 상태에 따라 개별화되어야 한다.

- 경증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 이상 80ml/min 미만): 초기 권장용량으로 3mg 1일 1회로 투여할 수 있다. 임상 재평가 후 1일 최대 6mg까지 증량할 수 있다.
- 중등증 또는 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만): 초기 권장용량은 1.5mg 1일 1회 투여할 수 있다. 임상 재평가 후 1일 최대 3mg까지 증량할 수 있다.
- 이 약은 크레아티닌 클리어런스가 10ml/min 미만인 환자에서는 연구되어 있지 않으므로, 이들 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

5. 고령자

고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로, 신기능 상태에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. 일반적으로 정상 신기능(의 고령자에 대한 권장 용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 중등도 및 중증의 신장애 환자에서는(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만) 이 약의 최대 권장 용량은 3mg 1일 1회이다(용법·용량 중 '신장애 환자'항 참조).

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자에서의 사망률 증가

비정형적 항정신병약을 투여받은 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자의 사망률이 위약에 비해 증가하였다.

이러한 환자군을 대상으로 한 17건의 위약 대조 임상시험(10주간)에서 약물 투여군은 위약 대조군에 비하여 사망 위험의 증가가 1.6~1.7배 높은 것으로 나타났다. 10주간 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약 대조군의 사망률은 2.6%였다. 사망의 원인이 다양함에도 불구하고, 대부분심부전, 심장마비 등의 심혈관계 질환 또는 폐렴 등의 감염성 질환으로 사망하였다. 따라서 이 약은 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자에는 투여하지 않는다.

2) 정맥혈전증 위험

항정신병 약물 사용시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여받은 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 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약에 대한 과민증이 있는 환자
2) 리스페리돈에 대한 과민증이 있는 환자
3) 중증의 소화기관 협착 환자들(병리학적 또는 의인성)이나 연하곤란이 있는 환자 또는 정제를 삼키는 데 유의한 어려움이 있는 환자
4) 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 드물게 일어나는 갈락토스 불내성, LaPP 락타아제 결핍증, 혹은 글루코스갈락토스 흡수장애의 유전적 질환을 가진 환자에는 이 약을 투여해서는 안된다('인베가서방정 3mg'에만 해당).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관 질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소 등)로 알려진 환자

2) 간질 환자(기존의 정형적인 신경이완제들이 발작 역치를 낮추는 것으로 알려져 있으므로 간질 환자에게는 신중히 투여한다.)
3) 신장애 환자
4) 중증의 간장애 환자(중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되어 있지 않다.)
5) 당뇨병 환자
6) 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 환자(과격한 운동, 과도한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물 병용투여 또는 탈수된 환자)
7) 파킨슨씨병이나 Lewy Bodies 치매환자
8) 발작 위험이 있는 노인 치매 환자
9) 흡인 폐렴의 위험이 있는 환자
10) 임부

4. 이상 반응

1) 임상시험 자료 -정신분열증

3건의 위약 대조, 6주, 이중맹검, 고정용량 임상시험에 참가한 성인 정신분열증 환자 1,205명에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약을 투여한 피험자에 대한 아래 나타낸 정보는 3, 6, 9, 12mg의 권장 1일 량을 투여한 피험자의 통합 자료에 근거하였다.

6주, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 이 약 1.5-12mg/일 범위로 투여한 청소년(12-17세) 정신분열증 피험자 150명에서 이 약의 안전성이 평가되었다.

(1) 임상시험자료 : 단기간, 위약 대조, 고정용량 시험에서의 이상반응

표 1에는 이 시험에서 이 약을 투여한 피험자의 1% 이상의 발현율로 보고된 이상반응과 위약 투여 피험자보다 이 약을 투여한 피험자에서 더 높은 빈도로 보고된 모든 투여 유발 이상반응을 인과관계와 무관하게 나타내었다.

표 1. 3건의 위약대조, 6주, 이중맹검, 고정용량 임상시험에서 이 약 투여한 정신분열증 피험자에서 1% 이상 보고되고 위약군 보다 더 높은 빈도로 나타난 투여유발 이상반응. 인과관계와 무관

		제품명			
신체분류 또는 기관 분류 Dictionary-derived Term	위약 (N=355) n (%)	3 mg (N=127) n (%)	6 mg (N=235) n (%)	9 mg (N=246) n (%)	12 mg (N=242) n (%)
심장 장애					
1도 방실차단	5 (1.4)	2 (1.6)	0	6 (2.4)	2 (0.8)
서맥	3 (0.8)	0	3 (1.3)	3 (1.2)	4 (1.7)
Bundle branch 차단	6 (1.7)	4 (3.1)	3 (1.3)	7 (2.8)	1 (0.4)
두근거림	0	2 (1.6)	2 (0.9)	0	3 (1.2)
동 부정맥	0	3 (2.4)	2 (0.9)	2 (0.8)	1 (0.4)
동 빈맥	15 (4.2)	11 (8.7)	9 (3.8)	10 (4.1)	17 (7.0)
빈맥	10 (2.8)	3 (2.4)	17 (7.2)	18 (7.3)	18 (7.4)
눈의 장애					
눈의 건조	0	2 (1.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
안구운동	0	0	0	5 (2.0)	0

시야 흐림	4 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	5 (2.1)
위장관 장애					
복통	3 (0.8)	0	4 (1.7)	2 (0.8)	2 (0.8)
상복부 통증	2 (0.6)	1 (0.8)	6 (2.6)	5 (2.0)	4 (1.7)
설사	8 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.2)	6 (2.5)
입마름	2 (0.6)	3 (2.4)	8 (3.4)	2 (0.8)	7 (2.9)
소화불량	14 (3.9)	3 (2.4)	6 (2.6)	5 (2.0)	12 (5.0)
구역	19 (5.4)	8 (6.3)	9 (3.8)	10 (4.1)	10 (4.1)
타액 분비과다	1 (0.3)	0	1 (0.4)	3 (1.2)	10 (4.1)
위 불쾌감	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.8)
치통	4 (1.1)	2 (1.6)	5 (2.1)	6 (2.4)	5 (2.1)
구토	17 (4.8)	2 (1.6)	6 (2.6)	9 (3.7)	12 (5.0)
일반 장애					
무력	3 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.4)	5 (2.0)	5 (2.1)
피로	5 (1.4)	2 (1.6)	2 (0.9)	4 (1.6)	5 (2.1)
발열	4 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.0)	4 (1.7)
감염					
기관지염	1 (0.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.8)
비인두염	10 (2.8)	4 (3.1)	5 (2.1)	4 (1.6)	6 (2.5)
비염	1 (0.3)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
상부 호흡기 감염	2 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.2)	2 (0.8)
바이러스 감염	1 (0.3)	0	1. 1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)
상해, 중독 및 시술에 의한 합병증					
낙상	1 (0.3)	0	3 (1.3)	0	0
조사					
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	4 (1.1)	1 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.8)	2 (0.8)
혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가	5 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0	1 (0.4)
혈중 인슐린 증가	2 (0.6)	3 (2.4)	3 (1.3)	2 (0.8)	1 (0.4)
혈압 증가	2 (0.6)	3 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)
혈액 트리글리세라이드 증가	1 (0.3)	2 (1.6)	1 (0.4)	0	0
심전도 QT 보정 간격 연장**	9 (2.5)	4 (3.1)	9 (3.8)	7 (2.8)	12 (5.0)
심전도 T 파 이상	4 (1.1)	3 (2.4)	2 (0.9)	4 (1.6)	2 (0.8)
심전도 T 파 반전	3 (0.8)	0	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
심전도 이상	0	0	0	4 (1.6)	2 (0.8)
심박수 증가	2 (0.6)	4 (3.1)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.2)
인슐린 C-펩타이드 증가	3 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.3)	2 (0.8)	0
체중감소	3 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0
체중증가	5 (1.4)	1 (0.8)	0	4 (1.6)	4 (1.7)
대사 및 영양 장애					
식욕저하	0	2 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
식욕증가	1 (0.3)	2 (1.6)	0	3 (1.2)	3 (1.2)
근골격계 및 결합조직 장애					
관절통	3 (0.8)	0	4 (1.7)	2 (0.8)	0

