

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.10.31	접수번호	20220190920, 20220191514 20220191520, 20220192529 20220192530
신청구분	신약		
신청인(회사명)	부광약품(주)		
제품명	라투다정20밀리그램(루라시돈염산염) 라투다정40밀리그램(루라시돈염산염) 라투다정60밀리그램(루라시돈염산염) 라투다정80밀리그램(루라시돈염산염) 라투다정120밀리그램(루라시돈염산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	루라시돈염산염(수21-23-ND)		
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	필름코팅정 루라시돈염산염 20밀리그램, 40밀리그램, 60밀리그램, 80밀리그램, 120밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.11.22	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	7. 외국의 사용현황에 관한 자료 참조		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박종숙, 이근아, 김은주, 강석연, 김유미
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 우나리, 도원임, 오호정, 김영림 (기시) 이희진, 강나루, 박상애 (RMP) 김보라, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정, 박지혜, 조철호, 최선옥

* 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

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 |
|---|

○ 용법·용량

식사와 함께 투여 시 흡수가 증가되므로 이 약은 식사와 함께 또는 식후에 투여한다. 이 약의 치료 용량은 전문의 판단 및 환자의 임상적 반응에 따라 조절되어야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.

1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병

- 성인: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 160 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160 mg이다.
- 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화

- 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20 ~ 120 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120 mg이다. 임상시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다.
- 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.
만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다
- 양극성 장애와 관련한 조증삽화의 치료에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

3. 신장애 환자

중등증(크레아티닌 청소율: 30 ~ <50 mL/분) 및 중증(크레아티닌 청소율: < 30 mL/분)의 신장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 총 80 mg을 초과해서는 안된다.

4. 간장애 환자

중등증(Child-Pugh Score 7 ~ 9점) 및 중증(Child-Pugh Score 10 ~ 15점)의 간장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 중등증 간장애 환자는 1일 총 80 mg을 초과해서는 안되며, 중증 간장애 환자는 1일 총 40 mg을 초과해서는 안된다.

5. CYP3A4 저해제

- 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클라리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다.
- 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젠펜, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용투여 하는 경우 1일 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

6. CYP3A4 유도제

- 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와 병용투여 해서는 안된다.
- 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제와 7일 이상 투여한 이후에 이 약의 용량을 증량해야 한다.

7. 자몽 및 자몽주스

자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자의 높은 사망률

항정신병 약물로 치료받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 사망 위험이 높다. 17건의 위약대조 임상시험(대부분 10주)을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료받은 환자들 대부분에서 사망 위험이 위약군으로 치료받은 환자들보다 1.6 ~ 1.7배로 나타났다. 전형적인 10주, 대조 임상시험에서 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약군의 사망률은 2.6%이었다. 사망 원인은 다양했지만, 대부분의 경우 원인은 심혈관계(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴)이었다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

2) 자살성향 및 항우울제

단기간의 연구에서 항우울제는 소아 및 젊은 성인의 자살 생각 및 행동 위험을 증가시킨다는 보고가 있다. 항우울제로 치료받는 모든 환자에 대해 임상적 악화 및 자살 생각 및 행동의 발생에 대해 모니터링 해야 하며, 특히 약물 치료의 초기 수개월 동안 그리고 용량 변경 시 모니터링 해야 한다. 환자 가족 또는 간병인에게 환자의 행동 변화를 모니터링하고 이를 의료인에게 보고하도록 권고해야 한다. 우울증이 지속적으로 악화되거나 급작스러운 자살 생각 또는 행동을 보인 환자의 경우 이 약의 투여 중단을 포함하여 치료 요법 변경을 고려해야 한다.

3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

이 약을 포함한 항정신병 약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)으로 불리는 잠재적으로 치명적인 복합 증상이 보고되었다. 동 질환의 임상적 징후는 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정의 증거이며, 추가적인 징후로 크레아틴 인산화효소 증가, 미오글로빈뇨(혈문근 용해), 급성 신부전이 포함될 수 있다.

신경 이완제 악성 증후군이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 집중적인 대증 치료 및 모니터링을 해야 한다.

4) 지연 운동 이상증

지연 운동 이상증은 항정신병 약물을 투여받는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적으로 비가역적, 비자발적인 이상 운동으로 구성된 증후군이다. 동 증후군의 유병률은 고령 환자, 특히 고령 여성에서 가장 높은 것으로 나타났지만, 이 유병률에 의존하여 항정신병 약물 투여를 시작할 때 어떤 환자에서

증후군 발생 가능성이 높을지 예측하는 것은 불가능하다. 항정신병 약물의 투여 기간 및 총 누적 용량이 증가함에 따라 지연 운동 이상증이 발생할 위험 및 비가역적으로 진행될 가능성이 증가한다. 이를 고려하여 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화 할 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 장기간 치료가 필요한 환자의 경우, 충분한 임상 반응을 나타내는 최소 용량 및 최단 치료 기간을 모색해야 하며, 치료 지속의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이 약을 투여 중인 환자에게 지연 운동 이상증의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다만, 일부 환자의 경우 증후군이 있음에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다.

5) 고혈당증 및 당뇨병

비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증(일부 사례의 경우 심각하고 케톤산증, 고삼투압성 혼수 또는 사망과 연관성이 있는 고혈당증)이 보고되었다. 조현병 환자에서의 당뇨병 기저 위험 증가 가능성과 일반 인구집단에서의 당뇨병 발생률 증가로 인해 비정형 항정신병 약물의 사용과 혈당 이상의 관계는 평가하기 어렵다. 다만, 역학 연구에 따르면 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증 관련 이상반응의 위험이 증가한다.

당뇨병 진단을 받은 환자가 비정형 항정신병 약물 투여를 시작하는 경우, 혈당 조절의 악화를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 당뇨병의 위험인자(예: 비만, 당뇨 가족력)를 보유한 환자가 비정형 항정신병 약물 투여로 치료를 시작하는 경우 약물 치료 시작 시 그리고 투여 중 주기적으로 공복혈당 검사를 해야 한다. 비정형 항정신병 약물을 투여받은 모든 환자에 대해 다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약과 같은 고혈당증 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈당증 증상이 나타난 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물 중단 시 고혈당증이 해결되었으나, 일부 환자에서는 의심 약물 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다.

6) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자에서 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 이상반응

고령의 치매 환자를 대상으로 한 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀의 위약대조 임상시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌혈관 사고 및 일과성 허혈 발작)의 발생률이 위약군 보다 더 높았다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 첨가물에 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 클라리스로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미페프라딜 등)을 복용중인 환자
- 3) 강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀, 아바시미베, 세인트존스워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)을 복용중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장에 환자
- 2) 간장에 환자
- 3) 당뇨 환자
- 4) 백혈구 수치가 낮은 환자 또는 약물 유발 백혈구 감소증/중성구 감소증의 과거력이 있는 환자
- 5) 중성구 감소증이 있는 환자
- 6) 저혈압으로 인한 합병증 발생 위험이 높은 환자(예: 탈수, 혈량 저하, 항고혈압제 치료, 심혈관 질환의 과거력, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 환자)
- 7) 발작 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태(예; 알츠하이머성 치매)의 환자
- 8) 심부 체온을 상승시킬 수 있는 상태의 환자(예: 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여, 또는 탈수되기 쉬운 환자)
- 9) 임부, 수유부

4. 이상반응

- 1) 임상시험에서 나타난 이상반응

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은

다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 임상 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

(1) 성인

다음의 이상반응은 위약대조 임상시험에서 조현병 및 양극성 우울증 치료를 위해 1회 이상 이 약에 노출된 3,799명의 성인 환자를 포함하는 임상시험 통합 데이터베이스에 근거하며, 이러한 경험은 총 1250.9 환자-년에 해당된다. 이 약 투여 환자 중 최소 24주 동안 노출된 환자는 총 1,106명이며, 최소 52주 동안 노출된 환자는 371명이다.

임상시험 치료 기간 동안의 이상반응은 일반 조사 및 자발적 보고를 통해 얻어졌으며, 그 외에 신체 검사, 활력 징후, 심전도(ECG), 체중 및 실험실검사 결과도 수집되었다.

① 조현병

다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 160 mg 투여한 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험(n=1,508)을 근거로 한다.

- 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 $\geq$ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 정좌 불능, 추체외로 증상 그리고 오심이었다.
- 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 9.5% (143/1508)와 위약군 9.3% (66/708)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다.
- 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 1과 같다.

표 1. 성인 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=708) (%)	루라시돈 20 mg/일 (n=71) (%)	루라시돈 40 mg/일 (n=487) (%)	루라시돈 80 mg/일 (n=538) (%)	루라시돈 120 mg/ 일 (n=291) (%)	루라시돈 160 mg/ 일 (n=121) (%)	총 루라 시돈 투 여군 (n=1,508) (%)
위장관 장애							
오심	5	11	10	9	13	7	10
구토	6	7	6	9	9	7	8
소화 불량	5	11	6	5	8	6	6
타액 과다 분 비	<1	1	1	2	4	2	2
근골격 및 결 합 조직 장애							
등허리 통증	2	0	4	3	4	0	3
신경계 장애							
졸림*	7	15	16	15	26	8	17
정좌 불능	3	6	11	12	22	7	13
추체외로 장 애**	6	6	11	12	22	13	14
어지러움	2	6	4	4	5	6	4
정신 장애							
불면	8	8	10	11	9	7	10
초조	4	10	7	3	6	5	5
불안	4	3	6	4	7	3	5
안절부절	1	1	3	1	3	2	2

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

** 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 정좌 불능 및 추체외로 증상은 용량과 관련이 있었다. 정좌 불능의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가하였다(20 mg 5.6%, 40 mg 10.7%, 80 mg 12.3%, 120 mg 22.0%). 정좌불능은 이 약을 160 mg/일 투여받은 환자의 7.4%(9/121)에서, 위약군의 3.0%에서 발생하였다. 추체외로 증상의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가했다(20 mg 5.6%, 40 mg 11.5%, 80 mg 11.9%, 120 mg 22.0%).

② 양극성 우울증

가. 단독요법

다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약 대조 임상시험(n=331)을 근거로 한다.

- 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 $\geq$ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 추체외로 증상, 졸림, 오심, 구토, 설사, 불안이었다.
- 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 6.0% (20/331)와 위약군 5.4% (9/168)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다.
- 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 2와 같다.

표 2. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기 단독요법 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=168) (%)	루라시돈 20-60 mg/일 (n=164) (%)	루라시돈 80-120 mg/일 (n=167) (%)	총 루라시돈 투 여군 (n=331) (%)
위장관 장애				
오심	8	10	17	14
입 건조	4	6	4	5
구토	2	2	6	4
설사	2	5	3	4
감염 및 기생충 감염				
비인두염	1	4	4	4
인플루엔자	1	<1	2	2
요로 감염	<1	2	1	2
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	<1	3	<1	2
신경계 장애				
추체외로 증상*	2	5	9	7
정좌 불능	2	8	11	9
졸림**	7	7	14	11
정신 장애				
불안	1	4	5	4

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 추체외로 증상은 '운동 완만, 톨니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 허 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다.

** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법, 단기, 위약대조 임상시험(이 약의 저용량 및 고용량 범위를 포함)에서 이 약 20 ~ 60 mg/일 투여군 및 80 ~ 120 mg/일 투여군에 대해 어떤 투여군에서든 5% 이상 발생하고 두 투여군에서 위약군보다 더 높은 빈도로 발생한 이

상반응은 오심(10.4%, 17.4%), 졸림(7.3%, 13.8%), 정좌 불능(7.9%, 10.8%) 및 추체외로 증상(4.9%, 9.0%)이었다.

나. 리튬 또는 발프로산 보조요법

다음의 이상반응은 이 약을 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험 2건(n=360)을 근거로 한다.

- 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 $\geq$ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 졸림이었다.
- 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 5.8% (21/360)와 위약군 4.8% (16/334)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다.
- 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 3과 같다.

표 3. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법의 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=334) (%)	루라시돈 20-120 mg/일 (n=360) (%)
위장관 장애		
오심	10	14
구토	1	4
전신 장애		
피로	1	3
감염 및 기생충 감염		
비인두염	2	4
임상 검사		
체중 증가	<1	3
대사 및 영양 장애		
식욕 증가	1	3
신경계 장애		
추체외로 증상*	9	14
졸림**	5	11
정좌 불능	5	11
정신 장애		
안절부절	<1	4

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다.

** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

(2) 청소년

① 조현병

다음의 이상반응은 이 약을 1일 40 mg (n=110)에서 80 mg (n=104) 까지 투여한 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험을 근거로 한다.

- 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 청소년 환자(만 13 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 $\geq$ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 오심, 정좌 불능, 추체외로 증상(정좌 불능이 아닌, 40 mg만 해당), 구토, 콧물/비염(80 mg만 해당)이었다.
- 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 4%와 위약군 8%는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다.

- 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 4와 같다.

표 4. 청소년 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=112)	루라시돈 40 mg/일 (n=110)	루라시돈 80 mg/일 (n=104)	총 루라시돈 투여군 (n=214)
위장관 장애				
오심	3	13	14	14
구토	2	8	6	8
설사	1	3	5	4
입 건조	0	2	3	2
감염 및 기생충 감염				
바이러스 감염**	6	11	10	10
비염***	2	<1	8	4
구인두 통증	0	<1	3	2
빈맥	0	0	3	1
신경계 장애				
졸림*	7	15	13	15
정좌 불능	2	9	9	9
어지러움	1	5	5	5

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

** 바이러스 감염은 '비인두염, 인플루엔자, 바이러스 감염, 상기도 감염'을 포함한다.

*** 비염은 '비염, 알레르기성 비염, 콧물, 코 막힘'을 포함한다.

(3) 소아 환자(만 10 ~ 17세)

① 양극성 우울증

다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 80 mg 투여한 양극성 우울증 소아 환자(만 10 ~ 17세)에 대한 6주, 위약대조 임상시험(n=175)을 근거로 한다.

- 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 $\geq$ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 오심, 체중 증가, 불면이었다.
- 투여 중단과 관련된 이상반응: 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 이 약 투여군 2%와 위약군 2%는 이 상반응에 의해 투여를 중단하였다.
- 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 5와 같다.

표 5. 양극성 우울증 소아(만 10 ~ 17세) 환자에 대한 6주, 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=172)	루라시돈 20-80 mg/일 (n=175)
위장관 장애		
오심	6	16
구토	4	6
상복부 통증	2	3
설사	2	3
복통	1	3
전신 장애 및 투여 부위 병		

태		
피로	2	3
임상 검사		
체중 증가	2	7
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	2	4
신경계 장애		
졸림*	6	11
추체외로 증상**	5	6
어지러움	5	6
정신 장애		
불면	2	5
이상한 꿈	2	2
호흡기, 흉각 및 종격 장애		
구인두 통증	2	2

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

** 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다.

(4) 추체외로 증상

① 조현병

가. 성인

성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 13.5% 및 5.8% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 12.9% 및 3.0%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 6과 같다.

표 6. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=708) (%)	루라시돈 20 mg/일 (n=71) (%)	루라시돈 40 mg/일 (n=487) (%)	루라시돈 80 mg/일 (n=538) (%)	루라시돈 120 mg/일 (n=291) (%)	루라시돈 160 mg/일 (n=121) (%)
추체외로 증상	9	10	21	23	39	20
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	6	6	11	12	22	13
정좌 불능	3	6	11	12	22	7
근육 긴장 이상증*	<1	0	4	5	7	2
파킨슨증**	5	6	9	8	17	11
안절부절	1	1	3	1	3	2

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

나. 청소년

청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 40 mg 투여군(10%) 및 80 mg 투여군(7.7%)에서 위약군(3.6%)보다 높게 나타났다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 8.9%, 1.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 다음 표 7과 같다.

표 7. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=112) (%)	투라시돈 40 mg/일 (n=110) (%)	투라시돈 80 mg/일 (n=104) (%)
추체외로 증상	5	14	14
정좌 불능/안절부절을 제 외한 추체외로 증상	4	7	7
정좌 불능	2	9	9
파킨슨증**	<1	4	0
운동 이상	<1	<1	1
근육 긴장 이상증*	0	<1	1

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다.

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 6.9% 및 2.4% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 9.4% 및 2.4%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 8과 같다.

표 8. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=168) (%)	투라시돈 20 ~ 60 mg/일 (n=164) (%)	투라시돈 80 ~ 120 mg/일 (n=167) (%)
추체외로 증상	5	12	20
정좌 불능/안절부절을 제 외한 추체외로 증상	2	5	9
정좌 불능	2	8	11
근육 긴장 이상증*	0	0	2
파킨슨증**	2	5	8
안절부절	<1	0	3

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

** 파킨슨증은 '운동 완만, 틱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 13.9% 및 8.7% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 10.8% 및 4.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 9와 같다.

표 9. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=334) (%)	투라시돈 20 ~ 120 mg/일 (n=360) (%)
추체외로 증상	13	24
정좌 불능/안절부절을	9	14

제외한 추체외로 증상		
정좌 불능	5	11
근육 긴장 이상증*	<1	1
파킨슨증**	8	13
안절부절	<1	4

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

조현병 및 양극성 우울증에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 추체외로 증상에 대한 Simpson Angus Rating Scale (SAS), 정좌 불능에 대한 Barnes Akathisia Scale (BAS), 운동 이상에 대한 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)에 대한 정보는 객관적으로 수집되었다.

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세의 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(3.4%) 및 위약군(3.5%)에서 유사하게 보고되었다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 2.9% 및 3.5%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 10과 같다.

표 10. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=172) (%)	루라시돈 20 ~ 80 mg/일 (n=175) (%)
추체외로 증상*	5	6
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	4	3
정좌 불능	4	3
파킨슨증**	<1	<1
근육 긴장 이상증***	1	<1
타액 과다 분비	<1	<1
정신 운동 활동 과다	0	<1
지연 운동 이상증	<1	0

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다.

* 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다.

** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다.

*** 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

(5) 추체외로 증상 평가 척도의 변화

① 조현병

가. 성인

BAS global score (이 약 투여군 0.1, 위약군 0.0)를 제외하고 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 14.4%, 위약군 7.1%), SAS (이 약 투여군 5.0%, 위약군 2.3%) 및 AIMS (이 약 투여군 7.4%, 위약군 5.8%)].

나. 청소년

청소년 조현병 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더

높았다[BAS (이 약 투여군 7.0%, 위약군 1.8%), SAS (이 약 투여군 8.3%, 위약군 2.7%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.9%)].

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.4%, 위약군 5.6%), SAS (이 약 투여군 3.7%, 위약군 1.9%) 및 AIMS (이 약 투여군 3.4%, 위약군 1.2%)].

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.7%, 위약군 2.1%), SAS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 2.1%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.6%)].

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 BAS (이 약 투여군 4.6%, 위약군 2.4%) 및 SAS (이 약 투여군 0.6%, 위약군 0%)는 더 높았고 AIMS (이 약 투여군 0%, 위약군 0%)는 동일하였다.

(6) 근육 긴장 이상증

군 효과(class effect): 치료 시작 직후 수일 이내에 민감한 환자에서는 근육 긴장 이상증의 증상, 근육의 지속된 수축 이상이 발생할 수 있다. 근육 긴장 이상증의 증상은 다음을 포함한다: 목 근육의 연축, 때때로 목 조임으로 진행, 삼키기 어려움, 호흡 어려움, 그리고/또는 혀 돌출. 이러한 증상은 낮은 용량에서 발생할 수 있지만, 높은 효력을 가진 고용량의 1세대 항정신병 약물에서 더 빈번하고 중대하게 발생한다. 남성과 젊은 연령대에서 급성 근육 긴장 이상증 위험 증가가 관찰되었다.

① 조현병

가. 성인

성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 4.2% (20 mg 0.0%, 40 mg 3.5%, 80mg 4.5%, 120 mg 6.5% 및 160 mg 2.5%)이었고, 위약군에서 0.8%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 7명(0.5%, 7/1508)이었으며, 4명은 이 약 80 mg/일, 3명은 이 약 120 mg/일을 투여받았다.

나. 청소년

청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1% (40 mg 1%, 80 mg 1%)이었고, 위약군에서 0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 없었다.

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.9% (20 ~ 60 mg/일 0.0%, 80 ~ 120 mg/일 1.8%)이었고, 위약군에서 0.0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 없었다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1.1% (20 ~ 120 mg/일)이었고, 위약군에서 0.6%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 없었다.

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17 세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.6%, 위약군에서 1.2%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다.

(7) 시판 전 평가 기간 동안 관찰된 그 외의 이상반응

다음은 조현병 환자 2,905명의 시판 전 데이터베이스 내에서 이 약을 1일 1회 20 mg 이상의 용량으로 다회 투여받은 성인 환자에서 보고된 이상반응의 목록이다. 나열된 이상반응은 임상적으로 중요할 수 있을 뿐만 아니라 약리학적으로 또는 기타 근거에 따라 약물과 관련이 있을 수 있다. 표 1 또는 허가사항 내 다른 항목에 기재된 이상반응은 포함시키지 않았다.

반응은 기관계에 따라 분류하고 다음 정의에 따라 빈도가 감소하는 순서로 나열하였다. 흔함 ($\geq 1/100$) (위약대조 임상시험의 표로 작성된 결과에 나열되지 않은 결과만 포함함), 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게 ($< 1/1,000$).

혈액 및 림프계 장애

- 흔하지 않음: 빈혈

심장 장애

- 흔함: 빈맥

- 흔하지 않음: 1도 AV 차단, 협심증, 서맥

귀 및 미로 장애

- 흔하지 않음: 현훈, 눈 장애

- 흔함: 시야 흐림

위장관 장애

- 흔함: 복통, 설사

- 흔하지 않음: 위염

전신 장애 및 투여 부위 상태

- 드물게: 급사

임상 검사

- 흔함: CPK 증가

대사 및 영양 장애

- 흔함: 식욕 감소

근골격 및 결합 조직 장애

- 드물게: 횡문근 용해

신경계 장애

- 흔하지 않음: 뇌혈관 사고, 조음 장애

정신 장애

- 흔하지 않음: 이상한 꿈, 공황 발작, 수면 장애

신장 및 요로 장애

- 흔하지 않음: 배뇨 곤란

- 드물게: 신부전

생식계 및 유방 장애

- 흔하지 않음: 무월경, 월경통, 드물게: 유방 비대, 유방 통증, 유루증, 발기 기능 장애, 지속 발기증

피하 및 피부 조직 장애

- 흔함: 발진, 소양증

- 드물게: 혈관 부종

혈관 장애

- 흔함: 고혈압

(8) 임상 실험실 검사 변화

① 조현병

가. 성인

혈청 크레아티닌: 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.05 mg/dL, 위약군에서 +0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 3.0%(43/1,453) 및 위약군 1.6%(11/681)이었다. 높은 크레아티닌 수치에 대한 역치값은 각 연구에 대한 중앙 실험실 정의에 따라 > 0.79 mg/dL에서 > 1.3 mg/dL까지 다양했다(표 11).

표 11. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=708)	루라시돈 20 mg/일 (n=71)	루라시돈 40 mg/일 (n=487)	루라시돈 80 mg/일 (n=538)	루라시돈 120 mg/일 (n=291)	루라시돈 160 mg/일 (n=121)
혈청 크레아티닌 증가	2%	1%	2%	2%	5%	7%

나. 청소년

혈청 크레아티닌: 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 -0.009 mg/dL, 위약군에서 +0.017 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 7.2% (14/194) 및 위약군 2.9% (3/103)이었다(표 12).

표 12. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=103)	루라시돈 40 mg/일 (n=97)	루라시돈 80 mg/일 (n=97)
혈청 크레아티닌 증가	2.9%	7.2%	7.2%

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.01 mg/dL, 위약군에서 -0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 2.8% (9/322) 및 위약군 0.6% (1/162)이었다(표 13).

표 13. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치의 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=168)	루라시돈 20 ~ 60 mg/일 (n=164)	루라시돈 80 ~ 120 mg/일 (n=167)
혈청 크레아티닌 증가	<1%	2%	4%

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.04 mg/dL, 위약군에서 -0.01 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 4.3% (15/360) 및 위약군 1.6% (5/334)이었다(표 14).

표 14. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인

시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=334)	루라시돈 20 ~ 120 mg/일 (n=360)
혈청 크레아티닌 증가	2%	4%

나. 소아(만 10 ~ 17세)

혈청 크레아티닌: 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.021 mg/dL, 위약군에서 +0.009 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 6.7% (11/163) 및 위약군 4.5% (7/155)이었다(표 15).

표 15. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=155)	루라시돈 20 ~ 80 mg/일 (n=163)
혈청 크레아티닌 증가	4.5%	6.7%

다. 소아(만 6 ~ 17세)

조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애가 있는 소아 환자에 대한 104주, 공개 임상시험에서 베이스라인 대비 104주째 혈청 크레아티닌의 평균 변화량은 +0.07 mg/dL이었다. 베이스라인에서 혈청 크레아티닌 수준이 정상이었던 환자 중 6%가 종료 시점에 혈청 크레아티닌 수준이 높음으로 전환되었다.

2) 국내 임상시험(가교시험)에서 나타난 이상반응

국내에서 성인 조현병 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 206명(활성 대조군 104명, 시험약군 102명)의 환자에게 임상시험약을 투여하였을 때, 이 약 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 정좌 불능(29.41%), 오심(21.57%), 불안(14.71%), 불면(13.73%) 등의 순이었다.

국내 임상시험에서 중대한 이상반응은 활성 대조군에서 3건(정신병적 증상 2건, 환청 1건), 이 약 투여군에서 2건(불안, 장염 각 1건) 발생하였다. 이 약 투여군에서 발생한 중대한 이상반응과 의약품과의 인과관계는 불안은 ‘가능성 적음’, 장염은 ‘관련 없음’이었다.

조사된 이상반응 중 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 표 16과 같다.

표 16. 국내 임상시험(가교시험)의 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응

기관계 분류	루라시돈 160 mg/일 (n=102) %	쿠에티아핀 XR 600 mg/일 (n=104) %
신경계 장애		
정좌 불능	29.41	17.31
어지러움	4.90	14.42
두통	8.82	7.69
진전	7.84	4.81
운동 완만	5.88	2.88
근육 긴장 이상증	3.92	1.92
위장관 장애		
오심	21.57	10.58
변비	9.80	21.15
구토	11.76	5.77
소화 불량	6.86	5.77
설사	3.92	1.92
정신 장애		
불면	13.73	8.65
불안	14.71	5.77
임상 검사		

혈액 프로락틴 증가	7.84	1.92
전신 장애 및 투여 부위 상태		
보행 장애	3.92	3.85
근골격 및 결합 조직 장애		
근육 경직	5.88	0.96
내분비계 장애		
고프로락틴 혈증	3.92	0.96

3) 시판 후 경험

이 약의 국외 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 인구집단에서 자발적으로 보고되기 때문에, 빈도를 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

- 과민성 반응: 두드러기, 인후 부종, 혀 부종, 호흡곤란, 발진
- 대사 및 영양 장애: 저나트륨 혈증

5. 일반적 주의

1) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자의 높은 사망률

항정신병 약물로 치료받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 사망 위험이 높다. 17건의 위약대조 임상시험(대부분 10주)을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료받은 환자들 대부분에서 사망 위험이 위약으로 치료받은 환자들보다 1.6 ~ 1.7배로 나타났다. 전형적인 10주, 대조 임상시험에서 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약군의 사망률은 2.6%이었다. 사망 원인은 다양했지만, 대부분의 경우 원인은 심혈관계(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴)이었다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

2) 소아 및 청소년에서의 자살 생각 및 행동

약 77,000명의 성인 환자와 4,400명 이상의 소아 환자를 포함하는, 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 기타 항우울제 계열)에 대한 위약대조 임상시험들을 통합 분석한 결과, 소아 및 젊은 성인 환자의 자살 생각 및 행동의 발생률은 위약군 대비 항우울제 투여군에서 더 높았다. 치료를 받은 환자 1,000명당 자살 생각 및 행동 사례 수의 약물-위약 간 차이는 표 17과 같다.

