

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.03.28.	접수번호	20160054973
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	명인제약(주)		
제 품 명	큐로켈정50밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	쿠에티아핀푸마르산염		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정(128mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염 57.57밀리그램 (쿠에티아핀으로서 50mg)		
신청 사항	효능효과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 정신분열병 2. 양극성장애 <ul style="list-style-type: none"> - 양극성장애와 관련된 조증삽화의 치료 - 양극성장애와 관련된 우울삽화의 치료 	
	용법용량	<p>(정제)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 정신분열병 성인 : 식사와 관계없이 1일 2회 투여한다. 치료 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이다. 4일 이후부터는 300~400 mg의 1일 상용유효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물내성에 따라 용량이 1일 150~750 mg내에서 조절될 수 있다. 2. 양극성장애 - 양극성장애와 관련된 조증삽화의 치료 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 투여한다. 단독요법제로서 또는 기분안정제의 보조요법제로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 100 mg, 2일째 200 mg, 3일째 300 mg, 4일째 400 mg이다. 6일째까지 1일 총 용량을 800 mg까지 증가 가능하며 1일 200 mg 이하로 증가하여야 한다. 환자개개인의 임상결과 및 약물내약성에 따라 용량이 1일 200~800 mg내에서 조절될 수 있으며 1일 사용유효용량은 400~800 mg이다. - 양극성장애와 관련된 우울삽화의 치료 	

		<p>성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침전 투여한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째에 300mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증임상시험에서는 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg, 5일째 400 mg, 8일째 600 mg까지 투여하였다. 1일 권장용량은 300 mg이다. 항우울 효과는 300 mg과 600 mg 모두에서 나타났으나, 600 mg에서 추가적인 이점은 없었다. 약에 대한 내성이 있는 개인의 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200 mg까지 감량 가능한 것으로 알려졌다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 고령자 : 다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여시에 주의해서 투여해야 한다. 고령자는 이 약을 1일 25 mg로 투여를 시작하여 1일 25~50 mg씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일수 있다. ○ 소아 및 청소년 : 이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다. ○ 신부전, 간부전 환자 : 쿠에티아핀의 경구투여후 청소율은 신부전, 간부전 환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간부전이 알려진 환자에서는 주의 깊게 투여해야 한다. 신부전, 간부전 환자는 이 약을 1일 25 mg으로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25~50 mg씩 점차적으로 증량한다.
최종 허가 사항	허가일자	2016.05.31.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황	-	

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 구민지, 김미조, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 인정

* 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

(정제)

1. 정신분열병
2. 양극성장애
 - 양극성장애와 관련된 조증삽화의 치료
 - 양극성장애와 관련된 우울삽화의 치료

○ 용법·용량

(정제)

1. 정신분열병

성인 : 식사와 관계없이 1일 2회 투여한다. 치료 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이다. 4일 이후부터는 300 ~ 400 mg의 1일 상용유효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물내성에 따라 용량이 1일 150 ~ 750 mg내에서 조절될 수 있다.

2. 양극성장애

- 양극성장애와 관련된 조증삽화의 치료

성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 투여한다. 단독요법제로서 또는 기분안정제의 보조요법제로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 100 mg, 2일째 200 mg, 3일째 300 mg, 4일째 400 mg이다. 6일째까지 1일 총 용량을 800 mg까지 증가 가능하며 1일 200 mg 이하로 증가하여야 한다. 환자개개인의 임상결과 및 약물내약성에 따라 용량이 1일 200 ~ 800 mg내에서 조절될 수 있으며 1일 사용유효용량은 400 ~ 800 mg이다.

- 양극성장애와 관련된 우울삽화의 치료

성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침전 투여한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째에 300mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증임상시험에서는 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg, 5일째 400 mg, 8일째 600 mg까지 투여하였다. 1일 권장용량은 300 mg이다. 항우울 효과는 300 mg과 600 mg 모두에서 나타났으나, 600 mg에서 추가적인 이점은 없었다. 약에 대한 내성이 있는 개인의 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200

mg까지 감량 가능한 것으로 알려졌다.

- 고령자 : 다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여시에 주의해서 투여해야 한다. 고령자는 이 약을 1일 25 mg로 투여를 시작하여 1일 25 ~ 50 mg씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일수 있다.
- 소아 및 청소년 : 이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.
- 신부전, 간부전 환자 : 쿠에티아핀의 경구투여후 청소율은 신부전, 간부전 환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간부전이 알려진 환자에서는 주의 깊게 투여해야 한다. 신부전, 간부전 환자는 이 약을 1일 25 mg으로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25 ~ 50 mg씩 점차적으로 증량한다.