요통	3 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.2)	5 (2.1)
근 강직	0	1 (0.8)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
목의 통증	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.2)
극심한 통증	4 (1.1)	0	2 (0.9)	0	5 (2.1)
어깨 통증	0	1 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.8)	2 (0.8)
신경계 장애					
정좌불능	14 (3.9)	5 (3.9)	7 (3.0)	20 (8.1)	23 (9.5)
어지러움	14 (3.9)	7 (5.5)	11 (4.7)	11 (4.5)	12 (5.0)
운동이상	3 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)
근긴장이상	2 (0.6)	1 (0.8)	3 (1.3)	9 (3.7)	9 (3.7)
추체외로 장애	8 (2.3)	6 (4.7)	5 (2.1)	17 (6.9)	18 (7.4)
두통	42 (11.8)	14 (11.0)	29 (12.3)	34 (13.8)	35 (14.5)
긴장 과도	4 (1.1)	3 (2.4)	3 (1.3)	10 (4.1)	8 (3.3)
파킨슨증	0	0	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)
진정	13 (3.7)	1 (0.8)	12 (5.1)	8 (3.3)	15 (6.2)
졸음	12 (3.4)	6 (4.7)	8 (3.4)	17 (6.9)	11 (4.5)
실신	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.2)	1 (0.4)
떨림	12 (3.4)	4 (3.1)	6 (2.6)	11 (4.5)	8 (3.3)
정신과 장애					
공격	4 (1.1)	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
불안	29 (8.2)	12 (9.4)	16 (6.8)	14 (5.7)	11 (4.5)
우울	1 (0.3)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
악몽	0	0	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
자살 관념	4 (1.1)	2 (1.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애					
기침	4 (1.1)	4 (3.1)	4 (1.7)	7 (2.8)	4 (1.7)
코막힘	3 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.8)	2 (0.8)
피부 및 피하조직 장애					
가려움증	4 (1.1)	0	3 (1.3)	2 (0.8)	0
혈관계 장애					
저혈압	1 (0.3)	2 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
기립성 저혈압	3 (0.8)	3 (2.4)	3 (1.3)	6 (2.4)	9 (3.7)

(2) 임상시험자료: 이중맹검, 위약대조, 정신분열증 청소년 피험자에서의 이상 약물 반응

고정용량, 위약대조 시험에서 이 약을 투여한 청소년(12-17세) 정신분열증 피험자의 2% 이상에서 발생하였고 위약 투여 피험자에 비해 더 많이 발생한 이상반응을 표 2에 나타내었다.

표 2. 고정용량, 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 정신분열증 청소년 피험자의 2% 이상 보고된 이상반응 *

	환자 백분율				
신체분류 또는 기관분류 이상반응	위약 (N=51) %	이 약 1.5mg 1일 1회 (N=54) %	이 약 3mg 1일 1회 (N=16) %	이 약 6mg 1일 1회 (N=45) %	이 약 12mg 1일 1회 (N=35) %

이상반응이 보고된 피험자 총 비율	43	37	50	58	74
심장 장애					
빈맥	0	0	6	9	6
눈의 장애					
시야 흐림	0	0	0	0	3
위장관 장애					
입마름	2	0	0	0	3
타액 분비과다	0	2	6	2	0
혀 부종	0	0	0	0	3
구토	10	0	6	11	3
일반 장애					
무력	0	0	0	2	3
피로	0	4	0	2	3
감염 및 침습					
비인두염	2	4	0	4	0
조사					
체중 증가	0	7	6	2	3
신경계 장애					
정좌불능	0	4	6	11	17
어지러움	0	2	6	2	3
추체외로 증상	0	4	19	18	23
두통	4	9	6	4	14
기면	0	0	0	0	3
졸음	4	9	13	20	26
혀 마비	0	0	0	0	3
정신과 장애					
불안	4	0	0	2	9
생식계 및 유방 장애					
무월경	0	0	6	0	0
젖분비 과다	0	0	0	4	0
여성유방증	0	0	0	0	3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애					
비출혈	0	0	0	2	0

* 표는 이 약 투여군에서 2% 이상 보고되고 위약 투여군보다 더 많이 발생한 이상반응을 포함한다. 이상반응 용어 중 추체외로 증상에는 안구운동발작, 근 경직, 근골격 경직, 목 경직, 기운 목, 입벌림 장애, 운동완만, 톱니바퀴경축, 운동이상증, 근긴장이상, 추체외로 장애, 과다근육긴장증, 운동감소증, 근 수축, 불수의적 근수축, 파킨슨성 보행, 파킨슨증, 떨림, 안절부절증을 포함한다. 졸음에는 졸음, 진정과 과다수면을 포함한다. 불면에는 불면과 초기 불면을 포함한다. 빈맥에는 빈맥, 동성 빈맥, 심박수 증가를 포함한다. 고혈압에는 고혈압, 혈압상승을 포함한다. 여성유방증에는 여성유방증과 유방부종을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 청소년 정신분열증 피험자의 6주, 고정용량, 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군에서 2%를 초과하여 발생하였으며, 용량에 따라 발생률이 증가한 이상반응은 다음과 같다: 빈맥, 정좌불능, 추체외로 증상, 졸음, 두통

(3) 임상시험자료 : 단기간, 위약 대조, 고정용량 시험에서의 이상 약물반응

이 약을 투여한 피험자의 2% 이상에서 가장 빈번히 보고된 이상약물반응(ADR)은 다음과 같다. : 두통(13.2%), 빈맥(6.6%), 정좌불능(6.5%), 동빈맥(5.3%), 추체외로 장애(5.4%), 졸음(4.9%), 어지러움(4.8%),

진정(4.2%), 떨림(3.4%), 긴장 과도(2.8%), 근 긴장이상(2.6%), 기립성 저혈압(2.5%), 입마름(2.4%)

용량과 관련된 것으로 나타난 ADR 은 다음과 같다. : 체중 증가, 두통, 타액 분비과다, 구토, 운동이상, 정좌불능, 근긴장이상, 추체외로 장애, 긴장 과도, 파킨슨증

정신 분열증 피험자를 대상으로 한 3건의 위약 대조, 6주, 이중맹검, 고정용량 임상시험에서 이 약을 투여한 피험자(850명)에서 다음과 같은 이상 약물반응(ADR)이 보고되었다. 다음의 용어 및 빈도가 사용되었다. :

매우 자주 : 10% 이상
자주 : 1% 이상 10% 미만
때때로 : 0.1% 이상 1% 미만
드물게 : 0.01% 이상 0.1% 미만
매우 드물게 : 0.01% 미만

이상 약물반응의 대부분은 경도-중등도이었다.