표 17. 소아 및 성인 환자의 항우울제에 대한 위약대조 임상시험들의 통합 분석에서 자살 생각 또는 행동 사례 수에 대한 위험 차이

연령 범위	치료받은 환자 1,000명당 자살 생각 또는 행동 발생한 환자 수의 약물-위약 간 차이
위약 대비 증가	
< 18	발생 환자가 14명 더 많음
18 - 24	발생 환자가 5명 더 많음
위약 대비 감소	
25 - 64	발생 환자가 1명 더 적음
≥ 65	발생 환자가 6명 더 적음

어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인 임상시험에서는 자살이 발생했지만, 그 수는 자살에 대한 항우울제의 영향에 대해 어떠한 결론을 내리기에 충분하지 않았다.

소아 및 젊은 성인 환자에서 장기 사용 시(예를 들어 4개월 이상) 자살 생각 및 행동 위험이 증가하는지 여부는 알려진 바 없다. 다만 주요 우울 장애가 있는 성인에 대한 유지요법의 위약대조 임상시험에서 항우울제가 우울증의 재발을 지연시킨다는 상당한 증거가 확인되었다.

항우울제로 치료받는 모든 환자에 대해 임상적 악화 및 자살 생각 및 행동의 발생에 대해 모니터링 해야 하며, 특히 약물 치료의 초기 수개월 동안 그리고 용량 변경 시 모니터링 해야 한다. 환자 가족 또는 간병인에게 환자의 행동 변화를 모니터링하고 이를 의료인에게 보고하도록 권고해야 한다. 우울증이 지속적으로 악화되거나 급작스러운 자살 생각 또는 행동을 보인 환자의 경우 이 약의 투여

중단을 포함하여 치료 요법 변경을 고려해야 한다.

3) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자에서 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 이상반응

고령의 치매 환자를 대상으로 한 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀의 위약대조 임상시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌혈관 사고 및 일과성 허혈 발작)의 발생률이 위약군 보다 더 높았다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

4) 신경 이완제 악성 증후군

이 약을 포함한 항정신병 약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)으로 불리는 잠재적으로 치명적인 복합 증상이 보고되었다. 동 질환의 임상적 징후는 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정의 증거이며, 추가적인 징후로 크레아틴 인산화효소 증가, 미오글로빈뇨(횡문근 용해), 급성 신부전이 포함될 수 있다.

신경 이완제 악성 증후군이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 집중적인 대증 치료 및 모니터링을 해야 한다.

5) 지연 운동 이상증

지연 운동 이상증은 항정신병 약물을 투여받는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적으로 비가역적, 비자발적인 이상 운동으로 구성된 증후군이다. 동 증후군의 유병률은 고령 환자, 특히 고령 여성에서 가장 높은 것으로 나타났지만, 이 유병률에 의존하여 항정신병 약물 투여를 시작할 때 어떤 환자에서 증후군 발생 가능성이 높을지 예측하는 것은 불가능하다. 지연 운동 이상증 유발 가능성에 대한 항정신병 약물에 따른 차이는 알려지지 않았다.

항정신병 약물의 투여 기간 및 총 누적 용량이 증가함에 따라 지연 운동 이상증이 발생할 위험 및 비가역적으로 진행될 가능성이 증가한다. 다만 저용량으로 상대적으로 짧은 기간 동안 투여한 후에도 흔하지 않게 발생할 수 있으며 치료를 중단한 후에도 발생할 수 있다.

동 증후군은 항정신병 약물 투여를 중단할 시 부분적으로 또는 완전히 완화될 수 있다. 다만, 항정신병 약물 투여 자체가 증후군의 징후와 증상을 억제(또는 부분적으로 억제)하여 증후군의 진행을 가릴 수 있다. 증상 억제가 증후군의 장기간 경과에 미치는 영향은 알려진 바 없다.

이를 고려하여 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화 할 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 일반적으로 항정신병 약물의 장기간 치료는 (1) 항정신병 약물에 반응하는 것으로 알려진 만성 질환자, (2) 효과는 동등하고 잠재적으로 덜 해로운 대체 치료법의 사용이 불가능하거나 적절하지 않은 환자에게 사용되어야 한다. 장기간 치료가 필요한 환자의 경우, 충분한 임상 반응을 나타내는 최소 용량 및 최단 치료 기간을 모색해야 하며, 치료 지속의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다.

이 약을 투여 중인 환자에게 지연 운동 이상증의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다만, 일부 환자의 경우 증후군이 있음에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다.

6) 대사 변화

비정형 항정신병 약물은 심혈관/뇌혈관의 위험을 증가시킬 수 있는 대사 변화와 관련이 있다. 이러한 대사 변화에는 고혈당증, 이상지질혈증 및 체중 증가가 포함된다. 이 계열의 모든 약물이 일부 대사 변화를 일으키는 것으로 나타났지만, 각 약물별로 고유의 특이적인 위험 양상을 갖는다.

(1) 고혈당증 및 당뇨병

비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증(일부 사례의 경우 심각하고 케톤산증, 고삼투압성 혼수 또는 사망과 연관성이 있는 고혈당증)이 보고되었다. 조현병 환자에서의 당뇨병 기저 위험 증가 가능성과 일반 인구집단에서의 당뇨병 발생률 증가로 인해 비정형 항정신병 약물의 사용과 혈당 이상의 관계는 평가하기 어렵다. 이러한 교란 요인을 감안할 때, 비정형 항정신병 약물 사용과 고혈당증 관련 이상반응 간의 관계는 완전히 이해되지 않는다. 다만, 역학 연구에 따르면 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증 관련 이상반응의 위험이 증가한다.

당뇨병 진단을 받은 환자가 비정형 항정신병 약물 투여를 시작하는 경우, 혈당 조절의 악화를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 당뇨병의 위험인자(예: 비만, 당뇨 가족력)를 보유한 환자가 비정형 항정신병 약물 투여로 치료를 시작하는 경우 약물 치료 시작 시 그리고 투여 중 주기적으로 공복혈당 검사를 해야 한다. 비정형 항정신병 약물을 투여받는 모든 환자에 대해 다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약과 같은 고혈당증 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈

당증 증상이 나타난 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물 중단 시 고혈당증이 해결되었으나, 일부 환자에서는 의심 약물 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다.

① 조현병

가. 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험들의 통합 결과는 표 18과 같다.

표 18. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20 mg/일	루라시돈 40 mg/일	루라시돈 80 mg/일	루라시돈 120 mg/일	루라시돈 160 mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)						
	n=680	n=71	n=478	n=508	n=283	n=113
혈당	-0.0	-0.6	+2.6	-0.4	+2.5	+2.5
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자 비율						
혈당 (≥ 126 mg/dL)	8.3% (52/628)	11.7% (7/60)	12.7% (57/449)	6.8% (32/472)	10.0% (26/260)	5.6% (6/108)

조현병 환자에 대한 비대조, 장기 임상시험(대부분 약물공개 연장 시험)에서 이 약 투여군의 평균 혈당 변화량은 24주차(n=355)에 +1.8 mg/dL, 36주차(n=299)에 +0.8 mg/dL, 52주차(n=307)에 +2.3 mg/dL이었다.

나. 청소년

청소년 및 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화는 유사하였다. 청소년에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 평균 공복 혈당 수치는 위약군(n=95)에서 -1.3 mg/dL, 이 약 40 mg/일 투여군(n=90)에서 +0.1 mg/dL, 이 약 80 mg/일(n=92) 투여군에서 +1.8 mg/dL이었다.

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 19와 같다.

표 19. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20-60 mg/일	루라시돈 80-120 mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)			
	n=148	n=140	n=143
혈당	+1.8	-0.8	+1.8
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자의 비율			
혈당 (≥ 126 mg/dL)	4.3% (6/141)	2.2% (3/138)	6.4% (9/141)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 장기, 비대조, 약물공개 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 단독

요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=129)의 평균 혈당 변화량은 24주차에 +1.2 mg/dL이었다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험의 결과는 표 20과 같다.

표 20. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20-120 mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)		
	n=302	n=319
혈당	-0.9	+1.2
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자의 비율		
혈당 (≥ 126 mg/dL)	1.0% (3/290)	1.3% (4/316)

환자는 리튬 또는 발프로산의 보조요법으로써 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 참여한 환자(n=88)의 평균 혈당 변화량은 24주차에 +1.7 mg/dL이었다.

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 및 성인 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화는 유사하였다. 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 평균 공복 혈당 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=145)에서 +1.6 mg/dL, 위약군(n=145)에서 -0.5 mg/dL이었다.

다. 소아(만 6 ~ 17세)

조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 공복 혈당 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 이 약을 투여하는 동안 종료 시점에 고혈당으로 전환된 비율은 7%이었다.

(2) 이상지질혈증

비정형 항정신병 약물을 투여한 환자에서 바람직하지 않은 지질 변화가 관찰되었다.

① 조현병

가. 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험들의 통합 결과는 표 21과 같다.

표 21. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20 mg/일	루라시돈 40 mg/일	루라시돈 80 mg/일	루라시돈 120 mg/일	루라시돈 160 mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)						
	n=660	n=71	n=466	n=499	n=268	n=115
총 콜레스테롤	-5.8	-12.3	-5.7	-6.2	-3.8	-6.9
트리글리세라이드	-13.4	-29.1	-5.1	-13.0	-3.1	-10.6
변화를 보인 환자 비율						
총 콜레스테롤 (≥ 240)	5.3% (30/571)	13.8% (8/58)	6.2% (25/402)	5.3% (23/434)	3.8% (9/238)	4.0% (4/101)

mg/dL)						
트리글리세라이드 (≥ 200 mg/dL)	10.1% (53/526)	14.3% (7/49)	10.8% (41/379)	6.3% (25/400)	10.5% (22/209)	7.0% (7/100)

조현병 환자에 대한 비대조, 장기 임상시험(대부분 약물공개 연장시험)에서 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 평균 변화량은 이 약 투여군에서 24주차에 -3.8 mg/dL (n=356) 및 -15.1 mg/dL (n=357), 36주차에 -3.1 mg/dL (n=303) 및 -4.8 mg/dL (n=303), 52주차에 -2.5 mg/dL (n=307) 및 -6.9 mg/dL (n=307)이었다.

나. 청소년

청소년 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 공복 혈청 콜레스테롤의 평균 변화량은 위약군(n=95)에서 -9.6 mg/dL, 40 mg/일 투여군(n=89)에서 -4.4 mg/dL, 80 mg/일 투여군(n=92)에서 +1.6 mg/dL이었고, 공복 혈청 트리글리세라이드의 평균 변화량은 위약군(n=95)에서 +0.1 mg/dL, 이 약 40 mg/일 투여군(n=89)에서 -0.6 mg/dL, 이 약 80 mg/일 투여군(n=92)에서 +8.5 mg/dL이었다.

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 22와 같다.

표 22. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20-60 mg/일	루라시돈 80-120mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)			
	n=147	n=140	n=144
총 콜레스테롤	-3.2	+1.2	-4.6
트리글리세라이드	+6.0	+5.6	+0.4
변화를 보인 환자 비율			
총 콜레스테롤 (≥ 240 mg/dL)	4.2% (5/118)	4.4% (5/113)	4.4% (5/114)
트리글리세라이드 (≥ 200 mg/dL)	4.8% (6/126)	10.1% (12/119)	9.8% (12/122)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 단기간 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 평균 변화량은 각각 -0.5 mg/dL (n=130) 및 -1.0 mg/dL (n=130)이었다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법, 임상시험의 결과는 표 23과 같다.

표 23. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20-120 mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)		

	n=303	n=321
총 콜레스테롤	-2.9	-3.1
트리글리세라이드	-4.6	+4.6
변화를 보인 환자 비율		
총 콜레스테롤 (≥240 mg/dL)	5.7% (15/263)	5.4% (15/276)
트리글리세라이드 (≥ 200 mg/dL)	8.6% (21/243)	10.8% (28/260)

환자는 리툼 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 리툼 또는 발프로산 보조요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 평균 변화량은 -0.9 mg/dL (n=88) 및 +5.3 mg/dL (n=88)이었다.

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 공복 콜레스테롤 평균 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=144)에서 -6.3 mg/dL, 위약군(n=145)에서 -1.4 mg/dL이었고, 공복 트리글리세라이드 평균 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=144)에서 -7.6 mg/dL, 위약군(n=145)에서 +5.9 mg/dL이었다.

다. 소아(만 6 ~ 17세)

조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 공복 콜레스테롤 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군의 12% (총 콜레스테롤), 3% (LDL 콜레스테롤)이었으며, 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 낮음으로 전환된 비율은 이 약 투여군의 27% (HDL 콜레스테롤)이었다. 공복 트리글리세라이드 수치가 베이스라인 시점에 정상이었으나 높음으로 전환된 비율은 12%이었다.

(3) 체중 증가

비정형 항정신병 약물 사용 시 체중 증가가 관찰되었다. 체중에 대한 임상적 모니터링이 권장된다.

① 조현병

가. 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험의 통합 결과는 표 24와 같다.

평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.43 kg, 위약군에서 -0.02 kg이었다. 임상시험 3 및 5 ('12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 참조)에서 베이스라인 대비 체중 변화량은 올란자핀에서 +4.15 kg, 쿠에티아핀 서방제에서 +2.09 kg이었다. 종료 시점에 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 4.8%, 위약군에서 3.3%이었다.

표 24. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약 (n=696)	루라시돈				
		20 mg/일 (n=71)	40 mg/일 (n=484)	80 mg/일 (n=526)	120 mg/일 (n=291)	160 mg/일 (n=114)
전체 환자	-0.02	-0.15	+0.22	+0.54	+0.68	+0.60

조현병 환자에 대한 비대조, 장기, 임상시험(대부분 약물공개, 연장 시험)에서 이 약 투여군의 평균 체중 변화량은 24주차에 -0.69 kg (n=755), 36주차에 -0.59 kg (n=443), 52주차에 -0.73 kg (n=377)이었다.

나. 청소년

청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험의 결과는 표 25와 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.5 kg, 위약군에서 +0.2 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 3.3%, 위약군에서 4.5%이었다.

표 25. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약 (n=111)	루라시돈 40 mg/일 (n=109)	루라시돈 80 mg/일 (n=104)
전체 환자	+0.2	+0.3	+0.7

② 양극성 우울증

가. 성인

- 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 26과 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.29 kg, 위약군에서 -0.04 kg이었다. 종료 시점에 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 2.4%, 위약군에서 0.7%이었다.

표 26. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약 (n=151)	루라시돈 20-60 mg/일 (n=143)	루라시돈 80-120 mg/일 (n=147)
전체 환자	-0.04	+0.56	+0.02

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 단독요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 평균 체중 변화량은 -0.02 kg (n=130)이었다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험의 결과는 표 27과 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.11 kg, 위약군에서 +0.16 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 3.1%, 위약군에서 0.3%이었다.

표 27. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약 (n=307)	루라시돈 20-120 mg/일 (n=327)
전체 환자	+0.16	+0.11

환자는 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 단기간 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 평균 체중 변화량은 +1.28 kg (n=86)이었다.

나. 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험의 결과는 표 28과 같다. 평균 체중 변화량은 이 약 투여군에서 +0.7 kg, 위약군에서 +0.5 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 4.0%, 위약군에서 5.3%이었다.

표 28. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약 (n=170)	루라시돈 20-80 mg/일 (n=175)
전체 환자	+0.5	+0.7

다. 소아(만 6 ~ 17세)

조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아에 대한 3건의 단기, 위약대조 임상시험에 참여했던 소아 환자를 등록한 장기, 약물공개 임상시험에서 54% (378/701)가 104주 동안 이 약을 투여받았다. 베이스라인 대비 104주째 평균 체중 증가량은 5.85 kg이었다. 정상적인 성장에 대해 보정하기 위해, 연령 및 성별이 일치하는 인구기준과 비교하여 어린이 및 청소년의 자연적인 성장을 정규화하는 z-scores를 도출하였다(표준편차(Standard deviation, SD)로 측정). Z-score 변화량 <0.5 SD는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 고려하였다. 이 임상시험에서 약물공개 베이스라인 대비 104주째 z-score 평균 변화량은 체중에 대해 -0.06 SD, 체질량지수(BMI)에 대해 -0.13 SD이었으며, 이는 체중 증가에 대한 정규 곡선에서 편차가 작았음을 의미한다.

7) 고프로락틴 혈증

도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약은 프로락틴 수치를 상승시킨다. 고프로락틴 혈증은 시상하부의 생식선자극호르몬방출호르몬(GnRH)의 분비를 억제하여 뇌하수체 생식선 자극 호르몬 분비를 감소시킬 수 있다. 이에 따라 여성 및 남성 환자 모두 생식선 스테로이드 합성이 손상되어 생식 능력이 저해될 수 있다. 프로락틴 수치를 상승시키는 화합물에 대해 유루증, 무월경, 남성의 여성형 유방, 발기 불능이 보고되었다. 생식선 기능 저하증과 관련이 있고 장기간 지속되는 고프로락틴 혈증은 여성 및 남성 환자 모두에서 골밀도 감소를 유발할 수 있다(‘4. 이상반응’ 항 참조). 따라서 환자들에게 유루증, 무월경, 여성형 유방, 발기 불능과 같은 프로락틴 증가의 징후 및 증상에 대해 상담해 주어야 하며, 만약 환자들이 이러한 징후 및 증상을 경험하는 경우에는 의료전문가의 진료를 받도록 권고해야 한다.

세포 외 조직 배양 실험에서 사람 유방암의 약 3분의 1이 프로락틴 의존적이었으며, 이는 이전에 유방암이 확인된 환자에게 이러한 약물들의 처방을 고려할 때 잠재적으로 중요한 요인이다. 프로락틴 분비를 증가시키는 화합물에서 흔히 볼 수 있듯이, 랫드와 마우스로 수행한 루라시돈의 발암성 연구에서 유선 종양의 증가가 관찰되었다(‘12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보’ 참조). 현재까지 임상시험이나 역학 연구에서 이 계열 약물의 만성 투여와 사람에서 종양 형성과의 연관성은 나타나지 않았고, 결론을 내리기에 사용 가능한 증거는 제한적이다.

(1) 조현병

① 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +0.4 ng/mL, 위약군에서 -1.9 ng/mL이었으며, 남성에서 +0.5 ng/mL, 여성에서 -0.2 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 29와 같다.

표 29. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20 mg/일	루라시돈 40 mg/일	루라시돈 80 mg/일	루라시돈 120 mg/일	루라시돈 160 mg/일
전체 환자	-1.9 (n=672)	-1.1 (n=70)	-1.4 (n=476)	-0.2 (n=495)	+3.3 (n=284)	+3.3 (n=115)
여성	-5.1 (n=200)	-0.7 (n=19)	-4.0 (n=149)	-0.2 (n=150)	+6.7 (n=70)	+7.1 (n=36)
남성	-1.3 (n=472)	-1.2 (n=51)	-0.7 (n=327)	-0.2 (n=345)	+3.1 (n=214)	+2.4 (n=79)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 2.8%, 위약군에서 1%이었다. 여성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 5.7 %,

위약군에서 2.0%이었다. 남성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 1.6 %, 위약군에서 0.6%이었다.

조현병 환자에 대한 비대조, 장기, 임상시험(대부분 약물공개 연장 시험)에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 24주차에 -0.9 ng/mL (n=357), 36주차에 -5.3 ng/mL (n=190), 52주차에 -2.2 ng/mL (n=307)이었다.

② 청소년

청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서, 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +1.1 ng/mL, 위약군에서 +0.1 ng/mL이었으며, 남성에서 +1.0 ng/mL, 여성에서 +2.6 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 30과 같다.

표 30. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 40 mg/일	루라시돈 80 mg/일
총 환자	+0.10 (n=103)	+0.75 (n=102)	+1.20 (n=99)
여성	+0.70 (n=39)	+0.60 (n=42)	+4.40 (n=33)
남성	+0.00 (n=64)	+0.75 (n=60)	+1.00 (n=66)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.5%, 위약군에서 1.0%이었다. 여성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 1.3%, 위약군에서 0%이었다. 남성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 1.6%이었다.

(2) 양극성 우울증

① 성인

가. 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법, 임상시험에서 베이스라인 대비 종료시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 20 ~ 60 mg/일 투여군에서 +1.7 ng/mL, 이 약 80 ~ 120 mg/일 투여군에서 +3.5 ng/mL, 위약군에서 +0.3 ng/mL이었다. 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 남성에서 +1.5 ng/mL, 그리고 여성에서 +3.1 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 31과 같다.

표 31. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20-60 mg/일	루라시돈 80-120 mg/일
전체 환자	+0.3 (n=147)	+1.7 (n=140)	+3.5 (n=144)
여성	0.0 (n=82)	+1.8 (n=78)	+5.3 (n=88)
남성	+0.4 (n=65)	+1.2 (n=62)	+1.9 (n=56)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.0%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.6%, 위약군에서 0%이었고, 남성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었다.

양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기간 단독요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=130)의 프로락틴 변화량 중앙값은 24주차에 -1.15 ng/mL이었다.

나. 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 20 ~ 120 mg/일 투여군에서 +2.8 ng/mL, 위약군에서 0.0 ng/mL이었으며, 남성에서 +2.4 ng/mL, 여성에서 +3.2 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 32와 같다.

표 32. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20-120 mg/일
전체 환자	+0.0 (n=301)	+2.8 (n=321)
여성	+0.4 (n=156)	+3.2 (n=162)
남성	-0.1 (n=145)	+2.4 (n=159)

환자는 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.0%, 위약군에서 0.0%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었고, 남성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었다.

성인 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기간 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=88)의 프로락틴 변화량의 중앙값은 24주차에 -2.9 ng/mL이었다.

② 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서의 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +1.10 ng/mL, 위약군에서 +0.50 ng/mL이었으며, 남성에서 +0.85 ng/mL, 여성에서 +2.50 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴의 변화량의 중앙값은 표 33과 같다.

표 33. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20-80 mg/일
전체 환자	+0.50 (n=157)	+1.10 (n=165)
여성	+0.55 (n=78)	+2.50 (n=83)
남성	+0.50 (n=79)	+0.85 (n=82)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0.6%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 1.3%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 남성 환자는 이 약 투여군 및 위약군에서 없었다.

③ 소아(만 6 ~ 17세)

조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 혈청 프로락틴 변화량의 중앙값은 전체 환자에서 -0.20 ng/mL, 여성

에서 -0.30 ng/mL, 남성에서 -0.05 ng/mL이었다. 약물공개 치료 중 어느 시점에서든 프로락틴 수치가 현저히 높은(정상 상한치의 5배 이상) 환자 비율은 전체 환자에서 2%, 여성에서 3%, 남성에서 1%이었다.

이 임상시험에서 여성에게 나타난 이상반응 중 프로락틴과 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 유루증(0.6%) 이다. 남성 환자 중에서는 한 명의 환자에서 성욕 감소(0.2%)가 보고되었고, 발기 불능, 남성의 여성형 유방, 유루증은 보고되지 않았다.

8) 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 무과립구증

항정신병 약물을 투여하는 동안 백혈구 감소증/중성구 감소증이 보고되었다. 이 계열의 다른 약물에서는 치명적 사례를 포함한 무과립구증이 보고되었다.

기존의 낮은 백혈구 수치 및 약물 유발 백혈구 감소증/중성구 감소증의 과거력은 백혈구 감소증/중성구 감소증의 위험 요소이다. 이러한 위험 요소가 있는 환자는 처음 이 약 투여 시 수개월 동안 전체 혈구 수를 자주 모니터링 해야 하며, 백혈구 감소의 첫 징후가 나타나면 다른 원인 요인이 없는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

중성구 감소증이 있는 환자에 대해서는 발열 또는 기타 감염 증상 또는 징후가 있는지 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 이러한 증상 또는 징후가 발생하면 즉시 치료해야 한다. 중증의 중성구 감소증(절대 중성구 수 $<1000/\text{mm}^3$)이 발생한 환자는 이 약 투여를 중단하고, 회복될 때까지 백혈구 수를 추적 관찰해야 한다.

9) 기립성 저혈압 및 실신

이 약은 α_1 -아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압 및 실신을 유발할 수 있다. 이와 관련된 이상반응으로는 어지러움, 가벼운 현기증, 빈맥, 서맥이 포함된다. 이러한 위험은 일반적으로 치료 시작과 용량 증량 중에 가장 크다. 이러한 이상반응의 위험이 높은 환자 또는 저혈압으로 인한 합병증 발생 위험이 높은 환자에는 탈수, 혈량 저하, 항고혈압제 치료, 심혈관 질환(예; 심부전, 심근경색, 허혈 또는 심전도 이상)의 과거력, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 환자 또는 항정신병 약물을 처음 투여하는 환자가 포함된다. 이러한 환자에서는 초회 용량을 감량하고 서서히 용량 증량하며, 기립성 활력 징후에 대한 모니터링을 고려해야 한다.

활력 징후 측정에 의해 평가한 기립성 저혈압은 다음과 같은 활력 징후 변화로 정의된다: 수축기 혈압이 20 mmHg 이상 감소하고, 앉았다 일어설 때 또는 누운 자세에서 일어날 때 맥박이 10 bpm 이상 증가한다.

(1) 조현병

① 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이상사례로 보고된 기립성 저혈압 및 실신의 발생률(이 약 투여군 발생률, 위약군 발생률)은 기립성 저혈압[0.3% (5/1,508), 0.1% (1/708)] 및 실신[0.1% (2/1,508), 0% (0/708)]이었다. 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 40 mg 투여군에서 0.8%, 이 약 80 mg 투여군에서 2.1%, 이 약 120 mg 투여군에서 1.7%, 이 약 160 mg 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.7%의 빈도로 발생하였다.

② 청소년

청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이상사례로 보고된 기립성 저혈압 발생률은 이 약 투여군에서 0.5% (1/214)이었고, 위약군에서 0% (0/112)이었다. 실신 사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 40 mg 투여군에서 0%, 이 약 80 mg 투여군에서 2.9%, 위약군에서 1.8%의 빈도로 발생하였다.

(2) 양극성 우울증

① 성인

가. 단독요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 60 mg 투여군에서 0.6%, 이 약 80 ~ 120 mg 투여군에서 0.6%, 위약군에서 0%의 빈도로 발생하였다.

나. 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 120 mg 투여군에서 1.1%, 위약군에서 0.9%의 빈도로 발생하였다.

② 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군에서 1.1%, 위약군에서 0.6%의 빈도로 발생하였다.

10) 낙상

이 약은 졸림, 기립성 저혈압, 운동 및 감각 불안정을 유발할 수 있으며, 이는 낙상 및 이에 따른 골절 또는 기타 부상으로 이어질 수 있다. 이러한 효과를 악화시킬 수 있는 질병이나 상태를 가졌거나 약물을 투여하는 환자의 경우, 항정신병 약물 투여를 시작할 때 낙상 위험을 평가해야 하며, 장기간 항정신병 약물을 투여받는 환자의 경우, 주기적으로 낙상 위험을 평가해야 한다.

11) 발작

이 약은 다른 항정신병 약물과 마찬가지로 발작 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태(예; 알츠하이머성 치매)이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 발작 역치를 낮추는 상태는 만 65세 이상 환자에서 더 빈번히 나타날 수 있다.

(1) 조현병

성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 발작/경련은 이 약 투여군에서 0.1% (2/1,508), 위약군에서 0.1% (1/708) 발생하였다.

(2) 양극성 우울증

① 단독요법

성인 및 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 발작/경련을 경험한 환자는 없었다.

② 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 발작/경련을 경험한 환자는 없었다.

12) 인지 및 운동 장애의 가능성

이 약은 다른 항정신병 약물과 마찬가지로 판단력, 사고력, 운동 능력 손상 가능성이 있다. 이 약을 통한 치료가 환자에게 바람직하지 않은 영향을 주지 않는다는 것이 합리적으로 확실해질 때까지 자동차를 포함하여 위험한 기계를 작동하는 것에 대해 환자를 주의시켜야 한다.

이 약의 임상시험에서 졸림은 과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림을 포함한다.

(1) 조현병

① 성인

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군은 17.0% (256/1,508)에서 졸림이 보고되었고(이 약 20 mg/일은 15.5%, 이 약 40 mg/일은 15.6%, 이 약 80 mg/일은 15.2%, 이 약 120 mg/일은 26.5%, 이 약 160 mg/일은 8.3%), 위약군은 7.1% (50/708)에서 졸림이 보고되었다.

② 청소년

조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군은 14.5% (31/214)에서 졸림이 보고되었고(이 약 40 mg/일은 15.5%, 이 약 80 mg/일은 13.5%), 위약군은 7.1% (8/112)에서 졸림이 보고되었다.