○ 사용상의 주의사항

(정제)

1. 경고

1) 자살성향 및 항우울제 : 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18 ~ 24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다.

2) 고혈당 및 당뇨병 : 이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약물을 투여받는 일부 환자에서 극단적인 경우에 케톤산증이나 과삼투성 혼수 또는 사망과 관련있는 고혈당이 보고되었다. 정신분열증 환자에서 당뇨 위험 증가의 가능성이 있고 일반 인구군에서 당뇨가 증가하고 있으므로 비정형 항정신병 약물과 비정상적인 혈당과의 관계를 평가하는 것은 복잡하다. 아직까지 이 약이 고혈당이나 당뇨병을 일으킨다는 직접적인 인과관계가 분명하게 증명된 것은 아니지만, 외국에서의 여러 역학연구나 시판 후 조사 결과 이 약 투여 후에 혈당이 상승하여 당뇨병 케톤산증이나 당뇨병 혼수 등을 포함한 고혈당 관련 이상반응의 위험성

이 증가될 수 있음이 확인되었다. 비정형 항정신병 약물 투여 환자에서 고혈당 관련 이상 반응의 위험을 정확하게 추정하는 것은 없다. 특히 고혈당이나 비만 등의 당뇨 위험 요인이 있는 환자에서는 혈당이 증가하여 대사 장애가 급속히 악화될 수 있다.

따라서 최소한 당뇨 진단 환자나 당뇨 병력이 있는 환자는 이 약 투여 시작시 혈당 조절 악화에 대하여 주기적으로 모니터링 하여야 하며, 당뇨 가족력 또는 고혈당, 비만 등 당뇨에 대한 위험인자가 있는 환자는 이 약 투여 시작시와 투여 중 주기적으로 혈당을 측정하도록 한다.

또한 당뇨병 환자나 당뇨의 위험인자가 없는 환자라도 이 약을 투여하는 동안 모든 환자에게서 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨, 다식, 허약 등을 포함하는 고혈당 증상을 주의 깊게 모니터링 하는 등 혈당 수준을 관찰한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 이러한 고혈당 증상을 환자와 그 가족에게 충분히 설명하여야 한다. 환자와 그 가족은 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨와 같은 비정상적 상태에 대해 주지하고 이러한 증상들이 나타나면 의사와 상담하도록 지시받아야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈당이 발생하는 환자는 공복시 혈당 검사를 하도록 한다. 일부 경우에서, 비정형 항정신병 약물 투여 중단시 고혈당이 소실되었다. 그러나, 일부 환자들은 의심되는 약물의 투여 중단에도 불구하고 항당뇨 치료를 지속해야 했다.

3) 신경이완제약성증후군 : 신경이완제약성증후군이 이 약을 포함한 항정신병약 투여와 연관이 있었다. 드물게 악성 신경마비 증상이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 이상 고열, 정신상태변화, 근육경직, 자율신경불안증(불규칙적인 맥박/혈압, 빈맥, 발한, 심장 부정맥)이 있으며 부가적으로 크레아틴포스포키나제 증가, 미오글로빈뇨증(황문근용해), 급성 신부전도 나타날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상처치를 해야 한다.

환자가 신경이완제약성증후군에서 회복된 후 항정신병 약물의 치료가 필요하다면 약물 치료의 재도입을 주의깊게 고려하여야 한다. 신경이완제약성증후군의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.

4) 추체외로증상 및 지연성운동이상증 : 다른 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연성운동이상증을 일으킬 위험이 있다. 만약 지연성운동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 지연성운동이상증은 약물 중단 후에 악화되거나 발생될 수도 있다.

지연성운동이상증의 발생율은 고령자, 특히 여성 고령자에서 높은 것으로 보이지만, 항정신병 약물 치료 시작 시기에 어느 환자에서 이런 증후군이 나타날지 예측할 수 있는 발생을 추정에 의존하는 것은 불가능하다. 지연성운동이상증이 나타날 위험과 비가역적으로 될 가능성은 치료기간이 늘어나고 투여한 총 축적량이 늘어남에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나 흔하지는 않지만 저용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다. 단기간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.