심장 장애 : 자주 - 1도 방실 차단, 서맥, bundle branch block, 동빈맥, 빈맥
때때로 - 두근거림, 동부정맥
눈의 장애 : 때때로 - 안구회선
위장관 장애 : 자주 - 상복부통증, 입마름, 타액 분비 과다, 구토
일반 장애 : 자주 - 무력증, 피로, 때때로 - 부종
면역계 장애 : 때때로 - 아나필락시스 반응
조사 : 자주 - 체중 증가, 때때로 - 심전도 이상
대사 및 영양 장애 : 때때로 - 식욕 증가
근골격 및 결합조직 장애 : 때때로 - 근 경직
신경계 장애 : 매우 자주 - 두통,
자주 - 정좌불능, 어지러움, 근긴장이상, 추체외로 장애, 긴장과도, 파킨슨증, 진정, 졸음, 떨림
때때로 - 체위성 어지러움, 운동이상, 대발작 경련, 실신
정신과적 장애 : 때때로 - 악몽
생식계 및 유방 장애 : 때때로 - 무월경, 유방 분비물, 발기 부전, 유즙분비 과다, 여성형 유방, 월경불순
혈관계 장애 : 자주 - 기립성 저혈압, 때때로 - 저혈압, 허혈

(4) 임상시험자료 : 한국, 홍콩, 말레이시아, 싱가포르 및 대만의 정신분열병 환자를 대상으로 실시한 임상시험

표 3. 위약 - 및 활성군 대조, 6주, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 1% 이상 보고되고 위약군 보다 더 높은 빈도로 나타난 투여유발 이상반응. 인과관계와 무관.

신체분류 또는 기관분류 Dictionary-derived Term	위약 (N=29) n (%)	팔리페리돈		
		3 mg (N=31) n (%)	9 mg (N=28) n (%)	15 mg (N=29) n (%)
총 이상반응 발현례수	17 (59)	21 (68)	25 (89)	21 (72)
신경계 장애	7 (24)	8 (26)	21 (75)	12 (41)

두통	3 (10)	3 (10)	6 (21)	5 (17)
정좌불능	2 (7)	2 (6)	6 (21)	5 (17)
추체외로장애	0	3 (10)	5 (18)	2 (7)
떨림	3 (10)	2 (6)	4 (14)	2 (7)
어지러움	1 (3)	1 (3)	1 (4)	2 (7)
근긴장이상	0	0	3 (11)	1 (3)
근긴장과도	0	1 (3)	2 (7)	1 (3)
졸음	0	1 (3)	1 (4)	0
정신과 장애	**11 (38)**	**12 (39)**	**13 (46)**	**9 (31)**
불면	6 (21)	4 (13)	9 (32)	4 (14)
정신증적 장애	3 (10)	3 (10)	1 (4)	2 (7)
초조	4 (14)	3 (10)	2 (7)	0
불안	2 (7)	2 (6)	1 (4)	2 (7)
수면장애	1 (3)	0	2 (7)	3 (10)
정신분열증	2 (7)	1 (3)	1 (4)	1 (3)
자살관념	1 (3)	1 (3)	0	2 (7)
위장관 장애	**7 (24)**	**6 (19)**	**9 (32)**	**7 (24)**
변비	4 (14)	5 (16)	4 (14)	2 (7)
구역	4 (14)	1 (3)	1 (4)	2 (7)
구토	5 (17)	0	3 (11)	1 (3)
소화불량	1 (3)	0	1 (4)	2 (7)
설사	1 (3)	0	1 (4)	1 (3)
치통	0	0	2 (7)	0
심장 장애	**5 (17)**	**4 (13)**	**6 (21)**	**6 (21)**
동 빈맥	4 (14)	1 (3)	3 (11)	5 (17)
1도 방실차단	0	0	2 (7)	2 (7)
두근거림	0	2 (6)	0	0
Bundle branch차단	1 (3)	0	1 (4)	0
조사	**4 (14)**	**6 (19)**	**4 (14)**	**5 (17)**
심전도 T파 이상	1 (3)	2 (6)	1 (4)	2 (7)
혈중 트리글리세미드 증가	0	1 (3)	0	1 (3)
체중증가	0	0	1 (4)	1 (3)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (3)	1 (3)	0	0
혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가	2 (7)	1 (3)	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**1 (3)**	**3 (10)**	**7 (25)**	**2 (7)**
기침	0	2 (6)	4 (14)	2 (7)
코막힘	0	0	2 (7)	0
인후통증	0	0	1 (4)	0
감염	**3 (10)**	**2 (6)**	**2 (7)**	**7 (24)**
비인두염	1 (3)	0	2 (7)	2 (7)
피부 및 피하조직 장애	**2 (7)**	**2 (6)**	**4 (14)**	**0**
홍조	1 (3)	1 (3)	2 (7)	0
가려움	1 (3)	0	2 (7)	0

눈의 장애	1 (3)	1 (3)	3 (11)	1 (3)
안구운동	0	0	2 (7)	0
대사 및 영양 장애	2 (7)	3 (10)	2 (7)	0
식욕증가	0	1 (3)	0	0
혈관 장애	2 (7)	0	1 (4)	2 (7)
고혈압	2 (7)	0	0	1 (3)

(5) 임상시험자료 : 중국의 정신분열병 환자를 대상으로 실시한 임상시험

표 4. 활성군 대조, 6주, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 이 약을 3~12 mg/일 투여하였을 때, 1% 이상 보고되고 올란자핀 투여군 보다 더 높은 빈도로 나타난 투여유발 이상반응. 인과관계와 무관.

신체분류	팔리페리돈 (N=141)	올란자핀 (N=145)
총 이상반응 발현례수	122 (85%)	105 (72%)
심장 장애	16 (11.2%)	8 (5.5%)
두근거림	3 (2.1%)	0 (0.0%)
빈맥	10 (7.0%)	3 (2.1%)
내분비계 장애	2 (1.4%)	0 (0.0%)
뜸한월경	2 (1.4%)	0 (0.0%)
눈의 장애	3 (2.1%)	3 (2.1%)
결막충혈	2 (1.4%)	0 (0.0%)
위장 장애	36 (25.2%)	32 (22.1%)
복부팽만	2 (1.4%)	2 (1.4%)
변비	16 (11.2%)	18 (12.4%)
설사	6 (4.2%)	4 (2.8%)
구강궤양	2 (1.4%)	0 (0.0%)
구역	3 (2.1%)	2 (1.4%)
위 불쾌감	4 (2.8%)	1 (0.7%)
구토	4 (2.8%)	1 (0.7%)
일반 장애	11 (7.7%)	7 (4.8%)
가슴통증	2 (1.4%)	1 (0.7%)
피로	4 (2.8%)	4 (2.8%)
발열	3 (2.1%)	0 (0.0%)
간 장애	7 (4.9%)	17 (11.7%)
간기능이상	6 (4.2%)	17 (11.7%)
감염	28 (19.6%)	19 (13.1%)
비인두염	6 (4.2%)	5 (3.4%)
상부 호흡기 감염	19 (13.3%)	13 (9.0%)
요로감염	3 (2.1%)	1 (0.7%)
신경계 장애	63 (44.1%)	39 (26.9%)
운동완만증	2 (1.4%)	0 (0.0%)
어지러움	7 (4.9%)	15 (10.3%)
근긴장이상	5 (3.5%)	2 (1.4%)