(2) 양극성 우울증

① 성인

가. 단독요법

양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 이 약 20 ~ 60 mg 투여군의 7.3% (12/164), 이 약 80 ~ 120 mg 투여군의 13.8% (23/167) 및 위약군의 6.5% (11/168)

에서 졸림이 보고되었다.

나. 리튬 또는 발프로산 보조요법

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 이 약 20 ~ 120 mg 투여군의 11.4% (41/360) 및 위약군의 5.1% (17/334)에서 졸림이 보고되었다.

② 소아(만 10 ~ 17세)

만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군의 11.4% (20/175) 및 위약군의 5.8% (10/172)에서 졸림이 보고되었다.

13) 체온 조절 장애

심부 체온을 감소시키는 신체 능력의 장애는 항정신병 약물에 기인한다. 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여, 또는 탈수되기 쉬운 환자와 같이 심부 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 수 있는 환자에게 이 약을 처방할 때는 적절한 관리가 권고된다.

14) 조증/경조증 활성화

항우울제 치료는 조증 또는 경조증 삽화의 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 특히 양극성 장애가 있는 환자에서 그러하다. 환자에서 이러한 삽화가 발생하는지 모니터링 해야 한다.

성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 및 (리튬 또는 발프로산에 대한) 보조요법 임상시험에서 이 약 투여군 및 위약군의 1% 미만에서 조증 또는 경조증 삽화가 발생하였다.

15) 연하 곤란

식도 운동 장애 및 흡인은 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머성 치매 환자에서 이환 및 사망의 흔한 원인이다. 이 약 및 다른 항정신병 약물은 흡인성 폐렴의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용되어야 한다.

16) 파킨슨병 또는 루이소체 치매를 동반한 환자에서 신경학적 이상반응

파킨슨병 또는 루이소체 치매를 동반한 환자는 항정신병 약물에 대한 민감도가 증가하는 것으로 보고되었다. 이러한 민감도 증가에 대한 징후는 혼동, 둔화, 빈번한 낙상을 동반한 자세 불안정, 추체외로 증상 및 신경 이완제 약성 증후군에 부합하는 임상적 특징을 포함한다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클라리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 증가시켰다.

2) 중등도의 CYP3A4 저해제

이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젠프, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 증가시켰다.

3) 자몽 및 자몽주스

자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.

4) 강력한 CYP3A4 유도제

이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와 병용투여 해서는 안된다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 감소시켰다.

5) 중등도의 CYP3A4 유도제

이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제를 7일 이상 투여한 이후라면 이 약의 용량을 증량해야 한다.

이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 감소시켰다.

6) 약동학 연구에 따르면 리튬, 발프로산, P-gp 또는 CYP3A4 기질과 병용 투여하는 경우에는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

7. 임부에 대한 투여

1) 임신 3기 동안 항정신병 약물에 노출된 신생아는 출산 후 추체외로 및/또는 금단 증상 발생의 위험성이 있다. 임신부에서의 이 약 사용에 대한 연구는 없다. 제한적인 이용 가능한 데이터는 약물 관련 선천적 결손 또는 유산의 위험성에 대한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 동물 생식시험에서 기관 형성 기간 동안 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 약 1.5배 및 6배에 해당하는 용량을 투여한 임신한 랫드 및 토끼에서 기형 유발 효과는 관찰되지 않았다.

2) 임신 3기 동안 항정신병 약물에 노출된 신생아에서 초조, 근긴장 항진증, 근긴장 저하증, 진전, 졸림, 호흡 곤란, 섭식 장애와 같은 증상을 포함한 추체외로 및/또는 금단 증상이 보고되었다. 이러한 증상의 중증도는 다양하였다. 일부 신생아는 특별한 치료 없이 몇 시간 또는 며칠 이내에 회복하였고, 다른 신생아들은 장기간의 입원이 필요하였다. 신생아에서 추체외로 및/또는 금단 증상을 모니터링하고 증상을 적절하게 관리해야 한다.

3) 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 동안 이 약 3, 10, 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 0.2배, 0.6배 및 1.5배에 해당하는 용량이다. 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 1.5배에 해당하는 용량까지 기형 유발 또는 배·태자에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

임신한 토끼에게 기관 형성 기간 동안 이 약 2, 10, 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 0.2배, 1.2배 및 6배에 해당하는 용량이다. 동 용량은 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 6배에 해당하는 용량까지 기형 유발 또는 배·태자에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

임신한 랫드에게 기관 형성 기간 및 수유 기간 동안 이 약 0.4, 2, 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람 최대임상권장용량(160 $\text{mg}/\text{일}$)의 0.02배, 0.1배 및 0.6배에 해당하는 용량이다. 동 용량은 체표면적 mg/m^2 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 0.6배에 해당하는 용량까지 출생 전·후 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약이 사람 모유로 이행하는지 여부, 수유 중인 유아에 대한 영향, 모유 생산에 대한 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 랫드에서 모유로 이행된다. 모유 수유로 인한 발달 및 건강상의 유익성은 수유부에서의 이 약의 임상적 필요성과 수유 받는 유아에서 이 약 또는 수유부의 기저상태로 인한 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

9. 소아에 대한 투여

1) 조현병

이 약 40 $\text{mg}/\text{일}$ 및 80 $\text{mg}/\text{일}$ 은 만 13 ~ 17세 청소년 조현병 환자 326명을 대상으로 한 6주, 위약 대조 임상시험에서 안전성 및 유효성이 확인되었다.

이 약은 만 13세 미만의 소아 조현병 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

2) 양극성 우울증

이 약 20 ~ 80 $\text{mg}/\text{일}$ 은 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자 347명을 대상으로 한 6주, 위약대조 임상시험에서 양극성 우울증 치료에 대한 안전성 및 유효성이 확인되었다.

이 약은 만 10세 미만의 소아 양극성 우울증 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

3) 발육기 동물에서의 시험

체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 낮은 용량에서 성장, 육체적 및 신경행동학적 발달에 대한 부작용이 발생하였다. 랫드에게 사람의 아동기, 청소년기 및 청년기에 해당하는 기간인 출생 후 21일부터 91일까지 루라시돈을 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 $\text{mg}/\text{일}$ 의 0.2배부터 10배(수컷), 20배(암컷)에 해당하는 용량인 3, 30, 150 $\text{mg}/\text{kg}/(\text{수컷})$ 또는 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ (암컷)의 용량을 경구로 투여하였다. 체표

면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 용량에서 대퇴골 길이, 골 무기질 함량, 체중 및 뇌 무게의 용량 의존적 감소와 같은 부작용이 수컷 및 암컷 모두에서 발생하였으며, 0.2배 및 2배에 해당하는 용량에서 과도한 운동이 수컷 및 암컷 모두에서 발생하였다. 암컷에서 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 용량에서 혈청 에스트라디올 감소와 관련된 성적 성숙 도달 지연이 발생하였다. 사망은 젖을 땀 이후 초기에 모든 성별에서 발생하였으며, 일부 젖을 땀 수컷의 경우 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 낮은 용량에서 단 4회 투여 후 사망하였다. 조직병리학적 소견으로 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 10배에 해당하는 용량에서 갑상선 콜로이드 증가 및 전립선 감염 증가가 수컷에서 발생하였으며, 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 낮은 용량에서 유선 과형성 및 질 점액 증가, 난소 폐쇄 여포 증가가 발생하였다. 이러한 소견 중 일부는 모든 용량에서 모든 성별에서 관찰된 일시적인 혈청 프로락틴 상승에 기인하였다. 다만, 모든 용량에서 생식에 대한 평가변수(수태능, 수태 지수, 정자 형성, 발정 주기, 임신 기간, 분만, 새끼 출생 수)의 변화는 없었다. 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 용량에서 수컷에서는 신경행동학적 변화가 발생하지 않았으며, 암컷에서는 결정할 수 없었다. 수컷 및 암컷 모두에서 성장 및 육체적 발달에 대한 무영양 용량은 체표면적 mg/m^2 을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 용량이었다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험에서 만 65세 이상의 고령 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 결정할 수 있는 충분한 수의 고령 환자가 포함되지 않았다. 이 약 20 mg /일 투여 시 정신병을 가진 만 65 ~ 85세 고령 환자와 젊은 시험대상자 간에 이 약의 혈중 농도는 유사하였다. 연령만을 고려했을 때 용량 조절이 필요한지 여부는 알 수 없다.

이 약으로 치료 받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 위약군에 비해 사망 위험이 높다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

11. 신장에 환자에 대한 투여

중등증 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $< 50 \text{ mL/분}$)는 최대 권장용량을 감량해야 한다. 신기능이 손상된 환자(크레아티닌 청소율 $< 50 \text{ mL/분}$)는 신기능이 정상인 환자보다 이 약의 노출이 증가하였다. 이 약의 노출 증가는 이 약과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

12. 간장애 환자에 대한 투여

중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Score ≥ 7)는 최대 권장용량을 감량해야 한다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Score ≥ 7)는 간기능이 정상인 환자보다 일반적으로 이 약의 노출이 증가하였다. 이 약의 노출 증가는 이 약과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

13. 과량투여시의 처치

1) 시판 전 임상시험에서 이 약에 대한 우발적인 또는 의도적인 과량투여는 한 명의 환자에서 확인되었으며, 이 환자는 이 약 560 mg 으로 추정되는 양을 복용하였다. 이 환자는 후유증 없이 회복되었다. 이 환자는 이 약 치료를 재개하여 추가로 2개월 동안 치료를 받았다.

2) 이 약의 해독제는 알려지지 않았다. 과량투여를 관리하기 위하여 면밀한 의료 감독 및 모니터링을 포함한 지원적인 관리를 제공해야 하며, 여러가지 약물의 관련 가능성을 고려하여야 한다.

부정맥 가능성에 대하여 지속적인 심전도 모니터링을 포함한 심혈관 모니터링을 즉시 시작해야 한다. 항부정맥 치료제 투여 시, 디이소피라마이드, 프로카이나마이드 및 퀴니딘은 이 약을 급성으로 과량 투여한 환자에게 QT 연장 효과에 대한 상가 작용의 이론적 위험을 수반한다.

이와 유사하게 알파 차단 특성을 가진 브레틸리움도 이 약의 QT 연장 효과에 대한 상가 작용으로 문제성이 있는 저혈압을 유발할 수 있다.

저혈압 및 순환 허탈을 적절한 방법으로 치료해야 한다. 에피네프린, 도파민 또는 베타-작용제 활성화가 있는 다른 교감신경 작용제는 이 약에 의해 유도된 알파 차단 상태에서 베타 자극이 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 사용되어서는 안 된다. 중증의 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다.

위세척(환자의 의식이 없을 경우, 삽관 후 위세척한다.) 및 완화제와 활성탄의 병용투여를 고려하여

야 한다.

과광투여에 따른 둔화, 발작 또는 머리와 목의 근긴장 이상증 반응의 가능성은 구토 유도과 함께 흡인의 위험을 초래할 수 있다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

조현병 및 양극성 우울증의 치료에 대한 이 약의 작용기전은 명확하게 알려지지 않았다. 다만 조현병 및 양극성 우울증에 대한 이 약의 유효성은 중추 도파민 D₂ 수용체와 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 서의 길항 작용의 복합 작용에 영향을 받을 수 있다.

(2) 약리학적 정보

이 약은 도파민 D₂ 수용체와 세로토닌 5-HT_{2A} 및 5-HT₇ 수용체에 대해 높은 친화력(Ki 값 각 1 nM, 0.5 nM, 0.5 nM) 및 사람 α_{2C} 아드레날린성 수용체에 대해 중등도의 친화력(Ki 값 11 nM)을 가지는 길항제이다. 또한 세로토닌 5-HT_{1A} 수용체에 대해 부분 효현제(Ki 값 6.4 nM)이고, α_{2A} 아드레날린성 수용체에 대해 길항제(Ki 값 41 nM)이다. 이 약은 히스타민 H₁ 수용체 및 무스카린성 M₁ 수용체에 대해 친화력이 거의 또는 전혀 나타나지 않았다(IC₅₀ > 1,000 nM).

① ECG 변화

QTc 간격에 대한 이 약의 영향은 무작위배정, 이중맹검, 다중용량, 평행 QT 정밀 평가시험에서 120 mg/일 또는 600 mg/일의 용량을 투여받고 임상시험을 완료한 43명의 조현병 또는 조현정동장에 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약 120 mg/일 및 600 mg/일 투여군에서 투여 2 ~ 4시간 후 개별 보정 방법(individual correction method)을 이용한 베이스라인 조정 QTc 간격(QTcI)의 최대 평균 증가(상단 단측, 95% CI)는 7.5 (11.7) ms 및 4.6 (9.5) ms이었다. 동 임상시험에서 명백한 용량(노출)-반응 관계는 없었다.

조현병 및 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 또는 위약을 투여받은 환자에서 베이스라인 이후 QT 연장이 500 msec를 초과한 경우는 없었다.

2) 약동학적 정보

(1) 성인

이 약의 활성은 주로 모약물(parent drug)에 의하여 나타난다. 이 약의 약동학적 특성은 총 1일 용량 범위 20 ~ 160 mg/일에서 용량비례적이다. 이 약은 투여 시작 7일 이내에 정상상태 농도에 도달한다.

이 약 40 mg 투여 후 평균 소실 반감기(%CV)는 18 (7) 시간이었다.

① 흡수 및 분포

이 약은 흡수되어 약 1 ~ 3시간 내에 최고 혈중 농도에 도달한다. 투여된 용량의 9 ~ 19%가 흡수 되는 것으로 추정된다. 이 약 40 mg을 투여한 후 평균 겉보기 분포 용적(%CV)은 6,173 (17.2) L이었다. 이 약은 혈청 단백질에 강하게 결합한다(~99%).

음식의 영향에 대한 임상시험에서 이 약을 음식과 함께 투여 시 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC는 공복 상태에서 관찰된 수치 대비 약 3배 및 2배 증가하였다. 이 약의 노출은 350 칼로리에서 1,000 칼로리까지의 식사량 증가에 영향을 받지 않았으며, 식사의 지방 함량과 독립적이었다.

이 약의 안전성과 유효성을 확립하는 임상시험에서 환자는 1일 용량을 음식과 함께 복용하도록 하였다.

② 대사 및 소실

이 약은 주로 CYP3A4를 통해 대사된다. 주요 생체 내 변환 경로는 산화적 N-탈알킬화, 노르보르난 고리의 수산화 및 S-산화이다. 이 약은 2개의 활성 대사체 (ID-14283 및 ID-14326)와 2개의 주요 비활성 대사체(ID-20219 및 ID-20220)로 대사된다. 시험관 내 연구에 따르면 이 약은 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP2E1 효소의 기질이 아니다. 이 약은 CYP1A2의 기질이 아니므로 흡연은 이 약의 약동학적 특성에 영향을 미

치지 않을 것으로 예상된다.

수송체 단백질: 시험관 내 연구에서는 이 약이 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP의 기질일 것임을 시사한다. 시험관 내 연구에서 이 약은 임상 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP 수송체 저해 작용이 있을 것으로 예상되지 않는다. 이 약은 임상적으로 유의한 P-gp 억제제가 아니다. 다만 이 약은 BCRP를 억제할 수도 있다.

[¹⁴C]-라벨이 부착된 이 약을 1회 투여한 후 대변에서 약 80% 및 소변에서 9%가 회수되어, 방사선 활성으로 확인한 소변과 대변에서의 총 배설은 약 89%이었다.

이 약 40 mg 투여 후 평균 걸보기 청소율(%CV)은 3,902 (18.0) mL/분이었다.

③ 약물 상호작용

다른 약물이 이 약 노출에 미치는 영향은 그림 1과 같다. PK 집단 분석에 따르면 리튬 300 ~ 2,400 mg/일 또는 발프로산 300 ~ 2,000 mg/일을 이 약과 최대 6주까지 병용 투여 시 이 약 노출에 최소한의 영향이 있었다.

또한 이 약이 다른 약물의 노출에 미치는 영향은 그림 2와 같다. PK 집단 분석에 따르면 리튬 300 ~ 2,400 mg/일 또는 발프로산 300 ~ 2,000 mg/일을 이 약과 병용 투여 시 리튬 및 발프로산 노출에 최소한의 영향이 있었다.

그림 1. 다른 약물이 루라시돈의 약동학적 특성에 미치는 영향

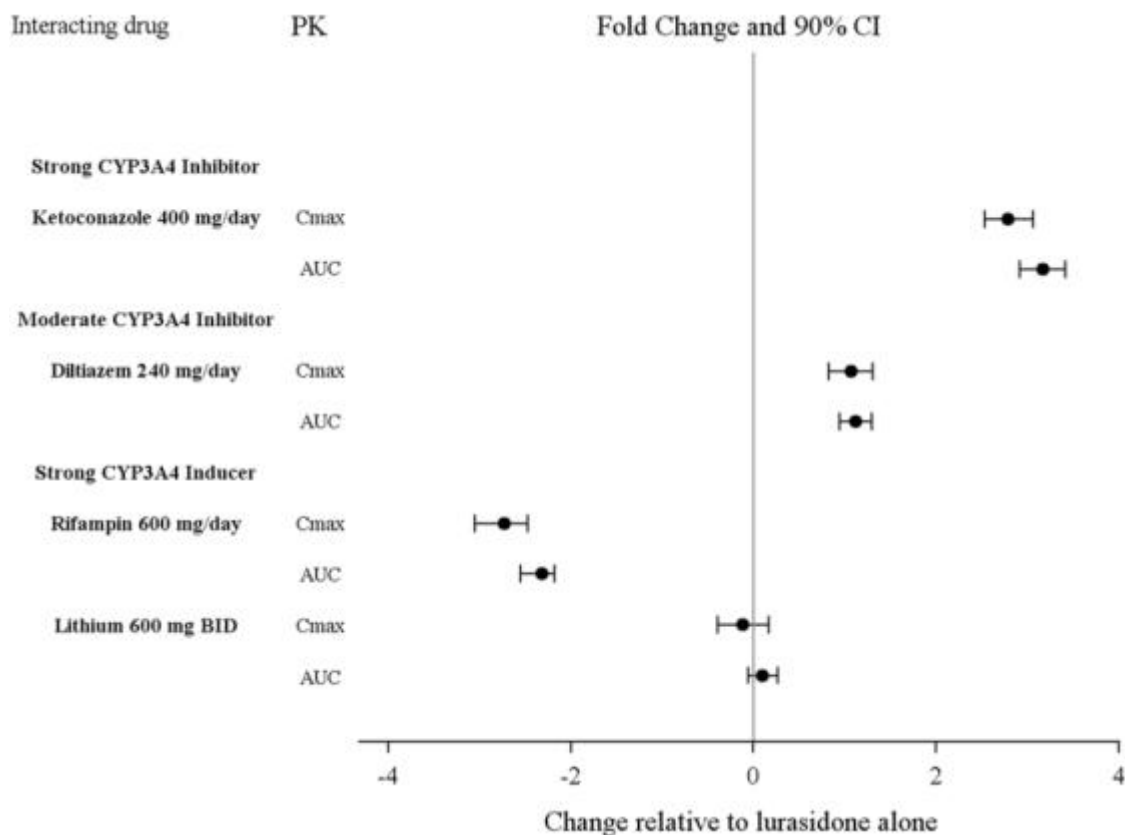
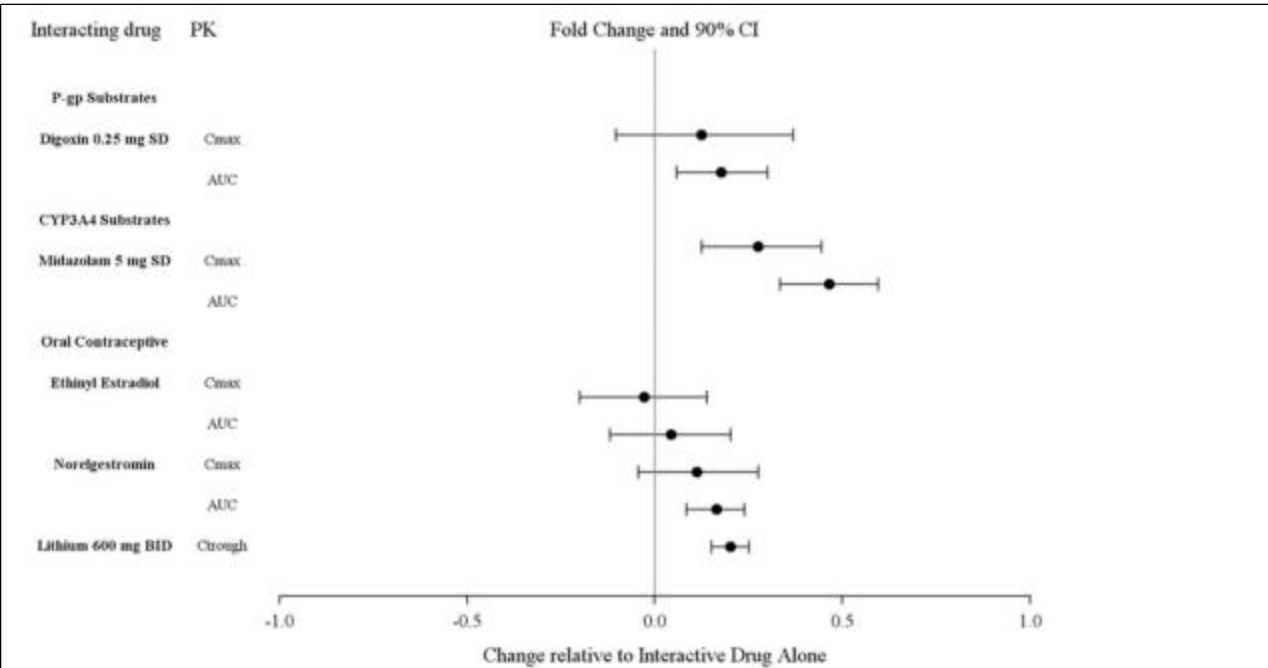
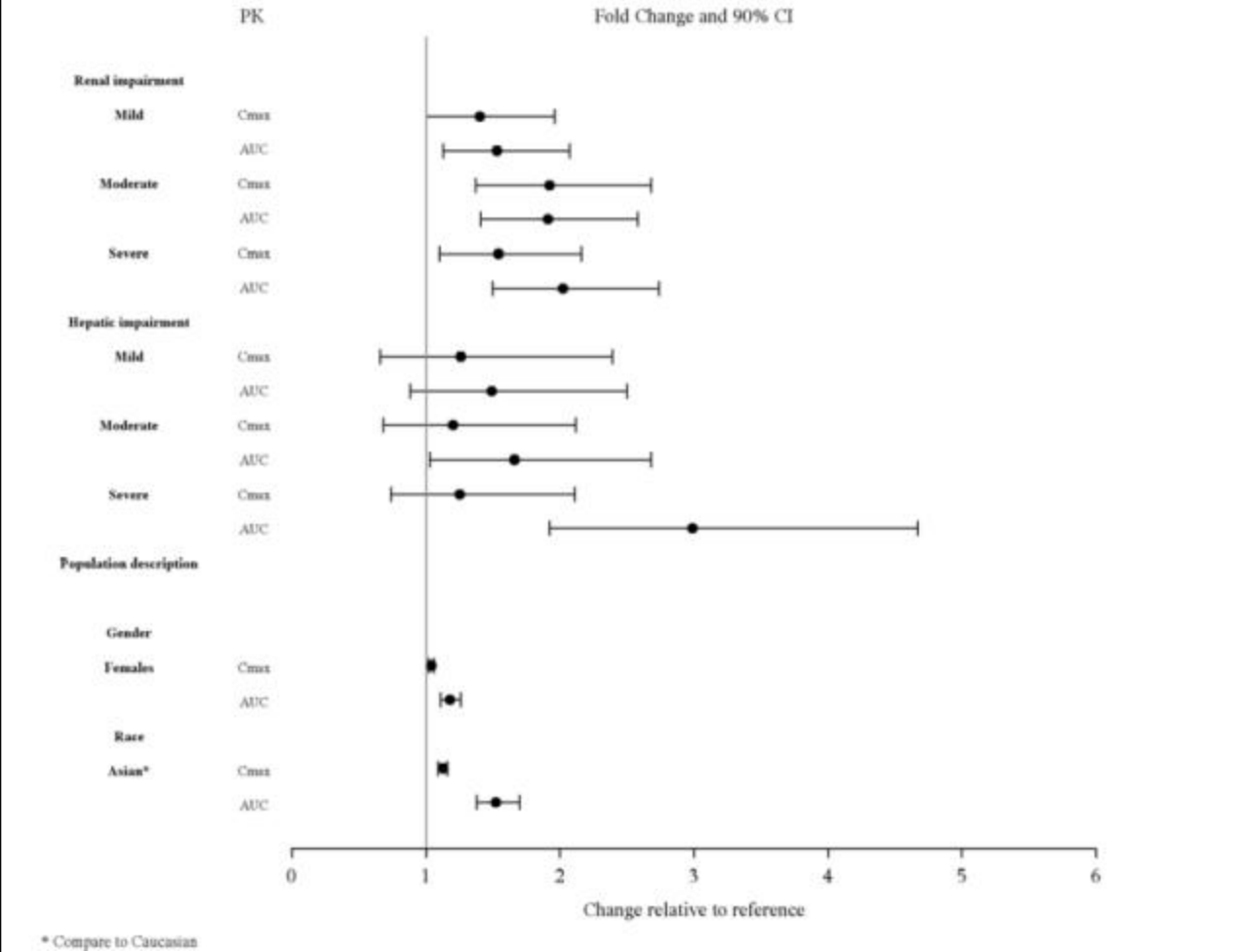


그림 2. 루라시돈이 다른 약물에 미치는 영향



④ 특정 집단에 대한 임상시험 정보
이 약의 약동학적 특성에 내재적 환자 요인이 미치는 영향은 그림 3과 같다.

그림 3. 기타 환자 요인이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 영향



* Compare to Caucasian

(2) 소아

만 10 ~ 17세 소아 및 청소년 환자에서 이 약 노출(정상상태 C_{max} 및 AUC)은 40 ~ 160 mg 용량 범위에서 성인과 비교했을 때 체중에 대한 보정 없이 전반적으로 유사하였다.

3) 임상시험 정보

(1) 조현병

① 성인

조현병의 DSM-IV 진단기준을 충족하는 성인 환자(평균 연령 만 38.4세, 만 18 ~ 72세 범위)에 대한 5건의 단기(6주), 위약대조 임상시험에서 조현병 치료에 대한 이 약의 유효성이 입증되었다. 활성대조군(올란자핀 또는 쿠에티아핀 서방제제)은 분석 민감도를 평가하기 위해 2건의 연구에 포함되었다.

임상시험에서 정신과 징후 및 증상을 평가하기 위해 다음과 같은 여러 도구가 사용되었다.

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)은 조현병에서 약물 치료의 효과를 평가하는 데 사용되는 일반 정신병리학의 다중항목 척도이다. PANSS 총점의 범위는 30 ~ 210점이다.
- Brief Psychiatric Rating Scale derived (BPRSd)는 PANSS에서 파생되었으며, PANSS는 조현병의 더 넓은 범위의 양성, 음성 및 기타 증상을 포함하는 반면 BPRSd는 주로 조현병의 양성 증상에 초점을 맞춘 다중항목 척도이다. BPRSd는 18개 항목으로 구성되며, 각 항목은 1점(없음)에서 7점(중증)까지 평가된다. BPRSd 점수 범위는 18 ~ 126점이다.
- The Clinical Global Impression Severity scale (CGI-S)은 임상가가 평가하는 척도로 대상자의 현재 질병 상태를 1 ~ 7점으로 측정한다.

각 도구에 대한 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 종료 시점에서 총점의 변화량이며, 이 약 투여군 및 활성 대조군에서의 총점의 변화량을 위약군과 비교하였다.

임상시험의 결과는 다음과 같다.