5) 치매 노인 환자 : 이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았

다. 비정형성 항정신병 약물들을 메타 분석한 결과, 치매 관련 정신병을 가진 노인 환자에서 위약보다 사망 위험성이 증가하였다. 이 약을 가지고 한 2개의 10주 위약 대조 연구에 의하면, 동일 환자군(710명, 평균 연령 83세, 연령 범위 56 ~ 99세)에서 이 약 투여 환자의 사망률은 5.5%였고 위약군의 사망율은 3.2%였다. 이러한 임상시험들의 환자들은 해당 인구군에서 예상되는 것과 동일하게 다양한 원인으로 사망하였다. 이러한 자료들에서는, 치매 노인 환자에 대해 이 약의 치료와 사망간의 인과 관계가 확립되지 않았다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

6) 중증 호중구감소증 : 이 약 투여 임상시험에서 중증 호중구감소증($<0.5 \times 10^9/L$)이 흔하지 않게 보고되었다. 중증 호중구감소증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 관계는 명백하지 않았다. 호중구감소증에 대한 가능한 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치의 기존재와 약물 유도성의 호중구 감소증 병력을 들 수 있다. 호중구 수가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자들은 감염 증상 및 징후를 관찰하고 호중구 수가 $1.5 \times 10^9/L$ 를 초과할 때까지 호중구 수를 추적한다.

7) 뇌혈관 질환 이상반응 위험 증가 : 일부 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매 환자에 대한 무작위, 위약대조 임상 시험 결과 뇌혈관 질환 발생 위험이 3배가량 증가하는 것으로 나타났다. 위험률이 높아지는 이유는 알려져 있지 않다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.

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

9) 동반 질환 : 이 약은 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 다른 저혈압 요인이 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다. 쿠에티아핀은 특히 초기 증량 기간 동안 기립성 저혈압을 야기할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 혼수상태의 환자(이 약이 혼수를 악화시킬 수 있다.)
- 3) 바르비투르산염 등의 중추신경억제제제의 강한 영향아래 있는 환자(중추신경억제작용이 증강될 수 있다.)
- 4) 에피네프린을 투여 중인 환자
- 5) 당뇨병 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
- 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애

(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 이 약을 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자(이 약은 간에서 주로 대사되므로 소실을 감소에 따라 혈중 농도가 증가할 수 있다. 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량한다.)
- 2) 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자 (최초 투여동안 일과성 저혈압이 나타날 수 있다.)
- 3) 간질이나 유사 질환 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
- 4) 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
- 5) 고령자
- 6) 당뇨병 가족력, 고혈당 혹은 비만 등의 당뇨병의 위험인자가 있는 환자
- 7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

4. 이상반응

- 1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 경미한 무력증, 변비, 빈맥, 기립저혈압, 소화불량이다.
- 2) 다른 항정신병약과 마찬가지로 실신, 신경이완제약성증후군, 백혈구감소증, 호중구감소증, 말초부종이 이 약 투여와 관련 있었다.

Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS III Working Group ; 1995)의 추천 양식에 따른 이상반응의 빈도는 다음과 같다. 이상반응 발현빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(≥1% ~ <10%), 때때로(≥0.1% ~ <1%), 드물게(0.01% ~ <0.1%), 매우 드물게 (<0.01%)로 구분하였다.

기관계	빈도	이상반응
신경계	매우 자주	어지러움 ^{a, e, q} , 졸림 ^{b, q}
	자주	실신 ^{a, e, r} , 추체외로증상 ^{a, p} , 구음장애
	때때로	발작 ^a , 불안정다리증후군, 지연성운동이상증
정신계	자주	악몽
소화기계	매우 자주	구강건조
	자주	변비, 소화불량
	때때로	삼킴곤란 ⁱ
호흡기계	자주	비염
심혈관계	자주	빈맥 ^{a, e}
혈관계	자주	기립성저혈압 ^{a, e, q}
혈액 및 림프계	자주	백혈구감소증
	때때로	호산구증가증

면역계	때때로	과민반응
	매우 드물게	아나필락시스 반응 ^f
생식기계	드물게	지속발기증(음경강직증), 유즙분비증
대사 및 영양	자주	식욕 증진
전신 및 투여부위	매우 자주	금단증상 ^{a, j}
	자주	경미한 무력증, 말초 부종, 과민성
	드물게	항정신병약물약성증후군 ^a , 혈중 크리아틴 인산 효소 증가 ^m
임상 수치	매우 자주	혈청 트리글리세리드 증가 ^k , 총콜레스테롤 증가(주로 LDL 콜레스테롤) ^l , HDL 콜레스테롤 감소 ^r , 체중 증가 ^c
	자주	혈청 간 효소(ALT, AST) 증가 ^d , 호중구 수 감소 ^g , 고혈당 수준으로의 혈당 증가 ^h , 혈청 프로락틴 증가 ^o
	때때로	γ -GT 증가 ^d , 혈소판 감소 ⁿ

a. 일반적 주의 항 참고

b. 초기 투여 2주간 졸림 증상이 있을 수 있으나 투약을 지속함에 따라 완화된다.