추체외로장애	48 (33.6%)	21 (14.5%)
지각감퇴	2 (1.4%)	0 (0.0%)
떨림	2 (1.4%)	4 (2.8%)
시야흐림	2 (1.4%)	0 (0.0%)
정신과 장애	**53 (37.1%)**	**53 (36.6%)**
정좌불능	13 (9.1%)	15 (10.3%)
불안	7 (4.9%)	2 (1.4%)
불명	26 (18.2%)	17 (11.7%)
초조	3 (2.1%)	0 (0.0%)
수면장애	3 (2.1%)	3 (2.1%)
졸음	14 (9.8%)	28 (19.3%)
생식계 및 유방 장애	**4 (2.8%)**	**1 (0.7%)**
수유장애	3 (2.1%)	0 (0.0%)
피부 및 피하조직 장애	**6 (4.2%)**	**6 (4.1%)**
홍조	2 (1.4%)	2 (1.4%)
무좀	3 (2.1%)	0 (0.0%)
혈관 장애	**3 (2.1%)**	**4(2.8%)**
고혈압	2 (1.4%)	3 (2.1%)
조사	**23 (16.1%)**	**37 (25.5%)**
ALT 상승	5 (3.5%)	9 (6.2%)
혈중 트리글리세리드 증가	2 (1.4%)	4 (2.8%)
심전도 변화	2 (1.4%)	3 (2.1%)
심전도 QT 연장	3 (2.1%)	1 (0.7%)
심전도 T파 이상	2 (1.4%)	2 (1.4%)
심박수 증가	3 (2.1%)	0 (0.0%)
허리둘레치수 증가	2 (1.4%)	3 (2.1%)
체중증가	3 (2.1%)	6 (4.1%)

2) 임상시험자료 -정신분열정동장애

2건의 이중맹검, 위약 대조, 6주 임상시험에 참여한 정신분열정동 장애 환자 622명에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 이 중 한 시험에서, 206명이 다음 두 용량군 중 한 군에 배정되었다: 3mg까지 감량할 수 있는 6mg(n=108) 또는 9mg까지 감량할 수 있는 12mg(n=98). 또 다른 시험에서, 214명은 이 약의 가변 용량(3-12mg 1일 1회)을 투여받았다. 두 임상시험 모두 이 약을 단독요법으로 또는 항우울제 및/또는 기분안정제와 병용요법으로 투여받은 피험자들을 포함하였다.

(1) 임상시험 자료: 이중-맹검, 위약-대조 시험에서의 이상반응

2건의 위약대조 정신분열정동 장애 임상시험에서 이 약을 투여 받은 피험자들의 2% 이상에서 보고된 이상반응은 표 5에 제시되어 있다.

표 5. 2건의 이중맹검, 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 정신분열정동장애 피험자들의 2% 이상에서 보고된 이상반응.

신체/기관 분류	위약 (N=202)	이 약 3-6mg	이 약 9-12 mg	이 약 3-12 mg

이상반응	%	1일 1회 고정용량 (N=108) %	1일 1회 고정용량 (N=98) %	1일 1회 가변 용량 (N=214) %
심장 장애				
빈맥	2	3	1	2
위장관 장애				
상복부불쾌감/상부복부통증	1	1	0	3
변비	2	4	5	4
소화불량	2	5	6	6
구역	6	8	8	5
위 불쾌감	1	0	1	2
일반 장애				
무력증	1	3	4	<1
감염 및 외부기생충감염				
비인두염	1	2	5	3
비염	0	1	3	1
상부 호흡기 감염	1	2	2	2
조사 결과물				
체중 증가	1	5	4	4
대사 및 영양 장애				
식욕 저하	<1	1	0	2
식욕 증가	<1	3	2	2
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	1	1	1	3
근육통	<1	2	4	1
신경계 장애				
정좌불능	4	4	6	6
구음장애 (dysarthria)	0	1	4	2
추체외로 증상	8	20	17	12
졸음	5	12	12	8
정신과 장애				
수면 장애	<1	2	3	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침	1	1	3	1
인후두통	<1	0	2	1

* 이 약을 투여 받은 420명 중, 230명(55%)은 단독요법으로서, 190명(45%)은 항우울제 및/또는 기분안정제와 병용하여 이 약을 투여 받았다. 이상반응 용어 중 추체외로증후군에는 운동완만, 침흘림, 운동이상증, 근육긴장이상, 과다근육긴장증, 근 강직, 근연축, 안구회선, 파킨슨보행, 파킨슨증, 안절부절증, 떨림 등이 포함된다. 졸음은 진정과 졸음이 포함되며, 빈맥에는 빈맥, 동성빈맥, 심박수 증가가 포함된다.

(2) 단독요법 대 병용요법

정신분열정동 장애 피험자들에서의 2건의 위약 대조, 6주, 이중 맹검 시험은 항우울제(MAO 억제제

제외) 및/또는 기분안정제(리튬, 발프로산, 또는 라모트리진)를 병용할 수 있도록 하였다. 안전성을 평가 받는 피험자 집단에서 230명(55%)은 단독요법으로서, 190명(45%)은 항우울제 및/또는 기분안정제와 병용하여 이 약을 투여 받았다. 이 두 하위 집단을 비교할 때 단지 구역만이 단독요법으로 이 약을 투여 받은 피험자들에서 더 많이 발생하였다(3%이상의 차이).

(3) 용량-관련 이상반응

정신분열정동 장애 환자에서의 위약 대조, 6주, 고용량 및 저용량 투여 임상시험에서 정좌불능, 근육긴장이상, 근육통, 구음장애, 비인두염이 저용량 투여시보다 고용량 투여시에 더 많이 발생하였다(예, 최소 2% 이상의 차이). 과다근육긴장증은 고용량보다 저용량 투여시에 더 자주 발생하였다.

3) 기타 임상시험 자료

이 약을 투여 받은 위의 정신분열증 및 정신분열정동 장애 환자에서 2% 미만으로 보고된 추가 이상반응은 표 6에 제시되어 있다.

표 6. 정신분열증 환자를 대상으로 한 3건의 이중 맹검, 위약대조 임상시험 및 정신분열정동 장애 환자를 대상으로 한 2건의 위약 대조 임상시험에서 2% 미만으로 보고된 이상반응

신체/기관 분류 이상반응
심장 장애: 서맥, 두근거림 눈의 장애: 시야 흐림 위장관 장애: 복통, 소장폐쇄, 혀부종 일반 장애: 부종 면역계 장애: 아나필락시스 반응 신경계 장애: 체위성 어지러움, 대발작 경련, 기면, 실신 정신 장애: 악몽 생식기 및 유방 장애: 무월경, 유즙 분비물, 젖몸살, 유방통, 발기부전증, 젖분비 과다, 여성유방증, 불규칙 월경 혈관 장애: 저혈압, 허혈

4) 고령자

이중맹검, 위약 대조 임상시험중 최대 6주 동안 이 약 3-12mg 범위의 변동용량(76명) 또는 고정 용량(5명)을 1일 1회 투여받은 고령(65세 이상)의 정신분열증 환자 81명에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 자료가 고령자와 비고령 피험자 사이의 전체적인 직접 비교를 고려하지는 않았지만, 안전성 양상은 2개 집단에서 유사하였다. 그러나, 이러한 제한된 근거와 일반 임상적 경험에 의해, ADR 에 대한 고령자의 감수성이 더 큰 것을 배제할 수 없다.

5) 특별한 관심의 이상 반응

(1) 추체외로 증후군(EPS) : 3건의 위약대조, 6주, 고정용량 시험의 통합 자료는 투여 유발 추체외로 증후군에서 위약(11%)과 이 약 3mg 및 6mg 용량(각각 13%, 10%) 사이에서 차이를 보이지 않았다. EPS에 대한 용량 관련성은 이 약 고용량에서 관찰되었다.(9, 12mg 용량에서 각각 25, 26%). EPS는 다음 용어의 통합 분석을 포함하였다. ; 운동이상, 근긴장 이상, 긴장과도, 파킨슨병, 떨림.