- **임상시험 1:** 두 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일 또는 120 mg/일)이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=145)에서 두 용량의 BPRSd 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다.
- **임상시험 2:** 이 약 80 mg/일의 고정 용량이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=180)에서 이 약에 대한 BPRSd 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다.
- **임상시험 3:** 두 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일 또는 120 mg/일) 및 활성대조군 (올란자핀)이 포함된 6주, 위약대조 및 활성대조 임상시험(n=473)에서 이 약 두 용량 및 활성 대조군의 PANSS 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다.
- **임상시험 4:** 세 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일, 80 mg/일 또는 120 mg/일)이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=489)에서 PANSS 총점 및 CGI-S 점수에 대하여 이 약 80 mg/일 용량에서만 평가 시점에 위약 대비 우월하였다.
- **임상시험 5:** 두 개의 고정 용량(이 약 80 mg/일 또는 160 mg/일) 및 활성대조군(쿠에티아핀 서방제제)이 포함된 6주, 위약대조 및 활성대조 임상시험(n=482)에서 이 약 두 용량 및 활성 대조군의 PANSS 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다.

따라서 이 약 40, 80, 120 및 160 mg/일 용량에서 유효성이 확립되었다(표 34).

표 34. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 1차 유효성 결과 (BPRSd 또는 PANSS 총점)

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons

임 상 시험	투여군	1차 유효성 평가방법: BPRSd		
		평균 베이스라인 점수 (SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량 (SE)	위약군과의 차이 ^a (95% CI)
1	루라시돈 투여군 (40 mg/일)*	54.2 (8.8)	-9.4 (1.6)	-5.6 (-9.8, -1.4)
	루라시돈 투여군 (120 mg/일)*	52.7 (7.6)	-11.0 (1.6)	-6.7 (-11.0, -2.5)
	위약군	54.7 (8.1)	-3.8 (1.6)	-
2	루라시돈 투여군 (80 mg/일)*	55.1 (6.0)	-8.9 (1.3)	-4.7 (-8.3, -1.1)

	위약군	56.1 (6.8)	-4.2 (1.4)	-
1차 유효성 평가방법: PANSS				
3	루라시돈 투여군 (40 mg/일)*	96.6 (10.7)	-25.7 (2.0)	-9.7 (-15.3, -4.1)
	루라시돈 투여군 (120 mg/일)*	97.9 (11.3)	-23.6 (2.1)	-7.5 (-13.4, -1.7)
	올란자핀 투여군 (15 mg/일)*b	96.3 (12.2)	-28.7 (1.9)	-12.6 (-18.2, -7.9)
	위약군	95.8 (10.8)	-16.0 (2.1)	-
4	루라시돈 투여군 (40 mg/일)	96.5 (11.5)	-19.2 (1.7)	-2.1 (-7.0, 2.8)
	루라시돈 투여군 (80 mg/일)*	96.0 (10.8)	-23.4 (1.8)	-6.4 (-11.3, -1.5)
	루라시돈 투여군 (120 mg/일)	96.0 (9.7)	-20.5 (1.8)	-3.5 (-8.4, 1.4)
	위약군	96.8 (11.1)	-17.0 (1.8)	-
5	루라시돈 투여군 (80 mg/일)*	97.7 (9.7)	-22.2 (1.8)	-11.9 (-16.9, -6.9)
	루라시돈 투여군 (160 mg/일)*	97.5 (11.8)	-26.5 (1.8)	-16.2 (-21.2, -11.2)
	쿠에티아핀 서방제 투여군 (600 mg/일)*b	97.7 (10.2)	-27.8 (1.8)	-17.5 (-22.5, -12.4)
	위약군	96.6 (10.2)	-10.3 (1.8)	-

*베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)

b민감도 분석을 위하여 포함되었다.

*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

연령(만 65세의 환자는 거의 없었다.), 성별 및 인종에 대한 하위 그룹 분석에서 차이가 있는 반응의 명확한 증거는 나타나지 않았다.

② 청소년(만 13 ~ 17세)

조현병에 대한 DSM-IV 기준을 충족하는 만 13 ~ 17세 청소년 환자에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=326)에서 이 약의 유효성이 확립되었다. 환자는 두 개의 고정용량(이 약 40 mg/일 또는 80 mg/일) 또는 위약 중 하나에 무작위 배정되었다.

정신과 징후 및 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 PANSS이었다. 2차 평가 도구는 CGI-S를 사용하였다.

두 개의 용량 투여군의 PANSS 및 CGI-S 점수 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 평균적으로 80 mg/일 용량은 40 mg/일 용량과 비교하여 추가적인 이점을 제공하지 않았다.

임상시험의 1차 유효성 결과는 표 35와 같다.

표 35. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (PANSS 총점)

투여군	1차 유효성 평가방법: PANSS		
	평균 베이스라인 점수 (SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량 (SE)	위약군과의 차이 ^a (95% CI)
루라시돈 투여군 (40 mg/일)*	94.5 (10.97)	-18.6 (1.59)	-8.0 (-12.4, -3.7)
루라시돈 투여군 (80 mg/일)*	94.0 (11.12)	-18.3 (1.60)	-7.7 (-12.1, -3.4)
위약군	92.8 (11.08)	-10.5 (1.59)	

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons

^a베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)

*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

③ 국내 임상시험(가교시험)

급성 정신병적 증상을 갖는 한국인 성인 조현병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 제3상 임상시험을 수행하였다. 총 210명의 환자가 이 약 160 mg/일 투여군(n=105) 또는 활성 대조약 쿼티아핀 XR 600 mg/일 투여군(n=105)에 무작위 배정되었다.

1차 유효성 평가변수인 'PANSS 총점 변화량'에 대하여 이 약은 활성 대조약 대비 비열등성을 입증하였다. 또한 한국인에서 이 약의 효과는 임상시험 5에서 외국인에서 확인된 효과와 유사하였다.

표 36. 성인 조현병 환자 대상 국내 임상시험에서 1차 유효성 평가 결과(PANSS 총점, PP 군)

투여군	1차 유효성 평가방법: PANSS		
	평균 베이스라인 점수 (SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량 (SE)	활성 대조군과의 차이 ^a (95% CI)
루라시돈 투여군 (160 mg/일) (n=74)	100.28 (14.74)	-26.42 (2.02)	-0.91 (-6.35, 4.53)
쿼티아핀 XR 투여군 (600 mg/일) (n=71)	100.72 (16.70)	-27.33 (2.01)	

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval

^a베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이 (활성 대조군 변화량 - 루라시돈 투여군 변화량)

(2) 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화

① 성인

가. 단독요법

DSM-IV-TR 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 성인 환자(평균 연령 만 41.5세, 만 18 ~ 74세 범위)에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=485)에서 이 약의 단독요법에 대한 유효성이 확립되었다. 환자는 두 개의 가변용량(이 약 20 ~ 60 mg/일 또는 80 ~ 120 mg/일) 또는 위약 중 하나에 무작위 배정되었다.

동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS)이며, 이 도구는 10개 항목으로 구성된 임상의로 인해 평가되는 총점의 범위가 0(우울 특징 없음)에서 60(최대 점수)까지인 평가 척도이다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 MADRS 점수 변화량이었다. 주요 2차 평가 도구는 시험대상자의 현재 질병 상태를 측정하는 임상의로 인해 평가되는 평가 척도인 Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale(CGI-BP-S)이었으며, 이 도구는 7점 척도이며 점수가 높을수록 질병의 중증도가 높은 것과 관련이 있다.

두 개의 용량 투여군의 MADRS 및 CGI-BP-S 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 임상시험의 1차 유효성 결과는 표 35와 같다. 고용량 범위(80 ~ 120 mg/일)은 저용량 범위(20 ~ 60 mg/일)와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다.

나. 리튬 또는 발프로산 보조요법

DSM-IV-TR 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 성인 환자(평균 연령 만 41.7세, 만 18 ~ 72세 범위)에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=340)에서 이 약의 리튬 또는 발프로산 보조요법에 대한 유효성이 확립되었다. 리튬 또는 발프로산 치료 후에 증상이 지속된 환자에 대하여 이 약 가변용량 20 ~ 120 mg/일 또는 위약에 무작위 배정하였다.

동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 MADRS이었다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 MADRS 점수 변화량이었다. 주요 2차 평가 도구는 CGI-BP-S이었다.

이 약의 리튬 또는 발프로산의 보조요법에 대한 MADRS 및 CGI-BP-S 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다(표 37).

표 37. 성인 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화를 가진 환자에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (MADRS Scores)

임상 시험	투여군	1차 유효성 평가방법: MADRS		
		평균 베이스라인 점수 (SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량 (SE)	위약군과의 차이 ^a (95% CI)
단독요법 임상 시험	루라시돈 투여군 (20-60 mg/일)*	30.3 (5.0)	-15.4 (0.8)	-4.6 (-6.9, -2.3)
	루라시돈 투여군 (80-120 mg/일)*	30.6 (4.9)	-15.4 (0.8)	-4.6 (-6.9, -2.3)
	위약군	30.5 (5.0)	-10.7 (0.8)	-
보조요법 임상 시험	루라시돈 투여군(20-120 mg/일)* + 리튬 또는 발프로산	30.6 (5.3)	-17.1 (0.9)	-3.6 (-6.0, -1.1)
	위약군 + 리튬 또는 발프로산	30.8 (4.8)	-13.5 (0.9)	-

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons

^a베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)

*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

② 소아 환자(만 10 ~ 17세)

DSM-5 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 만 10 ~ 17세 소아 환자에 대한 6주, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=343)에서 이 약의 유효성이 확인되었다. 환자는 이 약 가변용량 20 ~ 80 mg/일 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험 종료 시점에서 대부분의 환자는(67%) 20 mg/일 또는 40 mg/일 용량을 투여받았다.

동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) 총점이었다. CDRS-R은 임상상에 의해 평가되는 평가 척도로 17개 항목으로 구성되며, 총점 범위는 17점 ~ 113점이다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 CDRS-R 점수 변화량이었다. 2차 평가변수는 CGI-BP-S depression 점수의 베이스라인 대비 변화량이었다.

이 약의 CDRS-R 총점 및 CGI-BP-S depression 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 1차 유효성 결과는 표 38과 같다.

표 38. 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화를 가진 소아 환자(만 10 ~ 17세)에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (CDRS-R 총점)

투여군	1차 유효성 평가방법: CDRS-R		
	평균 베이스라인 점수 (SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량 (SE)	위약군과의 차이 ^a (95% CI)
루라시돈 투여군 (20-80 mg/일)*	59.2 (8.24)	-21.0 (1.06)	-5.7 (-8.4, -3.0)
위약군	58.6 (8.26)	-15.3 (1.08)	

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons

^a베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)

*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약 30, 100, 300 또는 650 mg/kg/일 용량을 경구 투여한 암컷 마우스에서 이 약은 악성 유선 종양 및 뇌하수체 선종의 발생률을 증가시켰다. 최저 용량에서 혈장 수치(AUC)은 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람과 대략적으로 동일하게 나타났다. 수컷 마우스에서 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람에서의 AUC의 14배의 AUC를 나타내는 시험 최대 용량까지 종양의 증가는 관찰되지 않았다.

이 약 12 mg/kg/일 및 36 mg/kg/일 용량을 경구 투여한 암컷 랫드에서 이 약은 유선암의 발생률을 증가시켰다. 최저 용량인 3 mg/kg/일 용량은 최대임상권장용량을 투여받는 사람의 AUC의 0.4배 AUC를 나타내는 무영향 용량이었다. 수컷 랫드에서 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람에서의 AUC의 6배의 AUC를 나타내는 시험 최대 용량까지 종양의 증가는 관찰되지 않았다. 설치류에서 항정신병 약물의 만성 투여 후 유선 및 뇌하수체에서 증식성 및/또는 종양성 변화가 관찰되었으며, 이는 프로락틴 매개성으로 간주된다[5. 일반적 주의 7) 고프로락틴 혈증' 참조].

(2) 변이원성

이 약은 *in vitro* 및 *in vivo test battery*에서 실험했을 때 돌연변이나 염색체 이상을 일으키지 않았다. Ames 시험, Chiness hamster lung cell(CHL) 세포 및 *in vivo* 마우스 골수 소핵 검사에서 이 약을 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량(160 mg/일)의 61배 용량에 해당하는 용량인 2000 mg/kg까지 투여 시 결과는 모두 음성이었다.

(3) 수태능 장애

랫드에서 이 약 1.5, 15 및 150 mg/kg/일을 짝짓기 전 연속 15일, 짝짓기 기간 및 임신 7일차까지 경구 투여하였을 때, 발정 주기의 불규칙성이 관찰되었다. 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량(160 mg/일)의 0.006배에 해당하는 최저 용량(0.1 mg/kg)에서 수태능에 대한 영향은 없었다. 수태능은 최고 용량에서만 감소하였으며, 약물 투여 중지 14일 후에 가역적이었다. 수태능 감소에 대한 무영향 용량은 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량에 해당하는 용량과 대략적으로 동일하였다.

수컷 랫드에서 이 약을 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량의 9배까지 해당하는 용량을 짝짓기 전 연속 64일 및 짝짓기 기간동안 경구투여했을 때 수태능에 대한 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관

(20mg, 40mg, 80mg, 120mg) 제조일로부터 36개월, (60mg) 제조일로부터 24개월

○ 제조원

(20mg, 40mg, 80mg, 120mg)

구분	제조원	제조국	소재지
소분포장 (소분제조사)	부광약품(주)	대한민국	경기도 안산시 단원구 능안로 47
소분제조 (제조사)	Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe Factory	일본	1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, Japan

(60mg)

구분	제조원	제조국	소재지
소분포장 (소분제조사)	부광약품(주)	대한민국	경기도 안산시 단원구 능안로 47
소분제조 (제조사)	Sumitomo Pharma Co., Ltd. Suzuka Plant	일본	1450 Yasuzuka-cho, Suzuka, Mie 513-0818, Japan

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호 : 루라시돈염산염(수21-23-ND)
 - 제조소 명칭 및 소재지 [REDACTED] / Unit-IX, Plot No.1, Hetero Infrastructure Limited-SEZ, N.Narasapuram (Village), Nakkapalli Mandal, Anakapalli District-531081, Andhra Pradesh, 인도

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사(6년) 대상
 - 재심사기간 : 2023.11.23. ~ 2029.11.22.(6년)
 - 재심사신청기간: 2029.11.23. ~ 2030.2.22(3개월 이내)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 의약품등의 사전검토(접수번호: 20160178337, 접수일: 2016.07.19.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.10.31				2022.11.14
보완요청 일자	2023.01.25	2023.01.19	2023.01.20	2023.04.17	2023.01.25
보완접수 일자	2023.07.04			2023.11.08.	2023.07.04
최종처리 일자	2023.11.22	2023.08.30	2023.08.29	2023.11.08	2023.08.28

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자 료 번 호 ^{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)
신약																																	
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유		* 접수일자 기준 종전 규정 적용하여 제28조제2항에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 면제 (개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)																															

○ 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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 루라시돈염산염을 주성분으로 하는 신약으로 비정형 항정신병약물(benzisothiazol 유도체) 계열임. 신청 효능·효과는 ‘만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병’과 ‘만 10세이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화’로 작용기전은 중추 도파민 D₂ 및 세로토닌 Type2(5HT_{2A}) 수용체 길항작용 관련으로 추정함.
- 국내 신약에 해당하나 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등 전세계적으로 장기간 사용 경험과 충분한 노출이 있는 제 품에 해당함. 미국에서는 성인 조현병으로 최초 허가(2010.10.28.)되어 판매중인 약물이며, 최초 허가후 용량 확대(최대용량 160mg/일), 연령 확대(청소년 조현병), 적응증 확대(제1형 양극성 장애 관련 우울삽화), 연령 확대(소아 및 청소년 제1형 양극성 장애 관련 우울삽화)등으로 적응증, 연령, 용량 범위를 변경함. 신청 품목은 미국 FDA에 최초허가 및 변경허가 신청 시 제출되었던 CTD를 바탕으로 허가 신청함.
- 임상시험에 관한 자료로서 임상약리시험자료 다수와 안전성·유효성 평가 다국가 임상시험자료가 제출되어 검토됨(1상 32건, 2상 9건, 3상 13건, 공개연장 3건 등). 가교자료로서 국내에서 치료적 확증 임상시험(BK-LuD-301)이 수행됨. 핵심임상시험으로는 성인 조현병 D1050229, D1050231, D1050233, 청소년 조현병 D1050301, 성인 양극성 우울증 D1050236, D1050235, 소아 양극성 우울증 D1050326 해당함. 독성 및 약리작용에 관한 자료는 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조제2항에 따라 면제 신청하였고, 사용상의 주의사항에 기재된 정보와 관련하여 보고서 및 자료가 제출되어 검토됨(m2.4, m2.6, m4). 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) [별표1] I. 신약 제출범위에 따라 자료가 적절히 제출되었음.
- 국내 가교 3상 임상시험(BK-LuD-301)에서 한국인에 대한 유효성과 안전성을 확인함. 루라시돈 임상시험에서 보고되지 않았던 새로운 종류의 이상반응은 확인되지 않았으며 중증도, 회복여부 등을 고려할 때 한국인에서의 내약성은 양호하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 117 정신신경용제
- 약리작용 기전: 비정형 항정신병약물(benzisothiazol 유도체), 작용기전이 명확하지 않으나, 조현병과 양극성 우울증에 대한 효과는 중추 도파민 D₂ 및 세로토닌 Type2(5HT_{2A}) 수용체 길항작용 관련으로 추정
- 당해 의약품의 간단한 특징점: 루라시돈은 기존의 조현병 치료에서 사용되는 페노티아진계, 부티로페논계, 벤즈아미드계와는 다른 독특한 구조로서, 도파민 D₂ 수용체와 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대해서는 다른 비정형 항정신병약물과 유사한 결합 친화력을 보이지만, 세로토닌 5-HT₇, 5-HT_{1A} 수용체에 대해서는 높은 친화력을 나타냄. 루라시돈은 노르아드레날린 α₁과는 친화력이 낮으며, 히스타민 H₁, 아세틸콜린 M₁ 수용체와는 친화력이 없어, 체중 증가, 진정 작용, 인지 기능 손상등의 이상반응을 최소화할 수 있을 것으로 기대됨.

1.2. 기원 및 개발경위

- 루라시돈염산염은 조현병 치료를 위한 후보물질로 Sumitomo Pharma. Co., Ltd.사에서 합성한 새로운 화합물임.
- 2010.10.28. 미국에서 최초 승인되어 판매되고 있음. 영국, EU, 캐나다, 중국, 일본 등 전세계적으로 허가되어 사용중인 약물임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조현병
 - 조현병은 급성으로 발현되는 정신병적 증상과 만성적으로 잔존하는 증상을 특징으로 하는 만성 정신질환임. 전형적인 조현병 환자들은 장기적으로 상당한 정신사회학적 손상을 가지고 있음. 조현병은 다양한 종류(heterogeneous)로 나타나며, 임상적 발현(clinical presentation), 치료에 대한 반응(treatment response), 질병의 단계(course of illness)에 있어서도 매우 다양함. 신경촬영 및 신경병리학의 연구에서는 조현병의 병태생리를 대뇌 변연계에 기인한 것으로 보고(Pearlson, 2000)하였으며, 몇몇 신경전달물질계도 조현병의 병태생리 상의 원인이 되며, 도파민의 불균형과 세로토닌계가 가장 관련이 있는 것으로 보고되어 있음(Muller-Spahn, 1996). 조현병의 유병률은 산업화된 사회에서 전체 인구의 약 0.7 - 1% 정도임(Schultz, 1999; Buckley, 1998; Kessler, 1994). 한국에서는 약 11 만 4 천여명 정도가 조현병을 앓고 있으며, 전체 인구의 약 0.2 - 0.3% 정도를 차지하고 있음(Statistics Korea, 2017).
- 치료법
 - 조현병의 치료에는 항정신병약물이 사용되며, 전세계적으로 1세대 정형, 2세대 비정형 항정신병약물을 포함하여 50개 이상의 약물이 존재함. 1세대 정형 항정신병약물로는 클로르프로마진(chlorpromazine)과 할로페리돌(haloperidol)이 대표적이며, 비정형 항정신병약물의 도입 전까지 할로페리돌(haloperidol)이 가장 많이 사용된 약제에 해당함. 2세대 비정형 항정신병약물로는 클로자핀(Clozapine), 올란자핀(olanzapine), 쿠에티아핀(Quetiapine), 리스페리돈(Risperidone), 지프라시돈(Ziprasidone) 등이 있음. 조현병에 사용 가능한 치료법은 급, 만성 증상의 완화에 부분적으로 작용하며, 대규모 연구에 따르면 70 - 80%의 외래환자들이 치료 효과 부족 또는 부작용 때문에 치료를 중단하는 것으로 알려짐(Lieberman, 2005).
 - 국내 조현병 약물치료 지침(한국형 조현병 약물치료 지침서, 대한정신약물학회/대한조현병학회, 2019) 1단계 치료로 비정형 항정신병약물(단독) 사용 권고됨, 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀, 아미설프라이드, 쿠에티아핀, 지프라시돈, 팔리페리돈, 블로난세린, 조테핀 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 항정신병약물의 신경이완제약성증후군, 지연 운동 이상증 등의 추체외로 증후군, 비정형 항정신병 약물의 고혈당증 및 당뇨병, 도파민 D2 수용체 길항작용에 의한 고프로락틴 혈증 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

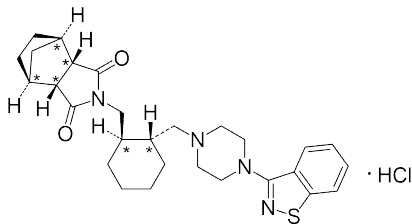
- 임상시험계획승인 (국내가고시험, 임상승인번호: 31398, 최초 승인 접수번호(승인일): 20170100264(2017.08.01.))
- 의약품등의 사전검토(접수번호: 20160178337, 접수일: 2016.07.19.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 루라시돈염산염(Lurasidone Hydrochloride)
- 일반명: (1R,2S,6R,7S)-4-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-benzothiazol-3-yl) piperazin-1-yl] methyl] cyclohexyl] methyl]-4 azatridecanoic acid hydrochloride
- 분자식: $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ (529.14 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			

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (☐ pH	☐ 비중	☐ 기타)
순도시험 (	■ 유연물질	☐ 기타)	☐ 건조감량/수분	
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 함량시험	☐ 표준품/시약·시액	
제제시험				
■ 봉해/용출시험	■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험		
☐ 금속성이물시험	☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험			
☐ 무균시험	☐ 미생물한도시험	☐ 불용성미립자시험	☐ 불용성이물시험	
☐ 알코올수시험	☐ 엔도독신/발열성물질시험	☐ 점착력시험	☐ 형상시험	☐ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	■	■	적합
가속시험	■		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월(20mg, 40mg, 80mg, 120mg) 제조일로부터 24개월(60mg)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- (20mg, 40mg, 80mg, 120mg) 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 가속시험 6개월 및 장기보존 시험 ■ 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월)은 타당함
- (60mg) 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라가속시험 6개월 및 장기보존시험 12개월 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 접수일자 기준 종전 허가규정 제28조제2항에 따른 면제

(종전 허가규정 제28조제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)

5. 약리작용에 관한 자료

- 접수일자 기준 종전 허가규정 제28조제2항에 따른 면제

(종전 허가규정 제28조제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 제출자료 목록 및 공증

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 55건 (1상 32건, 2상 9건, 3상 12건, 공개연장 2건), 집단약동학 보고서 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험으로는 성인 조현병 D1050229, D1050231, D1050233, 청소년 조현병 D1050301, 성인 양극성 우울증 D1050236, D1050235, 소아 양극성 우울증 D1050326 시험임

6.3. 생물약제학시험

- 국내 허가 신청된 5가지 함량이 제제학적으로 동등한 수준임을 확인할 수 있는 자료 제출됨

6.4. 임상약리시험

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

- 건강한 사람에서 약동학 및 내약성 평가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[D1050001] 건강한 남성 시험대상자의 SM-13496에 대한 복용량 증가 단회 경구 투여에서의 안전성과 내약성, 및 약동학적 특성을 확인하기 위한 임상 1상, 이중 맹검, 위약대조 임상시험								
1상	D1050001	루라시돈 SAD 투여시 안전성, 내약성, PK 확인	이 중 맹검, 위약대조, 교차시험	건강한 백인 남성, 22명 등 록 / 21명 완료	시험 단회 약:SM-13496정제 (10mg) GroupA:3주기 참여(10, 40, 100mg) GroupB: 2주기 참여(20, 80mg)		<약동학> -SM-13496과 그 대사물 농도 (혈액 및 소변) <안전성> -이상반응, 활력징후, 12-lead ECG, 실험실 평가, 혈청 프로락틴, 신체검사, 신경학적 검사 등	<약동학> -루라시돈 20-100mg에서 평균 Cmax 및 AUC ₀₋₄₈ 가 용량 비례적으로 증가(10mg용량에서는 약동학 지표 측정 안함) -활성대사체 ID-14283, ID-14326의 평균 Cmax 및 AUC도 루라시돈과 유사하게 용량에 따라 증가 <안전성> -모든 용량에서 용량 의존적인 혈청 프로락틴 증가 발견 -100mg 단회 투여에서 주관적인 안전부절 관찰됨, 최대 내약 용량은 80mg
[D1050002] 건강한 백인 남성 시험대상자에서의 SM-13496의 임상 1상, 이중 맹검, 위약 대조, 다중 경구 투여, 안전성, 내약성, 약동학적 연구								
1상	D1050002	루라시돈 다회투여 시 안전성, 내	이 중 맹검, 위약	건강한 백인 남성,	시험 약:SM-13496정	6일	<약동학> -SM-13496과 그	<약동학> -40mg bid는 정상상태

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		약성, PK 확인	대조	19명 등 록 / 12명 완료	제 (10mg) GroupA: 6일간 40mg bid(3일차 -8일차), 1일차, 9일차 40mg qd GroupB: 6일간 80mg qd(3일차 -8일차), 1일차, 9일차 80mg qd		대사물 농도 (혈 액 및 소변) <안전성> -이상반응, 활력징 후, 12-lead ECG, QTc 평가, 실험실 평가, 혈청 프로락틴, 신체검 사, 신경학적 검 사, 안과검사 등	가 제6일까지 달성됨. 80mg qd 요법 받은 6 명 중 4명은 시험 중단 하였고 1명만이 완료하 여 정상상태 결정되지 않았음. -40mg bid 요법에서 9 일 후 루라시돈 경미한 축적(약1.4배) 관찰됨. -40mg bid 요법에서 총 소변 배설율은 루라시 돈 0.16%, 활성대사체 ID-14283, ID-14326에 서 모두 1% 미만 <안전성> -80mg qd보다 40mg bid 용법에서 이상반응 이 적게 나타남. -일시적인 혈청 프로락 틴 증가가 두 용법용량 모두에서 나타남
[D1050184] 건강한 남성 시험대상자의 식후 단회 경구 투여를 통해 [^{14}C]-Sm-13496의 흡수, 대사, 배설을 조사하기 위한 임상 1상 시험								
1상	D1050 184	[carbonyl ^{14}C]- 루라시돈을 사용 하여 루라시돈과 대사체의 식후 단 회 투여 시 PK, 배설율, 안전성 평가	공개, 비 무작위시 험	건강한 남 성 5명 등 록/5명 완 료	40mg 단회 [^{14}C]-Sm-1349 6(150 μCi [5.55 MBq])을 경구 단 회 식후 현탁액 형태로 복용	단회	<약동학> -총 방사능 유래 SM-13496 및 대 사체 농도(혈청), 총 방사능 유래 SM-13496 농도 (소변 및 대변) <안전성> -이상반응, 활력징 후, 12-lead ECG, 실험실 평 가 등	-평균 AUC[AUC ₍₀₋₁₂₎] 에 기반했을 때 루라시 돈은 총 방사능의 10.7%를 차지했으며, 나머지 방사능은 대사 체의 것이었음. 96시간 후, 57%의 방사능이 소실되었고, 79%는 216시간 후 소실됨. 방 사능의 총 배설은 약 86%였으며, 67.2%는 대변에서, 19.1%는 소 변에서 회수됨
[D1050262] 건강한 남성 시험대상자에서 [Isothiazolyl-3- ^{14}C]-루라시돈 단회 식후 경구투여를 통해 흡수, 대사, 분비를 조사하기 위한 임상 1상 시험								
1상	D1050 262	[isothiazolyl-3- ^{14}C]-루라시돈 40mg을 사용하 여 루라시돈과 대 사체의 식후 단회 투여 시 PK, 안 전성, 흡수, 대사, 배설, 회수율 평	공개, 비 무작위시 험	건강한 남 성 6명 등 록/5명 완 료	[isothiazolyl-3- ^{14}C]-40mg (150 μCi [5.55 MBq])을 경구 단 회 식후 현탁액 형태로 복용	단회	<약동학> -총 방사능 유래 루라시돈 및 대사 체 농도(혈청, 소 변 및 대변) <안전성> -이상반응, 활력징 후, 12-lead	-0시간부터 투여 간격까 지 평균 AUC[AUC _(0- 6)]에 기반했을 때 루라 시돈은 총 방사능의 12%에 해당했으며, 나 머지 방사능은 대사체 였음. 투여 72시간 후, 84%의 방사능이 소실

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		가					ECG, 실험실 평가, 신체검사 등	되었고, 89%는 216시간 후 소실되었음. 방사능의 총 배설은 약 89%였으며, 80.1%는 대변에서, 9.2%는 소변에서 회수됨. RBC와 관련된 방사능은 약 12%였으며 시간 독립적으로, 이는 총 방사능이 대부분 혈구가 아니라 혈청과 관련되어 있다는 것을 의미함
[S01P13] SM-13496의 임상 약리시험 - 반복 투여 연구								
1상	S01P13	루라시돈 반복 투여시 안전성, PK, 심리적 기능에 대한 영향 평가	무작위, 위약 대조, 단일 맹검	건강한 성인 남성 11명 등 록, 10명 완료	루라시돈 10mg bid, 반복 경구 투여	7일	<약동학> -루라시돈과 그 대사물(ID-14283, ID-14326, ID-11614) 농도, Cmax, Tmax, Cmin, AUC, t1/2, 소변 배설률 <안전성> -이상반응, 심리 기능 검사 (Uchida-Kraepelin 검사에서 평균 작업량, 탭핑 (tapping) 검사에서 탭 수, 반응 시간, 플리커 검사 (Flicker test), 12-lead ECG, 실험실 검사, EEG, fundus examination, slit light microscopy, 활력 징후, 체중, 신체 검사 등	<약동학> -SM-13496 집단 7명의 완료된 시험대상자에서 최초 및 최종 투여 후 혈청 약동학을 비교결과, Tmax의 평균값은 두 투여 모두에 대해 1.4시간이었고, Cmax의 평균값은 각각 23.52 ng/mL와 28.09ng/mL이었으며, 평균 증가율은 1.26이었음. -반복 투여 후 SM-13496 또는 대사물의 축적, 약동학적 지표의 뚜렷한 변화는 발견되지 않았음 -소변 약동학 관련하여, 7개의 완료된 사례에서 총 소변 배설률(총 투여용량 대비 7일간 소변으로 배설된 총량)은 매우 낮았음 (SM-13496 0.14%, ID-14283 0.43%, ID-14326 0.05%, ID-11614 0.26%). 투여 1일차 및 6일차 하루 용량당 평균 배설률은 SM-13496 또는 배설물에서 뚜렷한 변화 없었음
[SM-071019] SM-13496의 임상 약리시험 - 상승 단회 용량 임상시험								
1상	SM-071019	루라시돈의 안전성, PK, 임상약리학적 특성 평가	위약 대조, 단일 맹검	건강한 성인 남성 자원자	루라시돈 0.1-30mg, 단회 경구 투여	1-3 용량 단계의 각 1일	<안전성> -이상반응, 심리 기능 검사	<안전성> -주요 정신 증상은 “졸림”과 “기억이 희미한

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				40명 등록, 38명 완료 (56 cases 등록 / 54 cases 완료)	아침 식후 경구 투여, 연구는 1단계(0.1mg 또는 0.25mg)로 시작하여 7단계(30mg)로 끝나며 각 단계에서 다음 단계로 진행할 때마다 시험대상자 안전성 확인		(Uchida-Kraepelin 검사에서 작업 량, 탭핑(tapping) 검사에서 탭 수 변화, 실험실 검 사, 활력징후, ECG(12-lead holter), EEG, fundus examination, slit light microscopy 등 〈약동학〉 -루라시돈과 주요 대사물의 혈청 또 는 소변 농도	느낌” 이었으며 일시적 이었고 경증으로 치료 없이 회복됨, ECG에서 조기심실수출(PVC) 2 회 연속이 10mg 2명에 서 확인되었으나 치료 가 요구되지 않았음 -0.5mg, 2.5mg, 10mg, 30mg 집단에서 수행된 Uchida-Kraepelin 검 사에서, 평균 작업량의 감소가 10mg, 30mg을 받은 시험대상자에게서 관찰됨. 탭핑 검사는 시 험약이 탭 수의 변화 패턴에 영향을 나타내 지 않았음 〈약동학〉 -혈청 SM-13496 약동 학의 경우 Cmax와 AUC 모두 용량 의존적 으로 증가함. Tmax는 1-4시간. 주요 대사물 ID-14283과 ID-14326의 혈청 약동 학에서는 Cmax의 경우 각각 SM-13496의 약 0.2배, 0.02배, AUC의 경우에는 SM-1349의 약 0.3배, 0.03배였음
[D1001017] 조현병 환자에서의 SM-13496의 임상 약리시험								
1상	D1001017	조현병 환자에서 루라시돈 항정상 태 PK, 안전성 및 유효성	비비교, 가 공개, 가 변용량	조현병 환 자 (ICD-10) 22명 등 록, 16명 완료	루라시돈 20-80mg QD, 식후 경구 반복투 여 최초 20mg/day 투여후 안전성유 효성 고려하여 20mg/day에서 최대 80mg/day 범위에서 조절	8주	〈약동학〉 루라시돈, 대사체 ID-14283, ID- 14326, ID- 11614에 대한 Cmax, Cmin, AUC ₀₋₂₄ , Tmax 〈유효성〉 BPRS 총점, GIR 〈안전성〉 DIEPSS, 이상반응, 실험실 검사, 활력 징후, 체중, 항파킨 슨약물 병용 비율 등	-20,40,60,80mg 투여 이후 혈장 루라시돈은 지수 모델을 이용한 분 석에서 Cmax, AUC ₀₋₂₄ , Cmin 모두 거의 선형으로 증가함. Tmax(평균)는 3.25, 3.40, 2.20, 2.13시간 이었으며 이는 용량과 관계없이 거의 유사하 였음 -대사물 ID-14283의 Cmax와 AUC ₀₋₂₄ 는 각 각 대략 루라시돈의 23~26%, 24~29% 결 과와 일치함 -대사물 ID-14326의 Cmax와 AUC ₀₋₂₄ 는 각 각 대략 루라시돈의

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								2~3%, 2~4% 결과와 일치함 -대사물 ID-11614의 Cmax와 AUC ₀₋₂₄ 는 각각 대략 루라시돈의 3~5%, 4~6% 결과와 일치함
[D1050160] 조현병 환자에서의 SM-13496의 최대 내약 용량 연구								
1상	D1050160	조현병 환자에서 루라시돈 MTD 확인, 내약성, 안전성, PK, 증상 개선, 용량반응 평가	단 일 맹 검, 고정 용량, 순 차적 용 량 증량 연구	조현병 환 자 24명 등 록, 23명 완료	SM-13496 120, 140, 160mg QD, 식후 경구 반복투 여 각 투여군은 8명의 조현병 시험대 상 자 로 SM-13496 120, 140, 160mg 1일 1회 요법으로 1 일차 그리고 4-8 일차(위약은 2와 3일차)에 아침 식 후 경구 투여	6일	최대 내약 용량, 안전성(활력징후, 실험실 평가, 신체검사, 심전도, 이상반응, 추체외로 이상 반응, AIMS, BAS, SAS, BPRS, PANSS, CGI-S, CGI-I), 루라시돈 및 대사체 혈중농도	-160mg에서 내약성에 문제가 없었으므로 MTD 농도에 도달하지 않았음 -평균 Tmax는 단회 및 다회투여 후 1.3-3.6시간의 범위였음. 평균 Cmax 및 AUC(0-∞)는 용량 비례적이었음. 단 회 용량 투여 후 평균 t1/2은 용량 전반에서 유사했음(120, 140 및 160mg에서 각각 31.2, 28.7 및 37.4시간). 연속 5일 반복 용량 투여 시 유의한 약물 축적은 없었음.
[D1050217] 조현병 환자에서 SM-013496(루라시돈)의 최대 내약 용량 연구. (무작위, 이중맹검, 위약 대조)								
1상	D1050217	용량 적정 없는 조현병 환자에서 루라시돈 MTD 확인, 용량 적정 시의 내약성, 안전성 및 루라시돈과 대사체의 PK 평가	무 작 위, 이 중 맹 검, 위약 대조, 단 일 기 관 연구	조현병 환 자 (DSM-IV) 68명 등 록, 50명 완료	루 라 시 돈 160-600mg QD, 식후 경구 반복투 여 <MTD 결정> 순차적으로 계획 된 고정 상승 용량 코호트(1-7)에 투여(코호트당 최소 6명에서 최대 10명의 환자(위약 2명 포함)) <적정 코호트> MTD 결정 후 10명의 환자(위약2, 루라시돈8)로 구성된 적정 코호트는 이중맹검,반복 투여로 MTD에서 최대 80mg까지 적정하여 안전성과 내약성, PK 평가	6-8일	<약동학> 루라시돈, 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID-11614에 대한 표준 약동학 지표 <안전성> 이상반응, 심전도, 신체검사, 실험실 검사, 활력징후, SAS, AIMS, BAS, CGI-S, CGI-I 등	-고정 용량 코호트에서, 제1일 평균 Cmax 및 AUC ₍₀₋₂₄₎ 는 용량 증가에 따라 증가했고 평균 Tmax는 1.8~3.0시간, 평균 t1/2은 3.7~5.1시간의 범위였으며, 제6 일 평균 Cmax 및 AUC ₍₀₋₂₄₎ 는 용량 증가에 따라 증가했고 평균 Tmax는 1.4~4.3시간, 평균 t1/2은 9.1~14.7시간의 범위 -AUC ₍₀₋₂₄₎ 축적 비율은 160 mg~520 mg 용량에서 약 1.2~3.7의 범위. 대사체 ID-14283의 축적 비율 루라시돈과 유사함 -MTD는 조현병 시험대상자에서 400 mg으로 결정된(위장장애, 추체외로 장애, 진정, 졸음, 불안, 안절부절에 기반)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								-600 mg 용량의 제7일 루라시돈 적정 코호트에서, 평균 노출은 520 mg 용량보다 더 높았고 평균 Tmax는 2.2시간이었으며, 평균 t1/2은 16.6시간이었음
[D1050300] 조현병 스펙트럼, 양극성 스펙트럼, 자폐 스펙트럼 장애 또는 기타 정신 장애를 가진 6~17세 시험대상자에서 루라시돈의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상 공개, 다기관, 단일 및 다중 상승 용량 임상시험								
1상	D1050300(보고일 : 2013.10.23.)	소아와 청소년 환자에서 루라시돈의 단일 및 반복 경구 투여의 PK, 안전성 평가, 루라시돈 대사체의 PK 특성 평가	공개, 다기관, SAD/MA D	조현병 스펙트럼, 양극성 스펙트럼, 자폐 스펙트럼 장애 또는 기타 정신 장애가 있는 6~17세의 시험대상자, 105명의 시험대상자(6~9세, 20명; 10~12세, 29명; 13~15세, 31명; 16~17세, 25명) 등 등록되어 안전성 평가에 포함, 90명 완료, 102명의 시험대상자가 PK 평가에 포함	루라시돈 20, 40, 80, 120, 160mg/day 1일 1회 단회 및 반복 경구 투여 4개의 각 연령그룹 (6 ~ 9 세, 10~12세, 13~15세, 16~17세)에 대해 20mg 코호트로 시작, 120mg 및 160mg 코호트: 제외하고 각 용량 코호트에 대해 동등한 용량으로 투여 시작하고 유지 120mg 코호트: 1일차, 80mg; 4~5일차, 80mg; 및 6~10일차, 120mg. 160mg 코호트: 1일차, 80mg; 4~5일차, 80mg; 6 - 7 일 차, 120mg; 및 8~12일차, 160mg (6~9세 그룹은 160mg 진행 안함) 1회 루라시돈을 투여받은 후 2일의 휴약 기간을 거쳐 7일 (20mg~120mg 코호트) 또는 9일 (160mg 코호트)	10~12일	<약동학> 루라시돈, 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID - 1 1 6 1 4 , ID - 2 0 2 1 9 , ID-20220에 대한 표준 약동학 지표 <안전성> 이상반응, 심전도, 신체검사, 실험실 검사, 활력징후, SAS, AIMS, BAS, CGI-S, ABC-I, C-SSRS 등	<약동학> -루라시돈의 tmax 중앙값은 투여량과 무관하며 1일차 투여 2시간 후에 관찰되었고 10일 또는 12일차에는 1시간에서 2시간 사이에 관찰됨. 루라시돈의 평균 t1/2는 유사했으며 루라시돈 단일용량 투여 후 20~80 mg의 용량 범위에 걸쳐 16.2~21.3시간 범위였음. 투여 10일 후 일부 축적 관찰되었으며, 평균 RAUC₀₋₂₄ 및 RCmax는 20~80mg의 용량 범위에서 각각 1.30~1.66 및 1.16~1.40 범위였음 -모든 연령 그룹에 대해 10일 또는 12일차에 루라시돈의 AUC₀₋₂₄는 20~160mg의 용량 범위에 걸쳐 대략 용량 비례적으로 증가하였지만 Cmax는 용량에 비례하여 적게 증가 -1일차에 루라시돈 용량 표준화 Cmax, AUClast 및 AUC0-∞, 10일 또는 12일차에 용량표준화 Cmax 및 AUC0-24는 연령, 체중 또는 체표면적이 증가함에 따라 감소하는 것으로 나타났으나, 용량 조정은 불필요한 것으로 결론지음 <안전성>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					동안 1일 1회 아침식사(최소 350 칼로리) 후 30분 내 투여			-총 2건의 중대한 이상 반응(SAE), 즉 파킨슨 증 및 근육 긴장 이상 증이 보고되었으며 시험약과 관련있음으로 평가됨 -20-80mg 범위에서는 내약성 양호. 성인과 유사한 안전성 프로파일 확인. 120mg 및 160mg은 내약성 문제 확인됨에 따라 최대 80mg에서 내약성이 확인됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 고령자, 간장애, 신장애 시험대상자에서 약동학 평가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[D1050253] 건강한 노인 여성과 남성 시험대상자에서 루라시돈(MK-3796)의 안전성과 내약성, 그리고 약동학적 프로파일을 조사하기 위한 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 단회 투여 임상시험								
1상	D1050253(Merck Study No.031-00)	고령자에서 루라시돈의 안전성, 내약성, PK 평가	이 중 맹검, 무작위, 위약 대조	건강한 노인 자원자 (65-85세), 12명 등록, 12명 완료	루라시돈 20mg, 단회 경구투여	단회	<약동학> 루라시돈과 대사체의 AUC, Cmax, tmax, t1/2 <안전성> 신체검사, 활력징 후, 12-lead ECG, 실험실 검사, 이상 반응 등	-PK는 9명에서 분석되었고 건강한 젊은 시험대상자 과거 자료(D1050250)와 비교됨 -과거 자료 비교에 기반했을 때 루라시돈 20 mg/day 흡수는 고령 시험대상자에서 중간 수준으로 지연됨. 고령 및 젊은 시험대상자에서, 평균 Tmax는 약 3.3시간 및 2.8시간, 평균 Cmax는 22.3 ng/mL 및 23.3 ng/mL, 평균 AUC(0-∞) 값은 120 ng·hr/mL 및 109 ng·hr/mL, 평균 t1/2은 각각 27.8 시간 및 39.7시간 -대사체 ID-14283의 평균 Tmax, Cmax

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								및 AUC 비율은 루라시돈과 유사 -용량조절의 필요성 낮은 것으로 확인
[D1001049] 건강한 고령자 및 건강한 젊은 성인 시험대상자에 대한 SM-13496의 약동학적 프로파일을 조사하기 위한 단일 용량 시험								
1상	D1001049	건강한 고령자 및 젊은 성인에서 루라시돈의 PK, 안전성 평가	공개, 비비교, 평행군 비교 연구	건강한 노인 및 젊은 성인 자원자 (65-79세 또는 20-39세), 20명 등록, 20명 완료 (고령자 12, 젊은 성인 8)	SM-13496 20mg, 단회 경구 투여	단회	<약동학> SM-13496과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λz, MRT 등 <안전성> 이상반응, 12-lead ECG, 실험실 검사, 활력징후, fundus examination, slit light microscopy, flicker test 등	-고령자에서, 평균 Tmax는 약 1.7배 더 길었고 평균 Cmax는 젊은 성인의 69.14% 였음. 고령 시험대상자 더 느린 흡수가 확인되었으나, AUC(0-∞) 값이 유사했기 때문에 흡수된 약물의 양은 유사 -평균 t1/2은 고령자에서 19.9시간이었고 젊은 성인 30시간이었음 -활성 대사체 (ID-14283 및 ID-14326)의 혈청 농도-시간 프로파일은 고령 및 젊은 시험대상자에서 유사했으며 루라시돈에 대한 대사체의 Cmax 및 AUC 비율도 고령 및 젊은 시험대상자에서 유사했음 -전체적으로, 일본인 고령(65~79세) 및 젊은(20~32세) 성인 시험대상자 간 루라시돈 PK 프로파일의 분명한 차이는 확인되지 않았음
[D1050264] 루라시돈 20 mg 경구 투여에서 간 장애의 정도가 약동학 프로파일에 미치는 영향								
1상	D1050264	루라시돈과 그 대사체의 PK, 안전성에 대한 간기능 장애의 영향 평가	공개	간기능 장애 또는 건강한 자원자 21명 등록, 21명 완료 (건강한 대상자 6, 경증 6, 중등도 6, 간기능 장애 대상	루라시돈 20mg 단회 식후 경구 투여 투여군1:경도 간기능 장애 대상자군 (Child-Pugh A) 투여군2:중등도 간기능 장애 대상	단회	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, CL/F, Vz/F, λz <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후,	-간장애 중등도가 증가할수록 루라시돈 및 활성 대사체 ID-14283, ID-14326의 평균 노출 [AUC(0-last), AUC(0-∞)]이 증가하는 것으로 나타남 -AUC(0-last)는 건강한 시험대상자와 비

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				중증 3)	자군(Child-Pugh B) 투여군3:중증 간 기능 장애 대상자 군(Child-Pugh C) 투여군4:건강한 대상자		12-lead ECG, 신체 검사 등	교했을 때 경증 1.5배, 중등도 1.7배, 중증 3배 증가함. 루라시돈의 평균 Cmax는 건강한 자원자와 모든 간장애 중증도에 서 유사했음.
[D1050265] 루라시돈 경구 투여에서 신기능 장애의 정도가 단회 용량 약동학 프로파일에 끼치는 영향								
1상	D1050265	루라시돈과 그 대사체의 PK, 안전성에 대한 신기능 장애의 영향 평가	공개	신기능 장애 또는 건강한 자원자 36명 등록, 36명 완료(건강한 대상자 9, 경증 9, 중등도 9, 중증 9)	루라시돈 40mg 단회 식후 경구 투여 투여군1:경증 신기능 장애(크레아티닌 청소율 50-80ml/min) 투여군2:중등도 신기능 장애(크레아티닌 청소율 ≥ 30 and <50 ml/min) 투여군3:중증 신기능 장애(크레아티닌 청소율 <30 ml/min) 투여군4:건강한 대상자	단회	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λ_z 등 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신체 검사 등	-건강한 일지 대조 시험대상자와 비교했을 때, 평균 루라시돈 Cmax 및 AUC(0-last)는 경증 신장애 시험대상자에서 최대 1.5배, 그리고 중증도 내지 중증 신장애 시험대상자에서 최대 1.9배 증가 -루라시돈 및 활성 대사체 ID-14283의 평균 단백질 결합 비율은 약 99.5%였으며, 건강한 시험대상자 및 신장애군에서 모두 유사했음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 시험, 음식에 대한 영향 시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[D1050183] 건강한 남성 시험대상자에서의 케토코나졸이 SM-13496의 약동학에 끼치는 영향에 대한 공개, 단일 배열 교차 실험적 연구								
1상	D1050183	SM-13496 PK와 안전성에 대한 케토코나졸 반복투여의 효과 평가	공개, 단일 순서군, 교차	건강한 성인 남성 10명 등록, 9명 완료	SM-13496 10mg 단회 식후 경구 투여 케토코나졸 400mg 1일 1회 반복 경구 투여 SM-13496 복용(1일차) 후 순차적으로 케토코나졸(7-10일차)→SM-13496+케토	시험약 2일	<약동학> SM-13496과 대사체의 AUC, Cmax, Cmin, tmax, t1/2, λ_z , MRT, V_D/F , CL, 케토코나졸 혈중 농도 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신체 검사 등	-제11일 SM-13496의 평균 AUC(0-last)는 제1일의 9.3배(201.81 ng·hr/mL 대 21.69 ng·hr/mL). 평균 Cmax는 제1일의 6.8배(44.03 ng/mL 대 6.52 ng/mL) -활성 대사체, ID-14283도 제1일에 증가했으나, 루라

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					코나졸(11일차)→ 케토코나졸(12,13 일차) 복용			시돈보다 더 적은 범 위에서 증가
[D1050250] 건강한 젊은 성인 시험대상자에서 중등도의 CYP3A4 억제제인 딜티아젠펜이 MK-3757(SM-13496, 루라시돈)의 약동학에 끼치는 영향을 측정하기 위한 무작위, 위약 대조, 부분 맹검, 2주기, 순서고정 임상시험								
1상	D1050 250(M erck Study #:022- 00)	중등도 CYP3A4 억제제인 딜티아 젠펜(Cardizem® CD)의 루라시돈 PK에 대한 영향 확인 루라시돈과 딜티 아젠펜 병용 투여 시 안전성 평가	무작위, 건 강한 성 인 14명 위약 대 조, 부분 등록, 12 명으로 완료 맹검, 2 기, 고정 용량 순 서군	건강한 성 인 14명 등록, 12 명으로 완료	루라시돈 20mg 단회 식후 경구 투여 딜티아젠펜 240mg 1일 1회 반복 식 후 경구 투여 주기1: 루라시돈 20mg 또는 위약 투여(10명/2명) 주기2: 딜티아젠펜 240mg을 1-7일 차까지 받고, 루 라시돈 20mg 혹 은 위약을 5일차 에 투여	각 2주기 중 1일	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID-14283의 AUC, Cmax, tmax, t1/2 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신 체 검사, 체중 등	-루라시돈 및 딜티아 젠펜의 병용투여는 루 라시돈 단독 대비 루 라시돈 AUC(0- ∞)(2.2배) 및 Cmax(2.1배)의 증가 하였고, 활성 대사체 ID-14283에서 유사 한 증가 관찰되었음. 임상적으로 유의미한 정도의 변화로 평가 되지 않음
[D1050269] 조현병, 분열정동장애 시험대상자에서 루라시돈 120 mg 단회 투여 및 반복 투여가 경구 투여된 미다졸람 5 mg의 약동학(PK)에 미치는 영향을 결정하기 위한 임상 1상, 공개, 약물-약물 상호작용 임상시험								
1상	D1050 269	단독 투여시와 루 라시돈과의 병용 시 미다졸람의 PK 비교 미다졸람과 루라 시돈 병용 투여 시 안전성 평가	공개, 순 서군	조현병, 분 열정동 장애, 조 현병형 장애 시험 대상자 23 명 등록, 23명 완 료	루라시돈 120mg 1일 1회 반복 식 후 경구 투여(6일 -13일차) 미다졸람 5mg 1 일 1회 반복 식 후 경구 투여 (1,6,13일)	8일	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614의 C _{trough} 미다졸람과 그 대 사체(1-히드록시미 다졸람)의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λ _z , V _d /F, CL/F <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신 체 검사, 맥박산소 포화도 등	-평균 미다졸람 AUC(0-24)는 제1, 6 및 13일에 각각 62.7 ng·h/mL, 73.1 ng·h/mL 및 85.4 ng·h/mL. 평균 미다 졸람 AUC(0-∞)는 제1, 6 및 13일에 각 각 66.5 ng·h/mL, 78.7 ng·h/mL 및 95.1 ng·h/mL. 평균 미다졸람 Cmax는 제 1, 6 및 13일에 각각 11.4 ng/mL, 11.9 ng/mL 및 13.4 ng/mL 나타냄. -루라시돈 단회 투여 후, 미다졸람 PK에 대한 임상적으로 유 의미한 억제는 관찰 되지 않았으며, 정상 상태에서는 루라시돈 이 미다졸람의 약동 학을 약하게 억제함
[D1050270] 시토크롬 P450 유도체인 리팜핀의 반복용량 투여가 루라시돈 40mg의 단회 투여의 약동학에 미치는 영향을 조사하기 위한 1상, 공개, 2주기, 순차적, 약물-약물 상호작용 임상시험								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	D1050 270	루라시돈 단독 투여와 리팜핀 반복 투여 후 루라시돈과의 병용 시 루라시돈의 PK 비교 리팜핀과 루라시돈 병용 투여 시 안전성 평가	공개, 2주기, 순서군	건강한 자원자 20명 등록, 20명 완료	루라시돈 40mg 단회 식후 경구 투여 리팜핀 600mg 1일 1회 반복 식후 경구 투여 주기1: 루라시돈 40mg 단회 경구 투여 주기2: 리팜핀 600mg 1-8일차에 1일 1회 투여, 8일차에 루라시돈 40mg 단회 경구 투여	각 투여주기의 1일	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID - 1 1 6 1 4 의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λz, V _d /F, CL/F <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신체 검사 등	-루라시돈 및 리팜핀의 병용투여는 루라시돈 단독 대비 루라시돈 노출의 감소, 즉 AUC(0-last)의 6.0 배 감소, AUC(0-∞)의 약 5.2배 감소 및 평균 Cmax의 약 6.8 배 감소로 이어졌다. 기하 평균 비율의 90% 신뢰 구간(CI)은 80~125% 범위를 벗어났다. 루라시돈 및 리팜핀의 병용투여 후 ID-14326 및 ID-14283의 Cmax 및 AUC는 루라시돈 단독 대비 감소 -리팜핀에 의한 CYP3A4 유도로 인해 루라시돈 40mg의 PK가 감소하였으므로 루라시돈의 용량 증가를 고려
[D1050246] 건강한 여성 시험대상자에서 루라시돈 염산염이 경구 피임약에 끼치는 영향을 평가하기 위한 무작위, 위약 대조, 2주기, 교차 임상시험								
1상	D1050 246(보고 일 : 2009.07.24.)	O r t h o Tri-Cyclen(OTC)의 병용투여 이후, 에티닐 에스 트라디올(EE)과 노렐제스트로민 (NGMN)을 구성 성분으로 하는 경구 피임약의 PK에 대한 루라시돈의 영향 평가	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 2주기, 교차 시험	건강한 여성 자원자 23명 등록, 17명 완료	루라시돈 40mg 1일 1회 반복 식후 경구 투여 OTC 1일 1회 반복 경구 투여 O r t h o Tri-Cyclen™은 세 단계의 7일치의 활성 피임성분 (EE 0.035mg에 각각 0.180, 0.125, 0.250mg의 NGMN을 포함)과 이후 7일치의 위약으로 되어 있는 경구 정제 시험대상자는 총 세 번의 28일 주기를 갖고(도입 주기, 주기1, 주기2), OTC를 그 주기 동안 매일	10일	<약동학> 10일간의 OTC와 루라시돈 병용이후 21일차에 EE, NGMN, 루라시돈과 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID - 1 1 6 1 4 의 AUC, Cmax <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 12-lead ECG, 신체 검사, β-hCG, 월경관련 설문 등	-EE 및 NGMN에서 Cmax 및 AUC(0-24)의 90% CI는 80%~125%의 BE 범위 이내 -성 호르몬 결합 글로불린(SHBG) 수치는 루라시돈과 OTC 병용투여에 의해서 영향을 받지 않았음 -루라시돈은 오르소 트리사이클린의 PK에 임상적으로 또는 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					복용. 주기1과 주 기2에서 루라시 돈 40mg 혹은 위약을 하루 한 번 10일간 복용 (제12-21일)			
[D1050247] 조현병과 분열 정동 환자에서 루라시돈 120mg QD의 안전성과 약동학적 특징들에 대한 리튬 600mg BID의 영향을 측정하기 위한 임상 1상, 공개, 순차적, 약물-약물 상호작용 임상시험								
1상	D1050 247(보 고 일 : 투여시 2009.0 9.15.)	단독투여와 항정 상태 리튬과 병용 고 일 : 투여시 루라시돈 항정상태 PK 비 교 루라시돈과 리튬 병용 투여 시 루 라시돈의 안전성 평가	공개, 2 기, 순차 적 연구	조 현 병 과 분열 정동 장애 환자 24명 등 록, 20명 완료	루라시돈 120mg 1일 1회 반복 경 구 투여 리튬 600mg 1일 2회 반복 경구 투여 1주기:루라시돈을 1-8일차까지 복 용 2주기:루라시돈과 리튬을 1-8일차 까지 병용	16일	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID - 1 1 6 1 4 , ID - 2 0 2 1 9 , ID - 2 0 2 2 0 의 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λz, 리튬 혈중 농도 등 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 12-lead ECG, 신체 검사, 활력 징후, 운동 장 에 평가 척도 등	-루라시돈 단독 그리 고 리튬과의 병용에 서의 평균 노출은 AUC(0-τ) 647 ng· hr/mL, 749 ng· r/mL, Cmax 118 ng/mL, 124 ng/mL 로 나타남 -두 기간의 기하 평균 비율의 90% CI(루라 시돈 단독 및 리튬 병용투여)은 AUC(0- τ)에서 80%~125% 의 범위, Cmax에서 는 다소 벗어남 (75.52%, 112.15%) -주요 대사체는 리튬 병용과 관계없이 유 사했음. -리튬은 루라시돈의 PK에 임상적으로 미 미한 영향을 미쳤으 며, 리튬과 병용투여 시 루라시돈의 용량 조정은 필요하지 않 는 것으로 결론지음
[D1050279] 조현병 또는 분열정동장애 환자에서 루라시돈 120 mg의 반복 투여가 경구 투여된 디곡신 0.25 mg의 약동학에 미치는 영향을 결정하기 위한 임상 1상, 공개, 약물-약물 상호작용 임상시험								
1상	D1050 279	디곡신 단독투여 와 루라시돈 반복 투여와 병용시의 디곡신 PK 비교 루라시돈과 디곡 신 병용 투여 시 루라시돈의 안전 성 평가	공개, 순 차적 연 구	조 현 병 과 분열 정동 장애 환자 24명 등 록, 23명 완료	루라시돈 120mg 1일 1회 반복 경 구 투여 디곡신 0.25mg, 단회 경구 투여 디곡신 단회 투여 (1일차)→루라시 돈 1일 1회 반복 투여(6-12일차) →디곡신과 루라 시돈 병용투여(13 일차)	8일	<약동학> 혈장 디곡신 농도, 루라시돈과 대사체 ID - 1 4 2 8 3 , ID - 1 4 3 2 6 , ID-11614 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λz,, V=F/ CL/F 등 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 12-lead ECG, 신체 검사, 활력 징후 등	-디곡신 단독의 평균 PK 노출은 디곡신 + 루라시돈과 비교했을 때 AUC(0-24)에서 4.55 대 5.11 ng· hr/mL, AUC(0-last) 에서 6.97 대 7.68 ng·hr/mL, Cmax에 서 0.646 대 0.686 ng/mL -디곡신 단독 및 루라 시돈 + 디곡신의 기 하 평균 비율의 90% CI는 AUC(0-24) 및