2건의 정신분열정동 장애 피험자에서의 6주, 이중 맹검, 위약 대조 시험에서 유사한 결과를 나타내었다.

청소년 정신분열증 피험자에서 추체외로 증후군(EPS) 관련 이상반응의 발생률은 성인에서와 유사한 용량 관련성이 나타났다. 성인과 비교 시 청소년에서 근긴장이상, 운동감소증, 떨림과 파킨슨증 발생

률은 현저하게 더 높았다.

(2) 체중 증가 : 3건의 위약 대조, 6주, 고정용량 성인 정신분열증 시험의 통합 자료에서, 체중 7% 이상이라는 체중 증가 기준에 부합하는 피험자 비율은 이 약 3, 6mg(각각 7%, 6%)에서는 위약(5%)과 유사한 빈도이었고, 9, 12mg에서는 체중 증가 빈도가 더 높았다(각각 9%, 9%).

체중 증가 : 3건의 위약 대조, 6주, 고정용량 성인 정신분열증 시험의 통합 자료에서, 체중 7% 이상이라는 체중 증가 기준에 부합하는 피험자 비율은 이 약 3, 6mg(각각 7%, 6%)에서는 위약(5%)과 유사한 빈도이었고, 9, 12mg에서는 체중 증가 빈도가 더 높았다(각각 9%, 9%).

6주, 이중맹검, 위약대조 시험과 공개연장시험(이 약에 노출시킨 중간 기간: 182일)에서 정신분열증 청소년 피험자의 체중증가가 평가되었다. 위약대조 6주 시험에서 체중의 평균변화와 7% 이상 체중증가는 이 약 1.5mg(6%), 3mg(19%), 6mg(7%), 12mg(18%)을 투여군에서 위약 투여군(2%)에 비해 높은 비율로 나타났다. 장기 공개시험에서 이 약을 투여 받고 기저치로부터 7% 이상 체중이 증가한 총 피험자의 비율은 33%였다. 청소년에게 이 약을 투여할 때 체중증가는 예상되는 정상성장과 비교하여 평가되어야 한다. 연령과 성별에 근거하여 청소년에서 예상되는 정상 성장에 따라 공개시험에서 이 약에 노출된 중간 기간(182일)을 고려하였을 때, 표준데이터에 관한 표준 점수를 평가하여 체중 변화에 대해 보다 임상적으로 유의한 척도를 제공한다. 체중에 대한 표준 점수에서 공개시험 기저치로부터 최종평가까지의 평균 변화는 0.1이었다(표준데이터의 중앙값 4% 이상). 표준데이터의 비교에 근거하여, 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 여겨진다.

정신분열정동 장애 성인 피험자를 대상으로 한 2건의 6주, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험의 통합 자료에서도 이 약을 투여받은 군(5%)에서 위약 투여군(1%)에 비해 체중 증가(7% 이상 체중 증가)가 더 높은 빈도로 나타나, 유사한 양상을 보였다. 7% 이상 체중 증가는 고용량 투여군에서 7%, 저용량 투여군에서 3%, 위약군에서 1%였다.

6) 임상시험 : 장기간 위약대조 시험에서의 이상 약물반응

이 약의 안전성은 정신분열증 성인을 대상으로 이 약의 유지 효과를 판정하기 위한 장기간 시험에서도 평가하였다. 일반적으로, 이 시험의 초기 14주, 공개기간 중 보고된 이상 약물반응의 유형, 빈도, 중증도는 6주, 위약 대조, 고정용량 시험에서 보고된 것과 유사하였다. 이 시험의 장기간 이중맹검기 중 보고된 이상 약물반응은 초기 14주 공개기간에서 관찰된 것과 유형과 중증도가 유사하였지만, 일반적으로 낮은 빈도로 나타났다.

7) 시판 후 데이터

이 약의 시판 후 경험으로 밝혀진 이상반응을 아래 표 6에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 자주 : 10% 이상
자주 : 1% 이상 10% 미만
때때로 : 0.1% 이상 1% 미만
드물게 : 0.01% 이상 0.1% 미만
매우 드물게 : 0.01% 미만, 분리된 보고 포함

표 7. 자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상반응

면역계 장애	
드물게	혈관부종
신경계 장애	

매우 드물게	지연운동이상
위장관 장애	
매우 드물게	혀부종
신장 및 비뇨기계 장애	
매우 드물게	요실금, 요저류
임신, 산후기 및 출산전후기 상태	
매우 드물게	신생아금단증후군
생식계 및 유방장애	
매우 드물게	지속발기증

8) 리스페리돈에서 보고된 안전성 정보

팔리페리돈은 리스페리돈의 활성 대사체이다. 이 약의 유리 양상과 약물동력학적 특성은 경구 속방 유리 리스페리돈 제형에서 관찰된 것과 상당히 다르다. 이 약에서 보고되지 않고 임상시험과 시판후 경험에서 리스페리돈에서 보고된 안전성 정보는 리스페리돈의 허가사항을 참조한다.

9) 비정형성 항정신병약물군에서 보고된 안전성 정보

항정신병약 투여 시 QT 연장, 심실부정맥(심실세동, 심실성빈맥), 돌연사, 심장마비, Torsade de pointes이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 치료적 확증임상시험에서 식사와 관계없이 투여되어 안전성 및 유효성이 입증되었다. 그러나 이 약은 음식물과 함께 복용시 노출(약물동력학) 정도가 증가할 수 있다.

2) QT 연장

이 약은 QT 보정 간격의 증가를 유발한다. 이 약은 QT 보정 간격 연장을 유발하는 Class 1A (퀴니딘, 프로카인아미드 등) 또는 Class III(아미오다론, 소타롤 등) 항부정맥약, 항정신병약(클로로프로마진, 치오리다진 등), 항생제(가티플록사신, 목시플록사신 등) 또는 기타의 QT 보정 간격 연장을 유발하는 약물과 병용 투여해서는 안 된다. 또한 선천성 QT 간격 연장증후군 환자나 부정맥의 병력을 가진 환자에 사용해서는 안 된다.

torsade de pointes 또는 돌연사의 위험이 증가시킬 수 있는 환경은 다음과 같다.

① 서맥

② 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증

③ QT 보정 간격을 연장시키는 다른 약물

④ 선천성 QT 간격 연장증후군

QT 간격에 대한 이 약의 영향은 정신분열증 및 정신분열증과 연관된 정동장애를 앓고 있는 성인을 대상으로 한 이중 맹검, 활성 대조(목시플록사신 400 mg 단회투여), 다기관 QT 시험과 6주간 정신분열증 성인 환자를 대상으로 한 위약 및 활성 대조군 고정 용량 유효성 임상시험 3건으로 평가하였다. QT 시험(피험자수 : 141명)에서 경구 속방 유리 팔리페리돈 8 mg 투여군(44명)에서 8일째 투여 1.5시간 후의 QT 보정간격 연장지속시간은 평균 12.3 msec(90% 신뢰구간 : 8.9 ~ 15.6)를 보였고, 표준 아침식사와 함께 투여시 평균 항정 혈장 농도(C_{max} ss = 113 ng/mL)는 이 약의 최고 용량인 12 mg 투여시(C_{max} ss = 45 ng/mL) 보다 2배 이상 높았다. 같은 시험에서 경구 속방 유리 팔리페리돈 4 mg 투여군의 평균 항정 혈장 농도(C_{max} ss)는 35ng/mL, 2일째 투여 1.5시간 후의 QT 보정간격 연장지속시간은 평균 6.8 msec(90% 신뢰구간 : 3.6 ~ 10.1)를 나타냈고, 60 msec 초과의 변화를 보이거나 QT 보정간격 연장지속시간이 500 msec를 초과한 피험자는 없었다.