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								AUC(0-last)에서 80%-125%의 범위에 포함 Cmax는 93.14%-128.54% -루라시돈은 디곡신의 PK에 임상적으로 미미한 영향을 나타내서, 루라시돈과 병용 투여 시 디곡신 등의 P-gp 기질에 대한 용량 조정은 필요하지 않는 것으로 결론 내림
[S01P12] SM-13496의 임상 약리시험 - 식사의 영향 연구								
1상	S01P12	루라시돈의 PK와 안전성에 대한 음식 영향 평가	공개, 교차시험	건강한 성인 남성 1주기 16명 등록 / 16명 완료 2주기 16명 등록 / 13명 완료	루라시돈 20mg 단회 경구 투여 2주기 투여로 공복 또는 식후	2주기 각 1일	<약동학> SM-13496과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614 AUC, Cmax, tmax, t1/2, 소변 배설률 <안전성> 이상반응, ECG(12-lead, holter) 실험실 검사, 활력징후 등	SM-13496의 약동학에 대한 음식 영향은 비공복일 때가 공복일 때보다 통계적으로 유의미하게 높은 생체 이용률(AUC, Cmax)을 나타냄
[D1001054] 건강한 젊은 성인 대상에서 SM-13496 40mg의 약동학에 대한 음식의 영향을 결정하기 위한 공개 라벨, 단일 용량, 2-기간, 교차 연구								
1상	D1001054(보고일 : 2010.12.15.)	루라시돈의 PK와 안전성에 대한 음식 영향 평가	공개, 무작위, 2순서군 교차시험	건강한 성인 남성 12명 등록, 11명 완료	루라시돈 40mg(25% 약물 loading) 단회 경구 투여 2주기 투여로 공복 또는 식후	2주기 각 1일	<약동학> SM-13496과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614 AUC, Cmax, tmax, t1/2, kel(λ_z), MRT, CL/F, Vz/F <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG 등	-Tmax는 음식의 영향을 받지 않았지만 Cmax, AUC0-48, AUC0- ∞ 는 공복 상태 하에 투여한 것과 비교하여 식후 투여 시 각각 2.4배, 1.7배 및 1.7배 증가함. 음식이 SM-13496 노출을 증가시키는 것으로 나타났음
[D1050267] 조현병, 분열 정동 장애 또는 조현병형 장애가 있는 대상자에서 루라시돈 120 mg 반복 투여의 약동학적 특성에 대한 칼로리 및 지방 함량의 영향을 결정하기 위한 1상 공개 임상시험								
1상	D1050267(보고일 : 2010.03.31.)	다양한 칼로리와 지방함량의 식후 투여와 공복 투여 시 루라시돈의 항정상태 PK 비교, 식후 및 공복 상	공개, 무작위, 6-way 교차시험	조현병, 분열 정동 장애, 조현병형 장애가 있는 환자	루라시돈 120mg 1일 1회 반복 경구 투여 6개의 치료군으로 투여, 치료군	30일	<약동학> 루라시돈과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614 AUC, Cmax 등	<약동학> -루라시돈 혈청 농도는 공복 조건과 비교 시 5가지 식후 조건 모두에서 뚜렷하게 높았지만 식사 구성

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		태에서 루라시돈 의 안전성 평가		26명 등 록, 19명 완료, 약 동학 모집 단 22명 포함, 안 전성 모집 단 26명 포함	사이 wash-out 없었음. 각 치료 기간 5일째에 최 종 루라시돈 투여 후 혈액샘플 수집 치료 A: 저칼로리 /고지방 아침 식 사(Day 1 및 Day 2) 후 단식 (Days 3에서 5) 치료 B: 저칼로리 /고지방 아침 식 사 치료 C: 중간 칼 로리/저지방 아침 식사 치료 D: 중간 칼 로리/고지방 아침 식사 치료 E: 고칼로리 /저지방 아침 식 사 치료 F: 고칼로리 /고지방 아침 식 사		<안전성> 이상반응, 추체외로 증상(EPS) 평가, 실험실적 검사, 활 력징후, 12-ECG, C-SSRS, 신체 검 사 등	과 관계없이 유사. 대사체 ID-14283, ID-14326 및 ID-11614 혈청 농도 대 시간 프로파일은 모약물과 유사하였음 -루라시돈 및 3가지 대사체(ID-14283, ID-14326 및 ID-11614)에 대한 노출[C _{max} 및 AUC(0-tau)]는 공복 과 비교 시 식후 조 건에서 뚜렷하게 증 가했지만, 식사 구성 과는 관련없었음 -루라시돈의 전체 노 출[AUC(0-tau)]은 지방 함량이 낮은 식 사(치료 C[1.65배] 및 E[1.77배])에 비 해 지방 함량이 높은 식사(치료 B[1.91 배], D[1.86배] 및 F[1.97배]) 후 약간 더 높았으며, C _{max} 의 증가는 식사 구성 과 관련 없었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[M1050005] 건강한 자원자 및 조현병을 가진 환자에서 루라시돈의 집단 약동학 모델								
집단 PK 모델 링	M1050 005	PK 모델 개발, PK 매개변수에 대한 공변량 영향 조사, 용량 조정 이 필요할 수 있 는 하위 집단 식 별	NONME M [®] 이용 비 선 형 혼합 효 과 모델 링 방법	건강한 자 원자 및 조현병, 분 열 정동 장 애 환자 대상 15개 의 1상, 2 개의 2상, 3개의 3상 시험에서 의 1353명 대상자 총 11735개 의 혈청			평가된 공변량: 기준 체중, 연령, 인종, 성 별, 식사 상태 표준 적합도 진단 및 사후 예측 검사를 사 용하여 PK 모델의 적절성 확인	-루라시돈은 7일까지 AUC(0-24) 항정 상태 의 약 80.8%에 도달하 였고, 15일까지 약 90.7%에 도달함 -1일 루라시돈 혈청 농 도 C _{max} 는 C _{max} 항 정 상태의 약 88.3%였 고, 2일 C _{max} 값은 C _{max} 항정 상태의 90.5% -집단 PK 분석에서 연 령의 영향은 통계적으 로 유의미하지 않았음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				농도 분석 자료로서 집단 PK 분석				인종, 성별, 체중은 일반적으로 예측된 AUC(0-24) 또는 Cmax값에서 2배 미만의 변화를 나타냈으나, 임상적으로 관련이 없는 것으로 평가됨. 음식은 루라시돈 노출을 증가시킬 것으로 예상된다. -총 루라시돈 노출량이 시험 용량 범위 (10~600mg/일)에서 선형적으로 증가하고, 유사하게, 최고 혈중 농도는 10~ 160mg/일 범위 내에서 용량 비례적인 증가가 예측됨

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[D1001013] 건강한 성인 대상 SM-13496의 임상 약리시험								
1상	D1001013	루라시돈의 CNS에 대한 약리작용을 정량적 EEG 검사로 평가하고 루라시돈의 안전성과 PK 평가	무작위, 이중맹검, 3-way 교차, 위약대조시험	건강한 성인 남성, 15명 등 14명 완료	루라시돈 20mg과 40mg 단회 경구 투여 3주기 교차시험으로 각 주기에 위약 또는 루라시돈 20mg 또는 루라시돈 40mg 투여	3주기 중 각 1일	<CNS 약리작용> 정량화된 EEG index 값과 플리커 값 <약동학> SM-13496과 대사체 ID-14283, ID-14326, ID-11614 AUC, Cmax, tmax, t1/2, λZ, Vdss/F, CL/F, MRT <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12-lead ECG, fundus examination, slit-lamp microscopy 등	-정량적 EEG 평가 결과, SM-13496은 알파 1 대역에서 GFP(%)을 약간 증가시키는 경향이 있었으며 알파 2 및 베타 1 대역에서 GFP(%)를 약간 감소시켰으나, 유의하지 않았음. 델타, 세타, 베타 2, 베타 3 대역에서 GFP(%)의 변화 또는 GFP(%) 변화의 AUC에 영향 없었음 -플리커 검사에서, 루라시돈은 20 및 40 mg 용량에서 플리커 식별의 임계값을 감소시켰음
[D1050180] 양전자방출단층촬영(PET)을 이용한 SM-13496을 투여받은 건강한 남성 시험대상자의 도파민 D2 수용체 점유율								
1상	D1050	남성 시험대상자	단 일 기	건강한 성	S M - 1 3 4 9 6	단회	<유효성>	-검사한 뇌의 모든 3

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	180(보 고 일 : 2004.0 1.09.)	에서 투라시돈의 D2 수용체에 대 한 점유율 결정 및 혈청 투라시돈 농도와 뇌 D2 수 용체 점유율 관계 에 대한 연구	관, 공개	인 남성 23명 계 획 / 20명 완료	10mg, 20mg, 40mg, 60mg, 80mg 단회 경구 투여 코호트 당 4명		[¹¹ C] 라클로프라 이드로 PET스캔에 서 선조체 D ₂ 수용 체의 점유율(%) <약동학> SM-13496과 대사 체 ID-14283 혈청 농도 <안전성> 이상반응, 실험실 검사, 12-lead ECG, 활력징후 등	개 선조 영역(꼬리핵, 조가비핵, 창백핵)에 서 유사하였고, 3개 영역에서 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg 및 80 mg군의 평균 D2 수용체 점유율은 각각 41.3%-43.3%, 51.0% - 54.8%, 63.1% - 67.5%, 77.4%-84.3% 및 72.9%-78.9%의 범 위로 투라시돈 혈청 농도와 D2 수용체 점유율 간의 관련성 이 제시됨. 60 mg 및 80 mg 용량의 투 라시돈에서, 80% 이 상의 D2 수용체 점 유율이 관찰됨
[D1050249] 남성과 여성 조현병 또는 분열정동 환자에서 QTc 간격에 대한 MK-3756의 치료용량 및 치료용량 초과 용량의 영향을 평가하기 위한 이중 맹검, 이중 위약, 능동 제어, 무작위, 3개 시험군, 평행 임상시험								
PK/P D(환 자)	D1050 249(M erck Study # : 023-0 0)	투라시돈 치료용 량 및 치료용량 초과 용량에서 QTc 간격에 대한 효과 평가	이 중 맹 검, 이중 위약, 활 동 환 자 성 대 조, 무 작 위, 3-arm, 평 행 군 시험	조현병 또 는 분열정 동 환 자 회 반 복 경 구 투 여(n=23) 87명 등 록, 73명 완료	치료군1: 투라시 돈 120mg 1일 1 회 반 복 경 구 투 여(n=23) 치료군2: 투라시 돈 600mg 1일 1 회 반 복 경 구 투 여(적정 포 함)(n=20) 대조군: 지프라시 돈 80mg, 1일 2 회 반 복 경 구 투 여(적정 포 함)(n=23)	11일	<약동학> 투라시돈 혈장 농 도, AUC, Cmax, CL _{ss} /F, Cmin, C _{trough} , tmax 등 <약력학> 12-lead ECG, 심 전도 간격(HR, PR, RR, QRS, QT), 형 태학적 ECG 이상, QT 간격 <안전성> 활력징후, 신체검 사, 실험실적 검사, 12-lead ECG, 이 상반응, 체중, BAS, SAS 등	-투라시돈 120 mg 투 여군 개별 보정 QTc(QTcI) 연장의 최대 시간 일치 베이 스라인 대비 변화의 평균은 9.4 msec였 으며, 양측 90% CI 최대 상한은 14.7 msec였음. -투라시돈 600 mg 투 여군 QTcI 연장의 최대 베이스라인 대 비 변화의 평균은 5.8 msec였으며, 양 측 90% CI의 최대 상한은 11.5 msec였 음 -대조군(지프라시돈 160 mg) QTc 연장은 QTcI 연장의 최대 베이스라인 대비 변화의 평균 17.7 msec로 이어졌으며, 양측 90% CI의 최대 상한은 22.6 msec였 음 -시험군과 대조군에서 60 msec를 초과하는

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								QTcI의 베이스라인 대비 변화 또는 시험 중 어느 시점이든 500 msec를 초과하는 최대 QTcI는 없었음
[M1050004] 조현병 또는 분열정동 장애 환자에서 루라시돈의 QTc 효과에 대한 노출-반응 모델링								
노출-반응 모델링	M1050004	루라시돈 혈청 농도와 QTc 반응 관계 및 혈청 농도에서의 평균 QTc 효과 예측 (Study D1050249)	노출-반응 모델링	조현병 또는 분열정동 환자 47명	D1050249 시험의 치료군1과 치료군2 치료군1: 루라시돈 120mg 1일 1회 반복 경구 투여 치료군2: 루라시돈 600mg 1일 1회 반복 경구 투여(적정 포함)	11일	선형 혼합 효과 모델 개발 일차평가변수 QTcI 및 이차 평가변수 QTcF, 농도-QTc 반응	-모델링 결과, 각 용량에서 90% CI 상한이 < 10 msec으로 루라시돈 120 mg/day와 600 mg/day는 QTc 연장 과 관련이 없는 것으로 나타남 -예측 점검을 사용하여 최종 노출-반응 모델의 적합성 품질이 평가됨. 모델에서 제시하는 QTc 변화의 E14 기반 추정치의 적합성 품질은 적절한 것으로 확인함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성·유효성 평가 목적의 다국가 임상(2상 9건, 3상 13건, 공개연장 3건 등)이 제출됨. 핵심임상시험으로는 성인 조현병 D1050229, D1050231, D1050233, 청소년 조현병 D1050301, 성인 양극성 우울증 D1050236, D1050235, 소아 양극성 우울증 D1050326 시험임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 성인 조현병

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[D1050229] 조현병이 있는 급성 정신병 환자에서 루라시돈염산염 3가지 용량의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 임상 3상, 무작위 배정, 위약대조 임상시험(Double-Blind Phase)								
3상	D1050229 (보고일: 2009.08.21.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 평행군, 다국가(48개 기관, 프랑스1,	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 질병 기간 1년 이상이며 정신병	루라시돈 40, 80, 120mg 1일 1회 반복 경구 투여 매일 아침 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 물과	6주 →6주 완료한 대상자는 22개월 공개 연장	-	•유효성 PANSS, CGI-S, MADRS -베이스라인 대비 6주차 PANSS 총점 변화량(일차유효성)	•유효성 6주차 PANSS총점 변화는 80 mg군은 위약군과 비교하여 -6.4(p=0.034)의 통계적으로 유의미한

		인도6, 말레이시아2, 루마니아5, 러시아7, 우크라이나6, 미국21)	증상의 급성 악화 경향이 있는 환자, PANSS 총점 80이상, 2개 이상 항목에서 점수 4점 이상, CGI-S점수 4점 이상 500명 무작위 배정, 328명 완료(유효성 분석(ITT) 489명, 안전성분석군 496명)	함께 복용	단계로 진행 휴약기간(3-7일) 위약 투여→4가지 투여군 무작위배정 (lur40, 80, 120, 위약 1:1:1:1)→ 6주 치료 *120mg 치료군은 1-3일차에 lur 80mg 복용 후 120mg 복용		•안전성 신체검사, 혈압, 체중, BMI, AE, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS 등	치료 차이가 있었음. 40mg, 120mg군은 위약과 통계적 차이 없었음 CGI-S 변화 80mg군에서 유의하게 감소하였고 40mg, 120mg군 차이 없었음 •안전성 루라시돈 40 mg, 80 mg, 120 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호
[D1050231] 조현병이 있는 급성 정신병 환자에서 루라시돈염산염 2가지 용량의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 임상 3상 무작위 배정, 위약 및 활성 대조 임상시험 (이중 맹검 단계)								
3상	D1050231 (보고일: 2009.10.23.)	무작위, 위약 및 활성약 대조, 이중 맹검, 평행군, 다국가(52개 기관, 콜롬비아5, 인도14, 리투아니아4, 필리핀4, 미국25)	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 질병 기간 1년 이상이며 정신병 증상의 급성 악화 경향이 있는 환자, PANSS 총점 80이상, 2개 이상 항목에서 점수 4점 이상, CGI-S점수 4점 이상 478명 무작위 배정, 298명 완료(유효성 분석(ITT) 473명, 안전성분석군 475명)	루라시돈 40, 120mg 1일 1회 반복 경구 투여 올란자핀 15mg 1일 1회 반복 경구 투여 매일 아침 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 물과 함께 복용	6주 →6주 완료한 대상자는 6개월 공개 연장 단계로 진행 휴약기간(3-7일) 위약 투여→4가지 투여군 무작위배정 (lur40, 120, olanz 15, 위약 1:1:1:1)→ 6주 치료 *olanz15mg 치료군은 1-7일차에 olanz 10mg 복용 이후 15mg 복용 *lur 120mg 적정 없이 복용	-	•유효성 PANSS, CGI-S, MADRS -베이스라인 대비 6주차 PANSS 총점 변화량(일차유효성) •안전성 신체검사, 혈압, 체중, BMI, 허리둘레, AE, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, 월경주기 등	•유효성 -6주차 PANSS총점 변화는 루라시돈 40 mg군은 위약군과 비교하여 -9.7(p=0.002), 루라시돈 120 mg군은 -7.5(p=0.022)로 통계적으로 유의한 치료 차이가 나타남 -6주차 CGI-S 점수 변화는 루라시돈 40 mg군(-0.4, p=0.011)과 루라시돈 120 mg군(-0.3, p=0.040)은 위약군과 비교하여 통계적으로 유의한 치료 차이가 나타남 •안전성 루라시돈 40 mg, 120 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호

[D1050233] 조현병이 있는 급성 정신병 환자에서 루라시돈염산염 2가지 용량의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 임상 3상 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 및 활성 대조군 임상시험									
3상	D1050233	무작위, 위약 및 활성약 대조, 이중 맹검 다국가(63개 기관, 콜롬비아4, 인도10, 루마니아6, 러시아10, 우크라이나9, 미국24)	DSM-IV-TR 기준을 충족한 조현병 환자, 질병 기간 1년 이상이며 정신병 증상의 급성 악화 경향이 있는 환자, PANSS 총점 80이상, 2개 이상 항목에서 점수 4점 이상, CGI-S점수 4점 이상 488명 무작위 배정, 353명 완료(유효성 분석(ITT) 482명, 안전성분석군 486명)	루라시돈 80, 160mg 1일 1회 반복 경구 투여 *lur 160mg 적정: 1-2일차 lur 120mg/일복용 이후 160mg/일 용 쿠에티아핀 XR 600mg 1일 1회 반복 경구 투여 *적정: 1-2일차 quetXR 300mg/일복용 이후 600mg/일 복용 모든 시험약은 매일 저녁에 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 물과 함께 복용	6주 →6주 완료한 대상자는 12개월 이중 맹검 연장으로 진행 가능(D1050234) 휴약기간(3-7일) 위약 투여→4가지 투여군 무작위배정 (lur80, 160,quetXR 600, 위약 1:1:1:1)→6주 치료	-	•유효성 PANSS, CGI-S, MADRS, CogState Computerized Cognitive Battery, UPSA-B, NSA-16, ESS, QWB-SA, 복약 만족도 설문(MSQ) •안전성 신체검사, 혈압, 체중, BMI, 허리둘레, AE, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, 월경주기 등	•유효성 -6주차 PANSS총점 평균 변화에서 루라시돈 80mg은 위약군과 비교하여 -11.9(보정 p<0.001), 160 mg군은 위약군과 비교하여 -16.2(보정 p<0.001)로 통계적으로 유의한 치료 차이 나타남 -6주차 CGI-S 점수 변화는 루라시돈 80 mg군(-0.6, p<0.001)과 루라시돈 160 mg군(-0.8, p<0.001)은 위약군과 비교하여 통계적 유의한 차이 나타남 -분석 민감도 확인 쿠에티아핀 XR군에서 PANSS 총점(-17.5, p<0.001)과 CGI-S 점수(-0.8, p<0.001)에 대한 기준에서 6주 차까지의 감소는 위약에 비해 유의하게 크게 나타남 •안전성 루라시돈 80 mg, 160 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호	

• 제1형 양극성 우울증

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
----	---------------	-----	------	------	------	------	------	----

[D1050235] 제1형 양극성 우울증 치료를 위한 리튬 또는 디발프로엑스에 대한 루라시돈 보조요법에 대한 무작위 배정, 6주, 이중 맹검, 위약 대조, 가변용량, 평행군 임상시험

3상	D1050235 (보고일: 2012.07.06.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 평행군, 다국가(58개 기관, 체코5, 프랑스2, 독일1, 인도10, 폴란드3, 루마니아2, 러시아3, 남아프리카4, 우크라이나5, 미국23)	급속 순환 질병 경과(기분 장애 에피소드가 4회 이상이며, 최근 12개월 동안 8회 미만인 경우)가 있거나 없고, ([DSM-IV-TR] 기준에 따라 진단된) 정신병적 특징이 없는 가장 최근의 우울 삽화가 있는 제1형 양극성 장애 환자, 최소 한번 이상 양극성 조증 또는 혼합성 조증 삽화 병력, 현재 주요 우울 삽화 4주이상-12개월 미만, MADRS 총점 20점 이상, YMRS 총점 12점 이하, 리튬 및 디발프로엑스 치료범위내인 자 348명 무작위 배정, 279명 완료(유효성 분석 340명, 안전성분석군 346명)	루라시돈 20-120mg/일 1일 1회 반복 경구 투여 *Day1-3 1ur 20mg, Day4-6 1ur40mg, Day7 1ur60mg 투여, 7일후 가변 용량 허용(일주일 간격 용량 조정) -스크리닝 기간 및 임상시험 전반에 걸쳐 리튬 또는 디발프로엑스 치료 계속 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	6주 이전 또는 병용약물 휴약기간→ 2가지 투여군 무작위배정 (루라시돈, 위약 1:1)→6주 치료	-	•유효성 -6주차 MADRS 총점의 변화는 루라시돈 투여 시 위약보다 제1형 양극성 장애와 관련 우울증 증상 개선을 보였으며 (-17.1 ± 0.87 대비 -13.5 ± 0.91), 통계적으로 유의한 치료 차이 나타냄(-3.6 ± 1.25, p = 0.005) -6주차의 CGI-BP-S 점수(우울)의 전반적인 중증도의 변화는 루라시돈 투여 시 위약보다 질병의 중증도에서 개선을 보였으며 6주차에 통계적으로 유의한 치료 차이를 나타냄(-0.44 ± 0.150, p = 0.003) •안전성 -최근 우울 증상을 앓고 있는 제1형 양극성 장애 환자에서 루라시돈 치료는 급속 순환 질환 경과가 있거나 없는 환자에게 안전하고 내약성이 양호 -안전성 프로파일은 조현병 시험대상자에서 단독요법 투여한 이전 임상시험과 일관된 결과를 나타냄
----	-----------------------------------	--	--	--	---	---	--

[D1050236] 제1형 양극성 우울증의 치료에 대한 루라시돈의 무작위배정, 6주, 이중눈가림, 위약 대조, 고정-가변 용량, 평행 임상시험

3상	D1050236 (보고일: 2012.07.20.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 평행군, 다국가(55개 기관, 체코4, 프랑스1, 인도9, 루마니아4,	급속 순환 질병 경과(기분 장애 에피소드가 4회 이상이며, 최근 12개월 동안 8회 미만인 경우)가	루라시돈 20-60mg/일 1일 1회 반복 경구 투여 *1-7일 1ur20mg/일 투여, 가변용량 1ur 20, 40, 60mg은 8일째부터 허용 루라시돈 80-120mg/일 1일	6주 이전 또는 병용약물 휴약기간→ 3가지 투여군 무작위배정	-	•유효성 MADRS, CGI-BP-S(우울), SDS, QIDS-SR₁₆, YMRS, HAM-A, Q-LES-Q-SF -베이스라인 대비 6주차 MADRS 총점	•유효성 -6주차 MADRS 총점의 변화는 L 20-60 mg 군의 경우 최소 제공 추정 평균 감소 (LS 평균 ± SE)는 -15.4 ± 0.83이었고, L
----	-----------------------------------	--	---	---	--	---	--	---

			있거나 없고, ([DSM-IV-T R] 기준에 따라 진단된) 정신병적 특징이 없는 가장 최근의 우울 삽화가 있는 제1형 양극성 장애 환자, 최소 한번 이상 양극성 조증 또는 혼합성 조증 삽화 병력, 현재 주요 우울 삽화 4주이상-12개 월 미만, MADRS 총점 20점 이상, YMRS 총점 12점 이하 505명 무작위 배정, 374명 완료(유효성 분석 485명, 안전성분석군 499명)	1회 반복 경구 투여 *1-2일 lur20mg, 3-4일 lur40mg, 5-6일 lur60mg, 7일째 lur80mg투여, 가변용량 lur 80, 100, 120mg 은 8일째부터 허용 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	(lur20-60, lur80-120 ,위약 1:1:1)→6 주 치료		변화량(일차유효성) •안전성 AE, SAE, C-SSRS, 활력징후, 12-lead ECG, BAS, AIMS, SAS, 체중 및 실험실 검사, 신체 검사 등	80-120 mg 군의 경우는 - 15.4 ± 0.83, 위약군의 경우 -10.7 ± 0.83로 위약군 대비 6주차에 통계적으로 유의한 치료 차이가 나타남(두 그룹 모두 -4.6(95% CI: -6.9, -2.3, 보정 p < 0.001)). -6주차 CGI-BP-S 우울증 점수 변화량은 L 20-60 mg 군(-0.69, 95% CI: -0.97, -0.41, 보정 p < 0.001) 및 L 80-120mg 군(-0.57, 95% CI: -0.85, -0.29, 보정 p < 0.001)은 위약 대비 유의한 치료 차이가 나타남 •안전성 -최근 우울 증상을 앓고 있는 제1형 양극성 장애 환자에서 루라시돈 치료는 급속 순환 질환 경과가 있거나 없는 환자에게 안전하고 내약성이 양호 -안전성 프로파일은 조현병 시험대상자에서 단독요법 투여한 이전 임상시험과 일관된 결과를 나타냄
--	--	--	---	---	--	--	--	--

● 청소년 조현병

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[D1050301] 조현병이 있는 청소년 시험대상자에서 루라시돈의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 6주 무작위배정, 평행군, 이중눈가림, 위약 대조, 고정 용량, 다기관 임상시험								
3상	D1050301 (보고일: 2016.07.1 3.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 고정용량, 평행군, 다국가(14	DSM-IV-TR Axis I 조현병 진단, PANSS 총점 70점 이상, CGI-S 4점 이상,	루라시돈 40 또는 80mg 1일 1회 반복 경구 투여 *lur80mg은 1-3일차에	6주 →6주 완료한 대상자는 104주	-	•유효성 PANSS, CGI-S, PQ-LES-Q, CGAS -베이스라인 대비 6주차 PANSS 총점	•유효성 -6주차까지 PANSS 총점 변화는 위약, 루라시돈 40 mg/일 및 80 mg/일 군에

			청소년(13-17 years) 327명 무작위 배정, 285명 완료(유효성 분석(ITT) 326명, 안전성분석군 326명)	lur40mg/일 투여, 4일부터 lur80mg/일 투여 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	공개 연장 단계로 진행(D105 0302) 휴약기간→3가지 투여군 무작위배정 (lur40, 80, 위약 1:1:1)→6 주 치료	변화량(일차유효성) •안전성 AE, 실험실 검사, 활력 징후, 신체 검사, 키, 12-lead ECG, 체중, BMI, 허리둘레, CogState Computerized Cognitive Test Battery, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, UKU, Tanner 병기, 월경주기, 호르몬 파라미터 등	대해 각각 -10.5 ± 1.59, -18.6 ± 1.59 및 -18.3 ± 1.60이었음. 루라시돈 40 mg/일 및 80 mg/일 투여군 모두 위약대비 통계적으로 유의한 치료 차이 나타냄(각각 -8.0 ± 2.21, 조정 $p=0.0006$ 및 -7.7 ± 2.22, 조정 $p=0.0008$) -6주차까지 CGI-S 점수는 위약, 루라시돈 40 mg/일 및 80 mg/일 군에 대해 각 -0.50 ± 0.094, -0.97 ± 0.093 및 -0.92 ± 0.093이었음. 루라시돈 40 mg/일 및 80 mg/일 투여군 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의한 치료 차이 나타냄(각각 -0.47 ± 0.130, 조정 $p=0.0008$ 및 -0.42 ± 0.130, 조정 $p=0.0015$) •안전성 조현병이 있는 청소년 시험대상자에서 루라시돈(40 mg 및 80 mg/일) 투여는 안전하고 내약성 양호 안전성 프로파일은 성인 조현병 환자를 대상으로 한 이전 루라시돈 임상시험 결과 유사
--	--	--	---	--	--	--	---

• 소아 및 청소년 제1형 양극성 우울증

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[D1050326] 제1형 양극성 우울증이 있는 소아 및 청소년 시험대상자에서 루라시돈의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 6주, 이중 눈가림, 위약 대조, 가변용량, 평행군 임상시험								
3상	D1050326 (보고일: 2017.03.20.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 평행군, 다국가(11)	DSM-5로 제1형 양극성 장애 진단 및 가장 최근의 우울 삽화가	루라시돈 20-80mg/일 1일 1회 반복 경구 투여 *1-7일 lur20mg/일 투여, 가변용량 lur	6주 →6주 완료한 시험대상자	-	•유효성 CDRS-R, CGI-BP-S(우울), PARS, PQ-LES-Q,	•유효성 -6주차 CDRS-R 총점 변화는 루라시돈 투여군에서

		개국 64개 임상기관(불가리아, 콜롬비아, 프랑스, 헝가리, 멕시코, 필리핀, 폴란드, 러시아, 한국, 우크라이나, 미국) → 한국 임상시험 결과(7명 참여)	있는 환자, 급속 순환 질병 경과(지난 12개월 동안 기분 장애 에피소드가 4회 이상 8회 미만)가 있거나 없고, 정신병적 특징이 없는 10-17세, 가장 최근의 우울 삽화가 있는 제1형 양극성 장애 환자, 최소 한번 이상 조증 삽화 병력, 현재 주요 우울 삽화 4주이상-12주 미만, CDSR-R 점수 45점 이상, YMRS 총점 15점 이하 350명 무작위 배정, 318명 완료(유효성 분석(ITT) 343명, 안전성분석군 347명)	20, 40, 60mg은 8일째부터 허용 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	는 104주 공개 연장시험 참여 가능(D105 0302) 항정신성 약물 tapering→ 2가지 투여군 무작위배정 (lur20-80, 위약 1:1)→6주 치료	CGAS, YMRS, ADHD-RS -베이스라인 대비 6주차 CDRS-R 총점 변화량(일차유효성) •안전성 AE, SAE, C-SSRS, 활력징후, 12-lead ECG, BAS, AIMS, SAS, 체중, BMI, 허리둘레, 실험실 검사, 호르몬 파라미터, Tanner 병기, 월경주기, 신체 검사, Cogstate Computerized Cognitive Test Battery, UKU 등	통계적으로 유의미한 치료 차이가 나타남(-5.7 ± 1.39; 보정 p < 0.0001) -6주차 CGI-BP-S 우울 점수 변화는 루라시돈 투여군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이 나타남(-0.44 ± 0.112; 보정 p < 0.0001) •안전성 -제1형 양극성 장애가 있는 소아 및 청소년 시험대상자에서 루라시돈 20~80 mg/일(가변 용량) 치료는 일반적으로 안전하고 내약성 양호 -안전성 프로파일은 제1형 양극성 장애가 있는 성인에서 루라시돈에 대한 이전 임상시험과 일관된 결과를 나타냄
--	--	--	--	---	---	---	--

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

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
[D1050006] 증상의 급성 악화를 경험한 DSM-IV 기준에 따른 조현병 환자에서 SM-13496의 2개 용량에 대한 이중 맹검, 무작위 배정, 고정 용량, 위약대조, 평행군, 6주, 유효성, 안전성 및 내약성 임상시험								
2상	D1050006 (보고일: 2002.11.08.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 고정용량, 평행군, 다기관(미국내 15)	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 급성 또는 재발성 조현병으로 입원, BPRS 총점 42점 이상 149명 무작위 배정, 51명 완료 탈락률 65.8%로	루라시돈 40, 120mg 1일 1회 반복 경구 투여	6주 휴약기간(3-7일) 위약 투여→3가지 투여군 무작위배정 (lur40, 120, 위약 1:1:1)→6주 치료 *lur 120mg 투여군은	-	•유효성 BPRS, PANSS, CGI-S, 반응률(BPRS 20%이상 감소 또는 CGI-I ≤2) •안전성 추체외로 증상, 실험실 검사, 12-lead ECG, AE 등	•유효성 -BPRS 점수 평균 변화량은 위약군 -3.9, SM-13496 40mg에서 -9.3, 120 mg에서 -10.3로 통계적으로 유의하였음(SM-13496 40 mg군, 120 mg군에서 각 p=0.018 [CI: (-9.8, -1.4)], p=0.004 [CI:

			높음		80mg 적정(최대5 일 투여) 후 120mg으 로 증량			(-11, -2.5))로 통계적으로 유의한 치료 차이가 나타남 -PANSS, CGI-S, CGI-I 유사향 경향 확인됨 •안전성 루라시돈 40 mg, 120 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호
[D1050049] 증상의 급성 악화를 경험한 조현병 환자에서 위약 및 할로페리돌과 비교하여 SM-13496의 3가지 용 량 수준의 유효성 및 안전성에 대한 6주, 이중 맹검, 무작위 배정, 고정 용량, 평행군 임상시험								
2b상	D1050049 (보고일: 2004.04.0 9.)	무작위, 위약 및 활성 대조, 이중 맹검, 고정용량, 평행군, 다기관(미 국내 33)	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 3주 이내 급성 또는 재발성 조현병으로 입원, BPRS 총점 42점 이상 356명 무작위 배정, 151명 완료 탈락률 57.6%	루라시돈 20, 40, 80mg 1일 1회 반복 경구 투여 할로페리돌 10mg 1일 1회 반복 경구 투여	6주 휴약기간(3 -4일) 위약 투여→5가 지 투여군 무작위배정 (1:1:1:1) →6주 치료	-	•유효성 BPRS, PANSS, CGI-S, MADRS •안전성 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 12-lead ECG, AE, 추체외로 증상(SAS, BAS, AIMS) 등	•유효성 -BPRS 점수는 모든 5개의 치료군에 대해 기준과 종점 사이에서 개선되었으나, 시험의 민감도를 평가를 위한 할로페리돌 치료군과 위약간 통계적 차이가 없었음 -BPRS, PANSS, CGI-S, MADRS에 대한 할로페리돌과 위약 간 치료 효과를 구별안됨 •안전성 루라시돈 20, 40, 8mg 1일 1회 치료는 내약성 양호 →민감도를 위해 사용된 할로페리돌군에 대한 치료효과 확인 안되어서 루라시돈군에 대한 효과없음을 해석할 수 없는 결론, 시험약 용량도 20-80으로 낮은수준
[D1050196] 조현병 치료에서 SM-13496과 위약의 이중 맹검 고정 용량 임상시험								
2상	D1050196 (보고일: 2005.05.1	무작위, 위약대조, 이중 맹검, 고정용량,	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자,	루라시돈 80mg 1일 1회 반복 경구 투여	6주 →6주 완료한	-	•유효성 BPRS, PANSS, MADRS, CGI-S, 반응률(BPRS	•유효성 -BPRS 점수의 베이스라인으로부

	7.)	다기관(미국22)	3주 이내 급성 또는 재발성 조현병으로 입원, BPRS 총점 42점 이상 및 CGI-S 4점 이상 180명 무작위 배정, 99명 완료	대상자 또는 최소 2주 이후 유효성 부족으로 중단된 대상자들은 공개 연장 단계로 진행 휴약기간(3-7일) 위약 투여→2가지 투여군 무작위배정 (lur80, 위약 1:1)→6주 치료		점수 20%이상 감소) •안전성 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 12-lead ECG, AE, EPS(SAS, BAS, AIMS), 혈청프로락틴 등	터 LOCF 42일 차까지 변화는 SM-13496 80mg투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 -주요 2차 평가변수 PANSS 총점의 베이스라인으로부터 변화량, PANSS 양성 증후군 보조척도 점수, PANSS 음성 증후군 보조척도 점수, PANSS 일반 정신병리 보조척도 점수, PANSS 인지 보조척도 점수, CGI-S 점수도 일차유효성평가결과 뒷받침하는 경향 나타냄 •안전성 루라시돈 80mg, 1일 1회 치료는 내약성 양호
[D1050254] 임상적으로 안정적인 조현병 외래환자에서 루라시돈(SM-13496)의 내약성 및 안전성에 대한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정, 평행군, 활성 대조 임상시험							
1b상	D1050254 (Merck Study #. 021-01)	무작위, 이중맹검, 활성대조, 고정용량, 평행군, 다기관(미국33)	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 질환기간 6개월 이상이며 정신병의 급성 악화가 없고 3개월간 입원이 없는 안정형 환자 307명 무작위 배정, 210명 완료(301명이 ITT 및 안전성분석군 포함)	루라시돈 120mg 1일 1회 반복 경구 투여 *적정 루라시돈 80mg(1-3일)→120mg(4-21일) 지프라시돈 80mg 1일 2회 반복 경구 투여 *적정 지프라시돈 40mg 1일2회(1-3일)→80mg(4-21일) 모든 투여는 음식과 함께 투여	21일 위약 도입기→2개 투여군 무작위배정 (lur120, zip80 1:1)→21일 치료	- •안전성(1차) 이상사례, 실험실검사, 이상사례로 인한 중단, SAE 신체검사, 혈압, 체중, BMI, AE, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS 등 •유효성 PANSS, CGI-S, CDSS, MATRICS	•안전성 -루라시돈 120 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호 -지프라시돈군과 유사한 수준의 안전성 프로파일이나 실험실 검사는 루라시돈 치료군에서 이상반응발생률이 현저히 높았으며(lur29% vs zip 14%) 프로락틴상승의 연관성 나타남 •유효성 -임상적으로 안정적인 만성

								조현병 또는 분열정동장애 환자에서 PANSS 총점, 양성, 음성, 일반 정신병리 질환 영역 점수 미미한 개선만 나타남. CGI-S 변화 없었음. CDSS 변화 없었음.
[D1001002] 조현병 환자에서 루라시돈(SM-13496)의 무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 평행군, 확증 임상시험								
3상	D1001002 (보고일: 2011.06.2 3.)	무작위, 이중맹검, 위약대조, 고정용량, 확증시험 다국가(일 본67, 한국14, 대만11) →한국에 서 수행된 임상시험	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, PANSS 총점 70이상, PANSS 양성 증상 1개 이상의 항목에서 4점이상 460명 무작위 배정, 304명 완료(유효성 분석군 FAS 447명)	루라시돈 40-80mg 1일 1회 반복 경구 투여 *루라시돈80mg군 적정 40mg(1-7일)→60m g(8-14일)→이후 80mg 리스페리돈 4mg/day 1일 2회 반복 경구 투여 *적정 2mg/day(1-7일)→3 mg/day(8-14일)→ 이후 4mg/day	6주	-	•유효성 PANSS, CGI-S -6주차 PANSS 총점의 변화(일차 유효성) •안전성 AE, DIEPSS, 항파킨슨약 병용 투여, 혈청 프로락틴, 12-lead ECG, 실험실검사, 체중, 활력징후 등 •약동학 혈청 SM-13496 및 주요대사체(ID-14283, ID-14326, ID-11614)	•유효성 -6주차 PANSS 총점(LOCF)은 루라시돈 40mg 또는 80mg에서 위약대비 우월성 입증 실패(조정 P=0.145).LS 평균은 모든 군에서 감소(위약군 -2.5, 40mg군 -3.5, 80mg군 -1.8) -국가별 결과에서 PANSS 총점의 위약대비 차이는 일본 40mg군에서만 확인됨(-7.9, p=0.025), 대만과 한국에서는 리스페리돈에서는 현저한 감소 나타났으나 루라시돈군은 약간의 감소만이 확인됨 -6주차 CGI-S 점수(LOCF)는 루라시돈40mg(p= 0.024)과 리스페리돈(p=0.0 34)에서 위약군과의 통계적으로 유의미한 차이 나타냄. 국가별 결과에서는 일본 40mg 투여군에서만 위약대비

								유의미한 차이($p=0.011$) →결과에 대한 고찰 보완, 한국인에서의 결과 포함 •안전성 루라시돈 40mg 및 80mg 1일 1회 6주간 투여는 전반적으로 안전하고 내약성 양호
[D1050229E] 조현병이 있는 급성 정신병 환자에서 루라시돈염산염 3가지 용량의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 임상 3상, 무작위 배정, 위약대조 임상시험(공개 연장)								
3상	D1050229E (보고일: 2011.05.12.)	공개시험, D1050229 시험에 대한 22개월 연장시험, 다국가(48개 기관, 프랑스1, 인도6, 말레이시아2, 루마니아5, 러시아7, 우크라이나6, 미국21)	DSM-IV TM 기준을 충족한 조현병 환자, 질병 기간 1년 이상이며 정신병 증상의 급성 악화 경향이 있는 환자, PANSS 총점 80이상, 2개 이상 항목에서 점수 4점 이상, CGI-S점수 4점 이상 251명 연장시험 참여, 67명 완료	루라시돈 40-120mg 1일 1회 반복 경구 투여 *6주차 마지막날(Visit 10) 루라시돈 80mg으로 전환, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 40mg씩 증량하여 최대 120mg/일, 또는 40mg씩 감량하여 최소 40mg/일까지 적정	22개월	-	•안전성 AE, SAE, 신체검사, 혈압, 체중, BMI, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, 월경주기 등 •유효성 PANSS, CGI-S, MADRS	•유효성 -시험의 공개 단계에 들어간 시험대상자의 PANSS 총점은 69.5 ± 16.5 , 시험 24개월 차(공개 연장시험 종료)까지 지속된 시험대상자의 24개월 차 전체 평균은 52.4 ± 12.6 ($n=69$)이었고, 공개 시험 기준으로부터 변화는 -12.3 ± 16.2 (95% CI: $-16.2, -8.4$)였음 -CGI-S MADRS 공개 시험기간동안 감소하는 경향 →유효성 결과의 경우 24개월을 완료한 대상자의 결과에 대한 평균변화는 효과 부족으로 탈락한 대상자 결과가 제외되어 감소폭이 크다고 결론지을 수 없음 •안전성 루라시돈 가변용량(40mg-120mg)의 1일 1회 치료는 이 22개월 공개 연장시험 기간 동안 안전하고 내약성 양호
[D1050231E] 조현병이 있는 급성 정신병 환자에서 루라시돈염산염 2가지 용량의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 임상 3상 무작위 배정, 위약 및 활성 대조 임상시험 (공개 연장 단계)								
3상	D1050231E	공개시험, D1050231 시험에	DSM-IV TM 기준을 충족한	루라시돈 40-120mg 1일 1회	6개월	-	•안전성 AE, SAE, 신체검사,	•유효성 -시험의 공개

	(보고일: 2011.03.15.)	대한 6개월 연장시험, 다국가(49 개 기관, 콜롬비아5, 인도12, 리투아니 아4, 필리핀4, 미국24)	조현병 환자, 질병 기간 1년 이상이며 정신병 증상의 급성 악화 경향이 있는 환자, PANSS 총점 80이상, 2개 이상 항목에서 점수 4점 이상, CGI-S점수 4점 이상 254명 연장시험 참여, 113명 완료	반복 경구 투여 *연장 단계 초기 3일의 위약 휴약기후 투라시돈 80mg으로 전환, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 40mg씩 증량하여 최대 120mg/일, 또는 40mg씩 감량하여 최소 40mg/일까지 적정 완료			활력징후, BMI, 허리둘레, 12-lead ECG, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, 월경주기 등 •유효성 PANSS, CGI-S, MADRS	단계에 들어간 시험대상자의 PANSS 총점은 66.6 ± 16.9), 시험 8개월 차(공개 연장시험 종료)까지 지속된 시험대상자의 8개월 차 전체 평균은 54.9 ± 16.0(n=117)이었 고, 공개 시험 기준으로부터 변화는 -8.7 ± 14.4(95% CI: -11.3, -6.1)였음 -CGI-S MADRS 공개 시험기간동안 감소하는 경향 →유효성 결과의 경우 8개월을 완료한 대상자의 결과에 대한 평균변화는 효과 부족으로 탈락한 대상자 결과가 제외되어 감소폭이 크다고 결론지을수 없음 •안전성 투라시돈 가변용량(40mg-12 0mg)의 1일 1회 치료는 이 6개월 공개 연장시험 기간 동안 안전하고 내약성 양호
--	-----------------------	---	--	--	--	--	---	--

[D1050237] 조현병 또는 분열정동 장애가 있는 환자에서 투라시돈의 장기 안전성, 내약성, 유효성 시험: 무작위, 활성 대조 시험(이중 맹검)

3상	D1050237 (보고일: 2011.05.03.)	무작위, 활성대조, 이중 맹검 다국가(68 개 기관, 아르헨티 나5, 브라질4, 칠레5, 크로아티 아3, 이스라엘1, 남아프리 카공화국7, 태국3,	DSM-IV™ 기준을 충족한 조현병 환자, 질병 기간 1년 이상, 최근 8주간 임상적으로 안정적인 환자 CGI-S 4점 이하, 최소 6주간 항정신병약물 변화없이	투라시돈 40-120mg 1일 1회 반복 경구 투여 *80mg/일로 복용 시작하고 8일차부터 40-120mg/일로 조절 가능 리스페리돈 2-6mg 1일 1회 반복 경구 투여 *1-2일차에는	12개월+ 공 개연장6개 월 전환기간(1 -7일) →2가지 투여군 무작위배정 (lur,r is 2:1)→12개 월 치료	-	•장기 안정성 신체검사, 혈압, 체중, BMI, 허리둘레, AE, ECG, 골전환에 관한 지표, 골 전환과 밀도와 연관된 실험실 수치(CTx), 혈청 인과 칼슘 농도, 프로락틴, 부갑상선 호르몬, 25-hydroxyvitamin D, 총 및 자유 테스토스테론, 오스테오칼신, 골	•안전성 만성 조현병, 분열정동 장애를 앓고 있는 임상적으로 안정된 환자에서 투라시돈의 12달 치료는 안전하고 내약성 양호 •유효성 -19% 시험대상자가
----	-----------------------------------	--	---	---	---	---	---	--

			사용, 8주간 입원없음, PANSS 양성 점수 4점 이하 미국40) 629명 무작위 배정, 236명 완료(608명 유효성 분석, 안전성분석군 621명)	2mg/일, 3일차에는 4mg/일 복용, 8일차부터 2-6mg/일로 조절 가능 모든 시험약은 아침 식후 30분에 복용		알칼리성 포스파타아제, NTx, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, 월경주기 등 유효성 PANSS, CGI-S, MADRS •안전성 등 신체검사, 혈압, 체중, BMI, 허리둘레, AE, 12-lead ECG, 프로락틴, 실험실 검사, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, 월경주기 등	연구의 어떠한 지점에서 재발이 발생했으며, 20%의 루라시돈 투여 시험대상자 그리고 16%의 리스페리돈 투여 시험대상자가 재발을 경험함. 루라시돈 대 리스페리돈 재발 위험 비율은 1.31(95% 신뢰구간 CI:0.87, 1.97, p=0.194). 리스페리돈 대비 루라시돈의 비-열등성은 CI의 상한이 비-열등성 마진인 1.6보다 컸기 때문에 증명되지 못했음
--	--	--	---	---	--	---	---

[D1050302] 소아 시험대상자에서의 루라시돈 장기 안전성 및 유효성 평가를 위한 104주, 가변용량, 공개 라벨, 다기관, 확장 임상시험

3상	D1050302 (보고일: 2016.04.1 6.)	공개, 연장시험, 다국가(14 개국 111개 기관)	조현병환자, 자폐 장애 환자, 양극성 우울증 환자로 각각의 이중 맹검 연구(D10503 01, D1050325, D1050326)를 완료한 자 D1050301 271명, D1050325 125명, D1050326 306명 등록 327명 무작위 배정, 285명 완료(유효성 분석(ITT) 326명, 안전성분석군 326명)	루라시돈 20, 40, 60, 80mg 1일 1회 반복 경구 투여 *1-7일차 1ur40mg 치료, 이후 시험자 판단에 따라 20-80mg으로 조정 허용 저녁식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	104주	-	•안전성(1차) AE, SAE 실험실 검사, 활력 징후, 신체 검사, 키, 12-lead ECG, 체중, BMI, 허리둘레, CogState Computerized Cognitive Test Battery, BAS, AIMS, SAS, C-SSRS, UKU, Tanner 병기, 월경주기, 호르몬 파라미터, YMRS 등 •유효성 D1050301(조현병) -PANSS, CGI-S, PQ-LES-Q, CGAS D1050325(자폐장애) -ABC 자극 과민성 하위척도, 기타 하위척도 점수, CGI-S, CY-BOCS, CGSQ D1050326(양극성 우울증) -CDRS-R,	•안전성 -장기 공개 안전성 연장 연구에서 예상치 못한 이상반응이나 임상적으로 유의한 변화는 없었음 -루라시돈 사용한 치료를 최대 2년까지 대사, 호르몬, 인지 및 심혈관 기능 측정에 안전하고 내약성 양호 -소아 시험대상자에 대한 결과는 성인에서의 안전성 프로파일과 유사
----	---------------------------------------	---	---	--	------	---	--	---

							CGI-BP-S, CGASE, PQ-LES-Q, PARS, ADHD-RS	
[D1001001] 조현병에서 SM-13496의 용량-반응 시험(Late Phase-II)								
2b상	D1001001	무작위, 이중 맹검, 3용량, 평행군, 다기관(일 본51)	ICD-10 조현병 환자, 208명 무작위 배정, 123명 완료(유효성 분석(FAS) 195명, 안전성분석군 200명)	루라시돈 20, 40, 80mg 1일 1회 반복 경구 투여	8주	-	•유효성 BPRS, PANSS , Global Improvement Rating -베이스라인 대비 6주차 PANSS 총점 변화량(일차유효성) •안전성 DIEPSS, AE, 실험실 검사, 혈청 프로락틴, 활력 징후, 체중 등	•유효성 -BPRS 및 PANSS 총점과 용량의 관계를 평가하기 위해 최대 대조 방법이 사용됨. 대조 분석은 유의미한 수준에 도달하지 못함 -BPRS 및 PANSS 총점의 변화는 40mg군과 80mg군에서 기준값에 비해 유의미하게 감소함. 20mg군에서는 투여 전과 후 유의미한 감소가 나타나지 않았음 →20mg은 유효한 용량 아니었음. 40과 80mg에서 용량반응관계는 확인되지 않음 •안전성 -루라시돈 20 mg, 40 mg, 80 mg 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호 -약물이상반응에서 정좌 불능, 추체외로 장애, 혈액 프로락틴 증가는 높은 용량에서 더 높은 빈도로 발생함
[D1001016] 조현병 치료에서 SM-13496의 탐색적 임상시험								
2a상	D1001016	공개라벨, 비대조군, 가변용량, 다기관(일 본37개 기관)	ICD-10 조현병 환자, 70명 무작위 배정, 45명 완료(유효성 분석(FAS) 65명, 안전성분석군 69명)	루라시돈 20-80mg 1일 1회 반복 경구 투여 *초기용량 20mg/일, 이후 20-80mg/일 증량 또는 감량 가능, 증량 시 1일에 20mg씩 증량	8주	-	•유효성 BPRS, PANSS, GIR -BPRS와 PANSS 총점의 변화량(일차유효성) •안전성 DIEPSS, AE, 실험실 검사, 혈청 프로락틴, 활력 징후, 체중, 항파킨슨약의 병용 발생률 등	•유효성 -BPRS 및 PANSS 총점 모두 기준으로부터 유의미하게 감소함. 최종 용량, 최대 용량, 가장 빈번한 용량을 분석했을 때, 저용량인 20, 40mg/일 군보다 고용량인 60, 80mg/일 군에서