3건의 고정용량 치료적확증임상시험에서는 각 시간별 ECG를 측정하였으며, 이 약 12 mg 용량 투

여군의 단 1명의 환자만 6일째 한 시점에서 60 msec 초과의 변화를 보였다. 이 3건의 임상시험에서 QT 보정간격 연장지속시간이 500 msec를 초과한 피험자는 없었다.

3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

고체온증, 근강직, 자율신경 불안증, 의식변화, 혈청 크레아티닌 포스포키나제 수치 상승과 같은 신경이완제악성증후군이 이 약을 포함한 항정신병 약물에서 나타난다고 보고된 바 있다. 추가적인 임상증상에는 마이오글로빈뇨증(횡문근 융해증)과 급성 신부전이 포함될 수 있다. 신경이완제악성증후군을 나타내는 증상이나 징후가 나타나면, 이 약을 포함한 모든 항정신병 약물을 중단해야 한다.

4) 지연운동이상

도파민 수용체 길항 특성이 있는 약물은 주로 혀와/또는 안면의 율동성, 불수의 운동이 특징인 지연운동이상 유도와 관련된다. 지연운동이상의 증상과 징후가 나타나면, 이 약을 포함한 모든 항정신병 약물의 중단을 고려해야 한다.

5) 고혈당 및 당뇨병

이 약을 투여 받는 중 고혈당, 당뇨병, 기저 당뇨병의 악화가 보고되었다. 정신분열병 환자의 경우 당뇨병 위험이 증가되어 있을 수 있고, 일반 인구에서도 당뇨병 발생률이 증가되고 있기 때문에 비정형 항정신병약물 사용과 비정상적인 혈당과의 관련성을 평가하는 것은 복잡하다. 따라서 비정형 항정신병약물 사용과 고혈당 관련 이상반응과의 관련성은 완전하게 이해되지 않았다. 이 약을 포함하여 비정형 항정신병약물로 치료 중인 모든 환자는 고혈당 및 당뇨병 증상에 대해 모니터링 되어야 한다.

6) 체중증가

이 약 및 기타 비정형 항정신병약물 투여 시 체중증가가 관찰되었다. 임상에서 체중을 모니터링하는 것이 권장된다.

7) 기립성 저혈압

이 약은 α-수용체 차단 효과로 일부 환자에서 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 이 약은 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관 질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소, 항고혈압제 투여 등)로 알려진 환자에서는 신중하게 사용해야 한다.

8) 발작

다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 발작의 병력이 있거나 발작 역치를 잠재적으로 낮추는 다른 상태인 환자에서는 신중하게 사용해야 한다.

9) 고프로락틴혈증

도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물들과 마찬가지로, 이 약은 장기간 투여시 프로락틴 농도를 증가시키고 지속시킨다. 이 약은 다른 항정신병약보다 프로락틴 농도를 높게 유지시키는 리스페리돈과 유사한 프로락틴 증가 효과를 보인다. 고프로락틴혈증은 시상하부의 GnRH를 억제하여 뇌하수체 생식샘자극호르몬(gonadotrophin)의 분비를 감소시키고, 이로 인해 남녀 환자의 성선자극호르몬의 생성을 감소시켜 생식능력을 저해한다. 프로락틴 증가 약물을 복용한 환자에서 젖분비과다, 무월경, 여성형유방증, 발기부전이 보고된 바 있으며 생식샘저하증과 관련된 고프로락틴혈증의 지속은 남녀에서 모두 골밀도 감소를 유도한다고 알려져 있다.

조직배양실험에서 유방암환자의 약 1/3은 프로락틴에 의존적이며, 프로락틴은 이전에 유방암 진단을 받은 환자가 이 약을 사용하고자 할 때 매우 중요하게 고려되어야 하는 인자이다. 마우스와 랫트에서의 리스페리돈 발암성시험에서 뇌하수체, 유선, 췌장암이 관찰되었다('12. 기타'항 참조).

임상시험이나 역학조사에서 이 계열의 약물의 장기간 투여와 발암성 사이의 관계가 밝혀지지는 않았지만, 이를 뒷받침할 자료는 매우 제한적이다.

10) 자살

정신질환에서는 자살충동의 가능성이 있으므로, 자살의 위험성이 높은 환자의 경우 약물치료를 하는

동안 면밀히 관찰해야 한다. 과잉투여의 위험성을 줄이기 위해 이 약은 가능한 가장 소량으로 처방하여야 한다.

11) 위장관 폐색 가능성

이 약은 비변형성으로, 소화기관 내에서 그 모양이 거의 변하지 않기 때문에, 일반적으로 중증의 소화기관 협착 환자들(병리학적 또는 의인성)이나 연하곤란이 있는 환자 또는 정제를 삼키는데 유의한 어려움이 있는 환자에게는 투여하지 않는다. 비변형성 방출 조절 제형을 협착 환자들에게 투여시 폐색성 증상이 드물게 보고된 바 있다. 이 약은 방출 조절 디자인의 약물이므로 정제 전체를 삼킬 수 있는 환자에게만 투여하도록 한다.

12) 연하곤란

식도 비운동성과 흡인은 항정신병약 사용과 관련이 있다. 흡인폐렴은 진행된 알쯔하이머성 치매 환자의 이환률 및 사망률의 흔한 원인이다. 이 약 및 다른 항정신병약을 흡인폐렴 환자에게 사용할 때는 주의하여야 한다.

13) 파킨슨씨병 및 Lewy Body 치매

파킨슨씨병이나 Lewy Bodies 치매환자는 신경이완제악성증후군의 위험과 항정신병 약물에 대한 민감성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게 이 약을 포함한 항정신병 약물을 처방할 때 약물투여의 유익성과 위험성을 평가해야 한다. 이러한 민감성 증가의 증상에는 혼동, 둔마, 자주 넘어지는 자세 불안정과 추체외로 증상이 포함될 수 있다.

14) 지속발기증

알파 수용체 차단 효과를 가지는 약물은 지속발기증을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 이 약의 시판 후 조사에서 지속발기증이 보고되었다.

15) 체온 조절

체온을 감소시키는 신체의 능력 장애가 항 정신병 약물 때문에 나타난다. 과격한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린성 활성이 있는 병용 약물 투여 또는 탈수된 환자와 같이 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 환자에 이 약을 처방할 때 적절한 주의가 권장된다.

16) 항구토 영향

이 약의 전임상 시험에서 항구토 영향이 관찰되었다. 이러한 영향이 사람에서 일어난다면 어떤 약물의 과량투여 증상 및 증후나 위장관 폐색, 레이 증후군 및 뇌종양과 같은 상태를 은폐할 수 있다.

17) 이 약은 정신 집중을 필요로 하는 활동을 방해하거나 시각적인 문제를 유발할 수 있다. 따라서 개개인에 대한 감수성이 알려질 때까지 환자는 운전이나 기계조작을 하지 않도록 한다.

18) 이 약은 남용, 내성, 또는 신체적 의존성에 대한 그 잠재성에 대해 동물 또는 인간에서 체계적으로 연구되지 않았다. 판매하였을 때 중추신경계 작용 약물이 오용, 전용되거나 남용될 정도에 대한 예측을 하는 것은 불가능하다. 따라서 피험자의 약물 남용 이력을 주의 깊게 평가하여야 하고, 이러한 환자에 대해 이 약의 오용 또는 남용(예, 내성 발현, 용량 증가, 약물을 찾는 행동)의 징후에 대해 면밀하게 관찰하여야 한다.