								감소량이 더 크게 나타남. •안전성 루라시돈 20-80mg 용량 범위에서 1일 1회 치료는 안전하고 내약성 양호 시험약과 인과관계 배제할 수 없는 SAE는 3건으로 신경이완제 악성 증후군, 혈당증가, 경련이었음(적절한 치료이후 해결)
[D1001036] 조현병에서 SM-13496의 장기 투여 시험								
2상	D1001036	공개라벨, 가변용량, D1001001 시험의 12개월 장기 연장시험, 다기관(일본 50개 기관)	18세 이상 조현병 환자 102명 무작위 배정, 63명 완료(유효성 분석(FAS) 99명, 안전성분석군 99명)	루라시돈 20-120mg 1일 1회 반복 경구 투여 *초기 용량 40mg/일, 최대 120mg/일까지 1회 20mg씩 증량	52주 (D1001001 투여기간 8주 포함)	-	•유효성 BPRS, PANSS, GIR -52주차 BPRS와 PANSS 총점의 변화(일차유효성) •안전성 DIEPSS, AE, 실험실 검사, 혈청 프로락틴, 활력 징후, 체중 등	•유효성 -PANSS 총점은 시험 D1001001의 기준값 86.5 ± 19.4에서 투여 종료 시 74.2 ± 24.6으로 감소했으며(기준값으로부터 변화: -12.3 ± 21.5), BPRS 총점 48.4 ± 11.3에서 40.0 ± 13.6으로 감소(기준값으로부터 변화: -8.4 ± 12.6) -8주 차(시험 D1001001의 종료 시점이자 본 시험의 기준)에서의 PANSS 및 BPRS 총점 모두 52주 차까지 유지됨. PANSS 및 BPRS 점수 변화는 8주 차에 각각 -13.6 ± 15.0과 -9.7 ± 9.2였고, 그 이후에 점차 증가하여 52주 차에는 각각 -18.5 ± 16.9와 -12.4 ± 10.4였음 •안전성 -루라시돈 장기투여시 내약성 양호 -이상사례는 발생률은 4주간 65.7%로 1-4주 차에서 가장 높았으며, 이후 점차 감소하여 25주 차 이후에는 약

								20~30%를 유지함 -장기 투여의 결과로 나타난 새로운 유형의 이상사례는 없었으며, 투여기간 동안 발생물의 증가는 없었음
[D1001048] 조현병에서 SM-13496의 52주 장기 투여 시험								
2상	D1001048	공개라벨, 가변용량, 12개월 장기 시험, 다기관(일본 38개 기관)	ICD-10 조현병 환자, 186명 무작위 배정, 80명 완료(유효성 분석(FAS) 174명, 안전성분석군 182명)	루라시돈 40-120mg 1일 1회 반복 경구 투여 *초기 용량 40mg/일, 최대 120mg/일까지 1회 20mg씩 증량 16주 차 이후 용량은 40, 80, 120mg/일로 하였고, 이 시점 이후에는 significant AE 발생하지 않는 한 용량을 변경하지 않음(시험중 투여방법 변경)	52주	-	•유효성 BPRS, PANSS, GIR -52주차 BPRS와 PANSS 총점의 변화(일차유효성) •안전성 DIEPSS, AE, 실험실 검사, 혈청 프로락틴, 활력 징후, 체중, 항파킨슨약 병용 발생률 등	•유효성 -PANSS 총점은 기준값 78.3 ± 20.2에서 투여 종료 시 72.6 ± 24.5로 감소했으며(기준값으로부터 변화: -5.7 ± 17.2), BPRS 총점은 44.2 ± 11.5에서 40.8 ± 13.9로 감소(기준값으로부터 변화: -3.4 ± 10.4) -시험 과정 동안, PANSS 총점은 기준값 78.3 ± 20.2에서 4주 차 75.5 ± 21.6으로 감소, 16주 차 68.8 ± 20.4로 더 감소, 그 후 52주 차 64.1 ± 21.2로 점차적으로 계속 감소함. BPRS 총점은 기준값 44.2 ± 11.5에서 4주 차 41.0 ± 11.2으로 감소, 16주 차 37.5 ± 11.3으로 더 감소, 그 후 52주 차에는 34.7 ± 11.5로 점차적으로 계속 감소 •안전성 -루라시돈 장기투여시 내약성 양호 -장기 투여의 결과로 나타난 새로운 유형의 이상사례는 없었음
[D1050174] 조현병 환자에서 SM-13496 3가지 용량의 안전성 및 내약성에 대한 6개월, 공개, 용량 눈가림, 다기관 임상시험								
2b상	D1050174 (보고일: 2004.06.1)	공개라벨, 용량맹검, D1050049 시험의	#D1050049의 선정기준을 만족하고	루라시돈 20, 40, 80mg 1일 1회 반복 경구 투여	26주	-	•안전성 활력징후, 실험실 검사, 골전환율, 안저	•안전성 -루라시돈 20mg, 40mg, 80mg 1일

	4.)	6개월 연장시험, 다기관(미국22)	시험 완료한 자 98명 무작위 배정, 43명 완료	고정용량(D1050049 시험의 투여 용량을 계속 복용, 위약군 및 할로페리돌군은 무작위배정)			검사, 세극등 현미경 검사, 신체검사, 12-lead ECG, AE, EPS(SAS, BAS, AIMS) 등	1회 투여에서 임상적으로 유의미한 독성 프로파일이 나타나지 않았음 -SAE는 모든 치료군에서 유사, AE로 인한 중단에서 용량관계는 나타나지 않음 -내약성은 양호
[D1050199] 조현병 치료에서 SM-13496의 안전성 및 내약성에 대한 12개월, 공개, 다기관 임상시험								
2상	D1050199 (보고일: 2006.08.02.)	공개라벨, D1050196 시험의 12개월 연장시험, 다기관(미국20)	#D1050196 시험의 선정 기준을 만족하고 시험을 완료한 자 또는 최소 이주 이중맹검 시험 후 유효성 부족으로 중단한 자 61명 무작위 배정, 7명 완료 →11.5%의 시험자만 완료함(중단 54명 중 동의철회 21, 이상반응 11명, 추적조사 실패 8명 등)	루라시돈 80mg 1일 1회 반복 경구 투여	52주	-	•안전성 활력징후, 실험실 검사, 골전환율, 신체검사, 12-lead ECG, AE, EPS(SAS, BAS, AIMS) 등 •기타 CGI-S를 통한 정신 상태 모니터링	•탈락률 -중도탈락률은 88.5%였으며, 반 이상은 동의 철회, 추적 실패, 양성 약물 스크리닝, 또는 기타 미준수 등의 이유였음. 18%(11/61)은 AE로 인해, 6.6%(4/61)는 유효성 부족으로 인해 중도탈락함 -평균 노출량은 4개월 이하였고, 중앙 노출량은 2개월 미만이었음 •안전성 -루라시돈 80mg을 최대 12개월까지 1일 1회 투여에서 내약성은 이전 수행되었던 6개월의 장기 안전성 시험(D1050174)와 3개의 이전 단기(6주) 시험(D1050006, D1050049, D1050196)과 대체로 일치하였음
[D1050256] 제1형 양극성 우울증 치료를 위한 루라시돈의 24주, 유연 용량, 공개 확장 임상시험								
3상	D1050256 (보고일: 2013.08.30.)	공개연장, 유연용량, 다국가(캐나다3, 콜롬비아4, 체코7, 프랑스2, 독일1, 인도16, 일본4, 리투아니아4, 페루3, 폴란드3,	급속 순환 질병 경과(기분 장애 에피소드가 4회 이상이며, 최근 12개월 동안 8회 미만인 경우)가 있거나 없고, ([DSM-IV-TR] 기준에 따라 진단된)	루라시돈 20-120mg/일 1일 1회 반복 경구 투여 *lur 60mg으로 투여시작, 둘째날부터 20, 40, 60, 80, 100, 120mg으로 조절 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	24주 D1050235, D1050236 또는 D1050292 완료한 자	-	•유효성 MADRS, CGI-BP-S(우울), SDS, YMRS, Q-LES-Q-SF •안전성 AE, SAE, C-SSRS, 활력징후, 12-lead ECG, BAS, AIMS, SAS, 체중, BMI, 실험실 검사, 신체	•유효성 -MADRS 총점에 대해 공개 기준치부터 LOCF 끝점까지의 변화는 전체 집단 (n=778)에서 -4.4 ± 10.60 (95% CI: -5.2, -3.7)로 우울증 장이 계속해서 개선 됨. -CGI-BP-S 우울 점

		루마니아3, 러시아3, 슬로바키아7, 남아프리카공화국5, 우크라이나10, 미국54)	정신병적 특징이 없는 가장 최근의 우울 삽화가 있는 제1형 양극성 장애 환자 D1050235, D1050236 또는 D1050292 완료한 자 817명 참여, 559명 완료, 813명 시험약 투여 및 안전성 분석군 포함			검사 등	수에 대해 공개 기준치부터 LOCF 끝점까지의 변화는 전체 집단(n=778)에서 -0.58 ± 1.325 (95% CI $-0.67, -0.49$) -불안 증상(HAM-A), 삶의 질 (Q-LES-Q-SF), 기능 손상(SDS) 점수에서 전반적으로 그리고 이전의 이중 맹검 연구 치료를 기반으로 한 집단 모두에서 개선을 나타냄 •안전성 - 루 라 시 돈 (20-120mg/day) 투여는 가장 최근에 우울 삽화를 가지는 제1형 양극성 장애 시험대상자에서 24주간 안전하였으며 내약성 양호
--	--	--	--	--	--	------	--

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[D1050325] 자폐 장애와 관련된 자극 과민성을 가진 소아 및 청소년 시험대상자에서 루라시돈의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6주 무작위 배정, 평행군, 이중 맹검, 위약 대조군, 고정 용량, 다기관 임상시험								
3상	D1050325 (보고일: 2015.06.29.)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 고정용량, 평행군, 다기관(미국내40개 기관)	DSM-IV-TR로 진단된 자폐 장애 환자, 6-17세, ABC 자극 과민성 보조척도 기준 점수 18점 이상, CGI-S 4점 이상 150명 무작위 배정, 128명 완료(유효성 분석 148명, 안전성분석군 149명)	루라시돈 20 또는 60mg 1일 1회 반복 경구 투여 *lur60mg은 1-3일차에 lur20mg/일 투여, 4-6일차에 lur40mg/일 투여, 7일차부터lur60mg/일 투여, 필요시 1회에 한해 감량가능 저녁 식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용	6주 →6주 완료한 대상자는 104주 공개 연장 단계로 진행(D1050302) 기존항정신 약물 tapering→ 3가지 투여군 무작위배정 (lur20, 60, 위약 1:1:1)→6	-	•유효성 ABC, CGI-S, CGI-I, CY-BOCS, CGSQ -6주차 ABC 자극 과민성 보조척도 기준 변화(일차유효성) •안전성 AE, 실험실 검사, 활력 징후, 신체 검사, 키, 12-lead ECG, 체중, BMI, 허리둘레, BAS, AIMS, SAS, Tanner 병기, 월경주기 등	•유효성 -6주 차까지 ABC 자극 과민성 보조척도 점수 변화는 루라시돈 60mg/일 군에서 -9.4 ± 1.43 , 루라시돈 20mg/일 군에서 -8.8 ± 1.50 , 위약군에서 -7.5 ± 1.52 로 통계적 유의성 없었음(루라시돈 60mg/일 군 $-1.9(95\% \text{ CI: } 6.1, 2.2; p=0.36)$, 루라시돈

					주 치료			20mg/일 군 -1.3(95% CI: 5.6, 3.0; p=0.55)) -6주 차까지 CGI-S 변화는 루라시돈 60mg/일 군에서 -1.0 ± 0.16, 루라시돈 20mg/일 군에서 -1.1 ± 0.17, 위약군에서 -0.7 ± 0.17로 통계적 유의성 없었음 •안전성 자폐 장애와 관련된 자극 과민성이 있는 시험대상자에서 루라시돈(20mg/일 또는 60mg/일) 치료는 일반적으로 안전하고 내약성 양호
--	--	--	--	--	------	--	--	--

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

- ISE(Integrated Summary of Efficacy), ISS(Integrated Summary of Safety) 보고서 제출

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

- PBPER 보고서, Periodic Adverse Drug Experience 보고서 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 루라시돈 투여 용량과 치료반응의 상관관계는 명확하지 않았음. 치료적 확증 임상시험에서 유효성을 나타낸 유효용량 범위에서 용량 의존적인 효과 크기 증가가 확인되지 않았음. 신청 약물은 질환의 특성상 개별 환자에서의 적정 용량, 적정 치료농도가 존재하는 약물임에 대한 고려가 필요하며 40, 80, 120, 160mg일 각 투여용량은 위약대비 우월성을 입증한 결과가 존재하므로 유효용량 범위는 유지하고자 함. 용법용량항에 전문가가 환자의 임상적 반응에 따라 용량을 조절하여야 하며 가능한 최소 유효량을 투여해야 함을 명시하여 시정함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 안전성 결과는 비정형 항정신병약물의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. ‘혈청 프로락틴 증가’와 관련하여 아시아 임상시험과 비아시아 임상시험의 비교 결과에서는 아시아 임상시험에서 TEAE로 보고된 혈청 프로락틴 증가가 높은 경향이 확인되었으나 이로 인한 증상, 징후(유루증, 무월경, 여성형 유방, 발기불능 등)에는 유의한 차이가 없는 것으로 검토됨. 프로락틴 증가로 인한 발암 위험성은 명확히 나타나지 않았

음. 사용상의 주의사항 일반적 주의항에 정보 제시함. ‘자살’과 관련하여 시판후 데이터베이스에서 자살관련 이상사례가 다수 보고되었으나 기저 정신질환과 병용하는 항정신병약, 우울증 치료제 등 다른 교란요인 등과 루라시돈으로 인한 위해성 증가를 구분할 수는 없음. 소아 및 청소년 환자에서 대상 질환에 대한 지속 관리를 위해서는 약물의 장기 사용이 필요하다는 점이 인정 가능함. 사용상의 주의사항의 경고항 시정함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 성인 조현병, 성인 양극성 우울증, 청소년 조현병, 소아 및 청소년 양극성 우울증 각각에 대한 치료적 확증 임상시험에서 유효성 입증함. 용량-반응 관계가 명확하지 않았으며, 한국인을 포함하는 아시아 지역 치료적 확증 임상시험에서 유효성 입증에 실패한 시험이 존재하나 국내 가교3상 임상시험을 통하여 한국인에서의 유효성 및 안전성을 확인함. 위해성 측면에서 비정형 항정신병 약물의 알려진 이상반응이 확인됨. 신청 약물은 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등 전세계적으로 장기간 사용되어온 약물로서 사용 경험 및 약물 노출이 충분하여 기존 정보가 충분한 약물에 해당하며 새로운 위해성은 낮으며 국내 가교시험 결과 국내에서도 새로운 위해성에 대한 정보가 확인되지 않았음에 따라 유익성-위해성에 대한 결론은 긍정적인 것으로 평가됨.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내 가교 3상 임상시험 별도 수행함

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요 법	평가항목	결과
[BK-LuD-301] 급성 정신병적 증상을 보이는 조현병 환자를 대상으로 Lurasidone의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 제 3상 임상시험								
3상	BK-LuD-301 (보고서 Ver1.0, 2022.10.26.)	무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조 (국내 35개 기관) 비열등성	급성 정신병적 증상을 갖는 조현병 환자 (목표 총 206명(군당 72명, 탈락률 30% 고려 군당 103명)/PP 군 총145명)	•투여방법 washout 기간(최소 3일에서 최대7일) 동안 위약 투여, 이후 무작위배정되어 시험약 또는 대조약 투여, 임상시험용 의약품은 매일 저녁에 식사와 함께 또는 식후 30 분 이내에 4 정을 경구 투여 •시험약 투여군 Lurasidone 80 mg 을 시작 용량으로 하여 첫 2 주간 시험자 판단에 따라 환자의 상태를 고려하여 Lurasidone 80 mg,	스크리닝(14일)→washout(3-7일)→무작위배정→치료기(첫 2주간 증량 이후 시험종료(week6)까지 고정용량)→마지막 복용 1주일후 추적관찰(week7)	기존 복용 정신병 치료제 적절히 중단	•일차 유효성 기저치로부터 6주의 PANSS 총 점수의 변화량 •이차 유효성 -기저치로부터 6주의 CGI-S 변화량 -기저치로부터 6주의 PANSS 양성증상, 음성증상, 일반정신병리 점수의 변화량 -기저치로부터 6주의 반응자(PANSS 총 점수가 20%이상 개선)	•유효성 PP 분석군 결과, 베이스라인 대비 6주차 PANSS 총점 변화량은 시험군에서 -26.42±2.02점, 대조군에서 -27.33±2.01점이었으며, 변화량 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간은 [-6.35, 4.53]을 나타냄. 대조군에 대한 시험군의 비열등성 입증함(비열등성 마진 (-8.99))

			120 mg, 160 mg 으로 순차적으로 증량하고, 이후 Week 2부터 시험 종료시까지 Lurasidone 160 mg을 투여. -시험약: Latuda®정 40mg/80mg •대조약 투여군 Quetiapine XR 300 mg을 시작 용량으로 하여 첫 2 주간 시험자 판단에 따라 환자의 상태를 고려하여 Quetiapine XR 300 mg, 450 mg, 600 mg 으로 순차적으로 증량하고, 이후 Week 2부터 시험 종료시까지 Quetiapine XR 600 mg 을 투여 -대조약: 썬로켈서방정 150mg/300mg(쿠에 티아핀푸마르산염)		비율 •안전성 -이상반응, 신체검사, 활력징후, 체중/BMI/허리 둘레, ECG, 프로락틴 검사를 포함한 실험실적 검사, DIEPSS, C-SSRS 등	•안전성 이상반응은 시험군 91.18%(93/102 명)에서 264건, 대조군 83.65%(87/104 명)에서 252건이 보고됨 -시험군에서는 Akathisia, Nausea, Anxiety, Insomnia 등이 많이 보고되었고, 대조군에서는 Constipation, Akathisia, Dizziness, Nausea 등이 많이 보고됨
--	--	--	--	--	---	--

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	·20-60mg에서 선형적(Linear) 약동학 특성을 나타냄
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	·권장 용법·용량에서 완만한(Flat) 약력학적 특성을 나타냄
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	·20-160mg/day의 넓은(Wide) 치료용량 범위를 가짐
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive Single pathway</u> Genetic polymorphism	·간 대사효소 중 CYP3A4에 의한 한 가지 경로로 주로 대사됨(Extensive single pathway)
Bioavailability	high	<u>Low</u>	·절대 생체이용율은 20% 낮음(Low) ·공복 대비 식후 상대 생체이용율이 약 2배 증가함
Protein binding	Low	<u>High</u>	·모약물(parent drug)과 주요 활성대사체의 혈청단백 결합율이 각각 99.8%와 98.8%이상으로 높음(High)
Drug interaction	Little	<u>High</u>	·약물대사효소인 CYP3A4에 대한 억제 효과는 약함 CYP3A4 억제제와 유도제에 큰(High) 영향을 받음 약물수송체 P-gp에 미치는 영향은 매우 약함 디곡신(P-gp의 기질), 리튬, 미다졸람(CYP3A4 기질), 경구피임약(에스트로겐/프로게스테론)의 용량 조정은 요구되지 않았음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	·전신적(Systemic)으로 흡수되어 효과를 나타냄

	Less	More likely	Comments
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	전문의약품으로 처방에 의해 투여 가능하며, 비임상 자료와 임상 자료 확인 결과 오남용 가능성은 희박함(Little potential)
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	조현병은 우울증, 강박장애, 공황장애, 물질사용장애 등의 정신질환과 동반되는 경우가 적지 않아 병용 투여 가능성 높음(High)

6.6.3. 가교자료평가

- 외국 모시험(D1050233)과 국내 가교임상시험(BK-LuD-301)과의 비교결과
 - 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 6 주 시점의 PANSS 총점 변화에 있어 한국인 환자, 다국가 환자, 아시안 환자 모두에서 루라시돈군과 쿠에티아핀군은 임상적으로 유의한 치료 효과를 보였으며, 쿠에티아핀 대비 루라시돈의 치료 효과에서 인종 간 유사함을 나타냄. 이차 유효성 평가변수인 6 주 시점에서의 CGI-S 점수 변화량 및 PANSS 하위점수 (Positive, Negative, General Psychopathology)의 변화량에서도 쿠에티아핀 대비 루라시돈의 치료 효과에서 인종 간 유사함을 나타냄. PANSS 반응자(기저치 대비 6 주 시점에 PANSS 총점이 20% 이상 개선된 대상자)에서 루라시돈군의 반응자 비율은 국내 임상시험에 비해 외국 임상시험에서 다소 높은 결과 나타냄
 - BK-LuD-301 시험이 D1050233 에 비해 루라시돈군 및 쿠에티아핀군 모두에서 이상반응 및 약물이상반응 발생률이 높았으나 인종 간 차이보다는 두 임상시험의 수행 시점 차이에 기인한 면이 있는 것으로 사료됨. 쿠에티아핀군 대비 루라시돈군의 이상반응, 약물이상반응, 중대한 이상반응 양상은 한국인 환자, 다국가 환자, 아시안 환자간 유사하였고, 한국인에서만 특이적인 양상은 확인되지 않았음.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- (한국인이 참여한 다국가 임상시험) 다국가 임상시험 중 6건의 3상 임상시험에 한국인이 참여함. 아시아 성인 조현병 환자 임상시험에서 인종간 안전성 결과는 유사한 것으로 판단됨. 해당 임상시험은 루라시돈의 유효성을 입증하지 못하였으며 한국인 하위군에서도 위약군과의 유의미한 차이 나타나지 않았음. 유효성과 관련하여 비아시아인 임상시험과 시험대상자를 유사한 대상으로 재추출한 사후분석에서 통계적인 유의미성은 없으나 경향성 측면에서 비아시아인 임상시험과 유사한 경향이 확인되며 한국인에서의 하위분석에서도 특이적으로 다른 경향이 확인되지 않았음. 한국인 소아 환자가 참여한 조현병 대상 임상시험, 양극성 1형 우울증 대상 임상시험 두건에서 참여한 한국인 소아 환자수는 매우 제한적으로 유효성 측면에서의 경향을 확인할 수 없는 숫자이며, 안전성 측면에서 보고된 이상반응은 한국인에서 특이적이거나 유의한 우려는 확인되지 않음
- (국내 가교시험) 국내 가교 3상 임상시험에서 한국인에 대한 유효성과 안전성을 확인함. 국내 가교시험과 다국가 임상시험(D1050233)에 보고된 이상반응 중 국내에서 2배 이상 높게 보고된 이상반응별로 해당 이상반응의 중증도, 인과관계, 회복여부, 약물 중단에 대한 상세 내용을 검토한 결과, 전반적으로 중증도는 경증이었으며 정좌불능, 불안, 불면증, 혈중 프로락틴 증가 등에서 중등증의 이상반응이 보고되었으나 대부분이 회복됨. 루라시돈 임상시험에서 보고되지 않았던 종류의 이상반응은 확인되지 않았으며 중증도, 회복여부 등을 고려할 때 한국인에서의 내약성은 양호하다고 판단됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화	좌동	
용법용량	이 약은 식사와 함께 또는 식후에 투여한다. 1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 - 성인: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 160 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160 mg이다. - 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 - 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20 ~ 120 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120 mg이다. - 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다.	식사와 함께 투여 시 흡수가 증가되므로 이 약은 식사와 함께 또는 식후에 투여한다. 이 약의 치료 용량은 전문의 판단 및 환자의 임상적 반응에 따라 조절되어야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다. 1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 - 성인: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 160 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160 mg이다. - 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 - 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20 ~ 120 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120 mg이다. <u>임상 시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다.</u> - 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다	

	3. 신장애 환자 중등증(크레아티닌 청소율: 30 ~ <50 mL/분) 및 중증(크레아티닌 청소율: < 30 mL/분)의 신장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 총 80 mg을 초과해서는 안된다. 4. 간장애 환자 중등증(Child-Pugh Score 7 ~ 9점) 및 중증(Child-Pugh Score 10 ~ 15 점)의 간장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 중등증 간장애 환자는 1일 총 80 mg을 초과해서는 안되며, 중증 간장애 환자는 1일 총 40 mg을 초과해서는 안된다. 5. 임상시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다. 따라서 용량 증량 시 전문의 판단 및 환자의 임상적 반응에 따라 증량해야 한다. 6. CYP3A4 저해제 - 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클라리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. - 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젬, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라과밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용투여 하는 경우 1일 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 7. CYP3A4 유도제 - 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와	- <u>양극성 장애와 관련한 조증삽화의 치료에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.</u> 3. 신장애 환자 중등증(크레아티닌 청소율: 30 ~ <50 mL/분) 및 중증(크레아티닌 청소율: < 30 mL/분)의 신장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 총 80 mg을 초과해서는 안된다. 4. 간장애 환자 중등증(Child-Pugh Score 7 ~ 9점) 및 중증(Child-Pugh Score 10 ~ 15 점)의 간장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 중등증 간장애 환자는 1일 총 80 mg을 초과해서는 안되며, 중증 간장애 환자는 1일 총 40 mg을 초과해서는 안된다. 5. CYP3A4 저해제 - 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클라리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. - 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젬, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라과밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용투여 하는 경우 1일 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다. 6. CYP3A4 유도제 - 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와	
--	--	---	--

병용투여 해서는 안된다. - 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제 (예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제와 7일 이상 투여한 이후에 이 약의 용량을 증량해야 한다. 8. 자몽 및 자몽주스 자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.	병용투여 해서는 안된다. - 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제 (예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제와 7일 이상 투여한 이후에 이 약의 용량을 증량해야 한다. 7. 자몽 및 자몽주스 자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.
---	---

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: Latuda(lurasidone hydrochloride) tablets 20mg, 40mg, 60mg, 80mg, 120mg, 2010.10.28 허가, Sunovion Pharma America, Inc.
- 효능효과: (13세 이상)정신분열병, (10세 이상)양극성장애 I형(양극성 우울증)과 관련된 우울 삽화
- 용법용량(성인): 정신분열병: 1일 1회 40mg로 시작 → 40~160mg
양극성우울증: 1일 1회 20mg로 시작 → 20~120mg
- EMA: Latuda(lurasidone) 18.5mg, 37mg, 74mg film-coated tablets, 2014.3.21허가, Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A.
- 효능효과: (13세 이상) 정신분열병
- 용법용량(성인): 37mg 1일 1회로 시작 → 37~148mg
- 캐나다: Latuda(lurasidone hydrochloride) tablets 20mg, 40mg, 60mg, 80mg, 120mg, 2012.09.06. 판매, Sunovion Pharma Canada, Inc.
- 효능효과: (15세 이상) 정신분열병 → 13-14세에서는 허가되지 않음
(13세 이상) 양극성장애 I형(양극성 우울증)과 관련된 우울 삽화
- 용법용량(성인): 정신분열병: 1일 1회 40mg로 시작 → 40~160mg
양극성우울증: 1일 1회 20mg로 시작 → 20~120mg
- 일본: Latuda(lurasidone) 20mg, 40mg, 60mg, 80mg정, 2020.06. 판매 개시
- 효능효과: (성인)정신분열병, (성인)양극성장애 I형(양극성 우울증)과 관련된 우울 삽화
- 용법용량(성인) : 정신분열병: 통상 1일 1회 40mg → 40~80mg
양극성우울증: 통상 1일 1회 20-60mg
- 호주, 바레인, 브라질, 캐나다, 중국, 콜롬비아, EEA, 홍콩, 일본, 사우디 아라비아, 쿠웨이트, 마카오, 오만, 카타르, 러시아, 싱가포르, 스위스, 대만, 태국, UAE, 영국, 미국 등에서 허가됨

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비정형 항정신병약물로서 ‘세로켈정(쿠에티아핀푸마르산염)’, ‘리스페달정(리스페리돈)’, ‘아빌리파이정(아리피프라졸)’ 등과 비교함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	부광약품(주)	허가일	2023.11
제품명	라투다정20/40/60/80/120 밀리그램(루라시돈염산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP_LTD_2022 v1.1
주성분 및 함량	1정 중 루라시돈염산염 20, 40, 60, 80, 120mg		
효능·효과	1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
·추체외로 증상(정좌불능, 근육 긴장 이상증, 지연 운동 이상증, 파킨슨증) ·과민성 ·신경 이완제 악성 증후군	-일반적 약물감시 -시판 후 조사	-첨부분서(안) -환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·자살 행동 (예, 자살, 자살 생각, 자살 시도) ·발작	-일반적 약물감시 -시판 후 조사	-첨부분서(안) -환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
·임신 중 사용 ·수유 중 사용 ·소아에서의 사용 (허가외 사용 정보는 제한적임) ·고령자에서의 사용 (허가 외 사용 정보는 제한적임) ·신장, 간장 혹은 심장 장 애 환자에서의 사용 ·장기 사용에 대한 안전성	-일반적 약물감시 -시판 후 조사	-첨부분서(안) -환자용 사용설명서