19) 성별, 인종 또는 흡연 상태에 따라 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다.

20) 이 약에서 다른 항정신병약물로의 전환에 대해 전반적으로 수집된 자료는 없다. 그러나 항정신병약물은 약력학적 및 약동학적 프로파일이 다르기 때문에 이 약에서 다른 항정신병약물로의 전환이 적절하다고 판단될 때에는 면밀히 감독하여야 한다.

21) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증 :

임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 리스페리돈을 포함한 항정신병약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병

력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇 달간 총혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수<1000/mm^3)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.

6. 상호작용

QT 간격을 연장시킨다고 알려진 약물과 함께 처방시 주의를 요한다.

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

이 약은 사이토크롬 P-450 isozyme에 의해 대사되는 약물과 임상적으로 중대한 약물동력학 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다. 사람 간 microsome으로 실시한 in vitro 시험에서 이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5를 포함하여 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해하지 않았다. 따라서 이 약은 이러한 대사 경로로 대사되는 약물의 소실을 임상적으로 유의하게 저해하리라 예상되지 않는다. 이 약은 효소 유도 특성을 가지는 것으로 예상되지 않는다.

이 약은 높은 농도에서 P-glycoprotein(P-gp)의 약한 저해제이다. In vivo 자료는 없으며 임상적 유의성도 밝혀진 바 없다.

이 약의 일차 중추신경계 영향을 고려하여, 이 약은 다른 중추신경계에 작용하는 약물 및 알코올과 병용시 주의해야 한다. 이 약은 레보도파와 기타 도파민 수용체의 영향을 길항할 수 있다.

기립성 저혈압에 대한 유발 가능성 때문에, 이러한 가능성이 있는 다른 치료 약물과 이 약을 투여할 때 상가적인 영향이 나타날 수 있다.

디발프로엑스나트륨 서방형 정제(500mg - 2000mg 1일 1회)와 항정상태(steady state)의 이 약(12mg 1일 1회)과의 병용 투여는 발프로산의 항정상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5의 기질이 아니다. 이는 이러한 isozymes의 저해제나 유도제와 상호작용이 일어나지 않을 것임을 나타낸다. in vitro 시험이 CYP2D6과 CYP3A4가 이 약 대사에 경미하게 관여될 수 있음을 나타내었지만, in vitro나 in vivo에서 이러한 isozyme이 이 약의 대사에 중대한 역할을 하는 것을 나타내는 것은 없다. In vitro 연구에서 이 약은 P-gp의 기질임이 밝혀졌다.

이 약은 CYP2D6에 의해 제한적으로 대사된다. 건강한 피험자를 대상으로 한 상호작용 연구에서 이 약과 강력한 CYP2D6 저해제인 파록세틴을 함께 복용했을 때 임상적으로 유의한 약동학적 변화는 관찰되지 않았다.

이 약 1일 1회와 카바마제핀 200mg 1일 2회를 함께 복용한 환자에서 이 약의 항정상태(steady state)에서의 평균 최대 혈장 농도와 AUC값은 대략 37% 감소하였다. 이는 카바마제핀에 의해 유도된 신장 P-gp에 의해 이 약의 신장 제거율이 35% 증가한 것에 기인한다. 또한 미변화체의 뇨배설은 약간 감소하는 것으로 나타났는데 이는 카바마제핀을 함께 복용하는 것이 이 약의 생체이용율이나 CYP 대사에 미치는 영향이 적은 것을 의미한다. 카바마제핀 복용을 시작하는 경우 이 약의 용량을 재평가하여, 필요하다면 이 약의 용량을 증량해야 한다. 반대로 카바마제핀 복용을 중단하는 경우 이 약의 용량을 재평가하여, 필요하다면 이 약의 용량을 감량해야 한다.

생리적인 pH 하에서 양이온인 팔리페리돈은 신장에서 반은 여과, 반은 능동 수송으로 주로 미변화 상태로 배설된다. 능동적인 신장 양이온 약물 수송을 저해하는 것으로 알려진 약물인 트리메토프림의 병용 투여는 이 약의 약물동력학에 영향을 미치지 않았다.

이 약 12mg의 단회 용량과 디발프로엑스나트륨 서방정(500mg 2정 1일 1회)의 병용투여시 팔리페리

돈의 Cmax 및 AUC가 약 50% 증가하였다. 이 약을 발프로산와 병용투여시 임상적 평가 후 이 약의 용량 감소를 고려하여야 한다.

리튬과 이 약과의 약동학적 상호작용은 발생할 가능성이 낮다.

3) 이 약과 리스페리돈의 병용 사용

이 약과 리스페리돈의 병용 사용은 연구되지 않았다. 이 약은 리스페리돈의 주요 활성 대사체이므로 리스페리돈을 이 약과 병용 투여할 경우에는 상가적인 팔리페리돈 노출을 고려해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

사람 임신 중 사용시 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 어떠한 동물 시험에서도 최기형성은 나타나지 않았다. 고용량의 팔리페리돈을 투여한 실험실적 동물에서 태자 사망이 약간 증가한 것으로 나타났다. 이러한 고용량은 모체에 독성이 있었다. 최대 사람 노출량의 20-34배 노출에서 자손은 영향을 받지 않았다.

임신 3기에 항정신병 약물(이 약을 포함)에 노출되었던 신생아는 분만 후 추체외로 증후군 및/또는 금단 증후군의 위험이 있다. 증상으로는 초조, 과다근육긴장, 근육긴장저하, 떨림, 졸음, 호흡곤란 또는 신생아 섭식장애가 나타날 수 있는데 자기제어(self-limiting)가 가능한 증상부터 집중관리 및 입원의 연장이 필요한 경우까지 다양한 중증도를 나타낸다.

이 약은 이익이 위험을 상회할 경우에만 임신 중 사용해야 한다. 사람에서 분만 및 출산에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았다.

2) 수유부

팔리페리돈의 동물 시험과 리스페리돈의 인체 시험에서 팔리페리돈은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 투여중인 여성은 수유해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

12세 미만 환자의 정신분열증에 있어서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

18세 미만의 정신분열정동장애 환자에 있어서 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

3건의 위약 대조, 6주, 고정용량 시험의 통합 자료에 근거하여, 혈청 프로락틴의 중앙값 증가가 이 약을 투여한 67%의 피험자에서 관찰되었다. 그러나 프로락틴 관련 이상반응(예, 무월경, 젖흐름증, 여성유방증)은 2%의 피험자에서 관찰되었다. 혈청 프로락틴 농도의 최대 평균 증가는 일반적으로 투여 15일째 관찰되었지만, 시험 종료시에도 초기값 이상이었다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 일반적으로 예측된 증상과 증후는 이 약의 알려진 약물학적 영향 즉, 졸음과 진정, 빈맥과 저혈압, QT 연장, 추체외로 증상이 과도하게 나타나기 때문이다. Torsade de pointes 및 심실세동이 경구 팔리페리돈이 과량투여된 환자에게서 보고된 바 있다. 급성 과량투여의 경우, 다양한 약물 관여의 가능성을 고려해야 한다.

2) 처치 : 처치 필요 및 회복을 판정할 때 이 약의 서방 유리 특성을 고려해야 한다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 일반적인 보조 처치를 실시해야 한다. 기도를 확보 및 유지하며 적절한 산소공급과 환기를 보장해야 한다. 심혈관 모니터링을 즉시 실시하고 부정맥 가능성을 위해 연속 심전도 모니터링을 포함해야 한다. 저혈압과 순환 허탈은 정맥 체액 주사 및/또는 교감신경 흥분제와 같은 적

절한 방법으로 처치해야 한다. 위세척(삽관 후 환자가 의식이 없다면) 및 활성탄을 하제와 함께 투여하는 것을 고려해야 한다. 중증 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. 환자가 회복할 때까지 밀접한 감독 및 모니터링을 계속해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 수분을 피해서 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

전임상 안정성 자료

1) 독성 : 도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로, 이 약은 반복 투여 독성시험에서 혈청 프로락틴 수치를 상승시켰다.

   청소년에 있어서 팔리페리돈 최대 권장 용량인 mg/m^2 기준 1일 12mg의 각 0.12배, 0.5배, 1.8배의 용량인 팔리페리돈 1일 0.16, 0.63, 2.5mg/kg 용량을 경구로 투여한 7주 발육기(juvenile) 독성시험에서 성장, 성 돌연변이, 그리고 번식 능력에 영향이 없는 것으로 관찰되었다. 1일 2.5mg/kg까지의 용량 증가는 2.5mg/kg/일의 용량에서 암컷 랫드에 학습과 기억력에 영향을 준 것을 제외하고, 수컷과 암컷에 있어서 신경행동학적 발달에 손상을 미치지 않았다. 이 영향은 치료를 중단한 이후에는 관찰되지 않았다.

   발육기 개를 대상으로 40주간 경구 리스페리돈(팔리페리돈으로 광범위하게 전환되는)을 1일 0.31, 1.25, 5mg/kg의 용량으로 투여하였을 때 1일 0.31, 1.25mg/kg의 용량에서 성 돌연변이에 영향을 미치지 않았다. 긴 뼈 성장에 있어서 1일 0.31mg/kg 용량은 영향이 없었으나 1일 1.25 와 5mg/kg의 용량에서는 영향이 관찰되었다.
2) 발암성 : 리스페리돈의 활성 대사체인 팔리페리돈의 발암 가능성은 마우스와 랫트에서 실시된 리스페리돈의 시험에 근거하여 판정하였다. 리스페리돈을 10mg/kg/day 까지의 용량으로 마우스에게 18개월, 랫트에게 25개월 동안 투여하였다. 뇌하수체선종, 내분비 췌장 선종과 유선 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 유성, 뇌하수체 및 내분비 췌장 종양의 증가는 다른 항정신병 약물 만성 투여 후 설치류에서 관찰되었고 연장된 도파민 D2 길항에 의한 것으로 판단되었다. 사람에서의 위험 측면에서 설치류에서 이러한 종양 발견의 관련성은 알려지지 않았다.
3) 변이원성 : Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 임파종 분석 또는 랫트 소핵 시험에서 이 약의 변이원성 가능성의 증거는 나타나지 않았다.
4) 수정능의 장애 : 이 약 투여는 프로락틴 및 중추신경계-매개 영향을 유발하였지만, 수컷 및 암컷 랫트에서 수정능은 영향을 받지 않았다. 모체에 독성인 용량에서, 암컷 랫트는 산자(live embryo) 수가 약간 저하됨을 나타내었다.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30) 제5조제2항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품, 제25조제2항제7호

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2															3				4						5					6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	x	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) - 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료 - 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

3) 약동학(PK) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•청소년(12-17세) 정신분열증 환자에 대한 임상시험자료를 제출하여 적응증을 확대하고자 함

1.2. 약리작용기전

•combination of central dopamine Type 2 (D2) and serotonin Type 2 (5HT2A) receptor antagonism

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료 - 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

1) 설치류 발육기독성시험

· JB/0043(TOX 8691): Paliperidone(R076477) 7-week toxicity study in the juvenile rat by oral (gavage) administration

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- **신청 효능·효과 :** (전과동)
- **신청 용법·용량 :**

정신분열증 청소년(12-17세)

이 약은 팔리페리돈으로서 3mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 6-12mg의 용량범위에서 고용량이 더 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하여야 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

1) PSZ-1001(1상): Open-Label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single- and Multiple-Dose Extended-Release OROS Paliperidone in Pediatric Subjects (≥10 to ≤17 Years of Age) with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Schizophreniform Disorder
2) PSZ-3001(3상): A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Weight-Based, Fixed-Dose, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Extended Release Paliperidone for the Treatment of Schizophrenia in Adolescent Subjects, 12 to 17 Years of Age
3) PSZ-1002(3상): A 2-Year, Open-Label, Single-Arm Safety Study of Flexibly Dosed Paliperidone Extended Release (1.5-12 mg/day) in the Treatment of Adolescents (12 to 17 Years of Age)

With Schizophrenia –Safety and Efficacy Data From All Subjects to a Cut-Off Date of 30 July 2009

4) P01-1010: dose-propotionality study of the five ER OROS paliperidone to-be marketed tablets strengths(3, 6, 9, 12, and 15mg) in healthy male subjects
5) SCH-102: Comparison of Steady-tate Pharmacokinetics of Paliperidone After Extended-Release OROS® Paliperidone 15 mg and Immediate-Release Oral Risperidone 8 mg b.i.d. in Subjects With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder
6) SCH-302: A Randomized, 6-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Optional 24-Week Open-Label Extension to Evaluate the Safety and Tolerability of Flexible Doses of Extended Release OROS® Paliperidone in the Treatment of Geriatric Subjects With Schizophrenia
7) SCH-303: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Dosages of Extended Release OROS® Paliperidone (6, 9, and 12 mg/day) and Olanzapine
8) SCH-304: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Fixed Dosages of Extended Release OROS Paliperidone (6 and 12 mg/day) and Olanzapine (10 mg/day), With Open-Label Extension, in the Treatment of Subjects With Schizophrenia
9) SCH-1011: An Open-Label, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ER OROS® Paliperidone in Healthy Elderly and Young Subjects
10) RE1-1001: The Pharmacokinetics of ER OROS Paliperidone in Subjects With Varying Degrees of Impaired Renal Function (Mild, Moderate, and Severe) as Compared to Subjects With Normal Renal Function
11) P01-1005: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Evaluate and Compare the Pharmacokinetics of ER OROS® Paliperidone in Healthy Japanese and Caucasian Subjects
12) Population Pharmacokinetic Analysis of ER OROS Paliperidone
13) Population Pharmacokinetics of Paliperidone ER (INVEGA®) in Children and Adolescents (age 12 to ≤17 years)
14) SCH-101: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 1 study to Compare the Tolerability of OROS paliperidone (Extended-Release) with immediate-Release(IR) Risperidone in Subjects with Schizophrenia
15) Cumulative review of post-marketing adverse event in pediatric patients receiving INVEGA (paliperidone) Extended Release tablets or INVEGA SUSTENNA(paliperidone palmitate) prolonged-release suspension for intramuscular injection

[표1] Efficacy : 청소년 정신분열증 임상시험

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 유효성)	결과
3상	PSZ3001	다기관 무작위 이중맹검 고정용량	청소년(12-17세) 정신분열증 환자 201명 - 팔리페리돈 저용	- 팔리페리돈: · 29kg 이상 50kg 미만: 1.5mg/일, 3mg/일, 6mg/일	6주	PANSS(positive and negative syndrome scale) 총점	팔리페리돈 3-12mg/일 용량에서 위약 대비

		위약대조	량: 54명, 중간용량: 48명, 고용량: 47명 - 위약: 51명	·51kg 이상: 1.5mg/일, 6mg/일, 12mg/일 - 위약		변화	통계적 유의성 입증

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• US FDA PI(product information)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

• 미국 자료제출증명서 제출(2012.1.3)