c. 기저치로부터 7% 이상의 체중증가 자료에 근거함. 성인 투여시 초기에 주로 증가된다.

d. 무증상의 혈청 트랜스아미나제(AST, ALT) 혹은 γ -GT의 상승이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상승은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이었다.

e. α 1-아드레날린차단작용이 있는 다른 항정신병약과 같이 이 약은 기립저혈압(어지러움과 연관된), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 실신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 증량시에 발생한다.

f. 아나필락시스 반응은 시판 후 보고에 근거한다.

g. 호중구 기저값이 $1.5 \times 10^9/L$ 이상인 환자 대상의 위약 대조 단독요법 임상시험에서, 적어도 한 번 $1.5 \times 10^9/L$ 미만으로 감소한 경우는 이 약 투여 환자에서 1.72%, 위약 투여 환자에서 0.73%였다. 치료 발현성으로 호중구가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만으로 된 환자에게 투여를 중단하도록 하는 프로토콜 개정 이전에 수행된 임상시험에서, 호중구 수가 적어도 한 번 $0.5 \times 10^9/L$ 미만으로 감소된 환자는 이 약 투여군에서 0.21%, 위약군에서 0%였고 호중구 수가 $0.5 \times 10^9/L$ 이상이면서 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자는 이 약 투여군에서 0.75%, 위약군에서 0.11%였다.

h. 적어도 한번 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 비공복시 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우

i. 양극성 우울증의 임상시험에서 위약 대비 쿼티아핀에서 삼킴곤란의 증상이 증가됨이 관찰되었다.

j. 투여 중지 후의 증상을 평가하는 위약 조절 단독 요법 임상시험에서 투약을 갑자기 중

단시 투여 중지 후의 증상의 발병률은 쿠에티아핀에서 12.1%, 위약에서 6.7%였다. 개개인의 이상반응 증상(불면, 구역, 두통, 설사, 구토, 어지러움, 과민반응)은 각 투여군에서 5.3%를 초과하지 않았고 투여 중단 1주 후에 원만히 해결되었다.

k. 적어도 한번 트리글리세리드 200 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 트리글리세리드 150 mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우

l. 적어도 한번 콜레스테롤 240 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 콜레스테롤 200 mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우

m. 임상시험의 혈중 크레아틴 인산효소에 대한 이상반응에 근거하였을 때 혈중 크레아틴 인산효소 증가는 항정신병약물약성증후군과는 관련이 없다.

n. 적어도 한번 혈소판 $\leq 100 \times 10^9/L$ 인 경우

o. 18세 이상의 환자에게서 프로락틴 수치가 남성에게서 20 $\mu g/L$ 초과, 여성에게서 30 $\mu g/L$ 초과인 경우

p. 경고항의 추체외로증상 참고

q. 넘어짐을 유발할 수 있음.

r. HDL 수치가 남성에게서 40 mg/dL 미만, 여성에게서 40 mg/dL 미만인 경우

3) 이 약 투여가 갑상선 호르몬 농도 특히 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도를 용량의존적으로 경미하게 감소시키는 것과 연관이 있었다. 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도 감소는 쿠에티아핀 투여 초기 2~4주내에 최대치였고 장기간 투여시 더 이상의 감소는 없었다. TSH 농도에 임상적으로 유의한 변화의 증거는 없었다. 거의 모든 경우에 투여기간과 상관 없이, 쿠에티아핀 투여중지는 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도에 가역적 영향과 연관이 있다. 단지 고용량에서만 총 T3 농도 및 가역적 T3 농도가 매우 적게 감소하였다. TBG의 수준은 변화하지 않았으며 일반적으로 TSH의 반비례적 증가는 나타나지 않았다. 이는 이 약이 임상적으로 유의한 갑상선기능저하유발을 일으키지 않음을 암시하였다.

4) 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기존 당뇨의 악화가 매우 드물게 보고되었다.

5) 다른 항정신병약물과 같이 이 약은 주로 투여 초기에 체중증가와 관련이 있을 수 있다.

6) 다른 항정신병약물과 같이 이 약은 QT 간격 연장을 야기할 수 있으나 임상시험에서는 QT 간격의 지속적 증가와 연관이 없었다.

7) 위약대조 2상 및 3상 임상시험에서 위약과 같거나 낮은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 통증, 감염, 적대감, 우발적 손상, 저혈압, 구역, 구토, 격앙, 불면증, 신경증, 장시간의 정좌불능, 고긴장, 진전, 우울, 착감각증, 인두염, 약시.

8) 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우 적절한 처치를 한다. 필요시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.

9) 급성의 금단현상이 보고되었다.

10) 추체외로증상

다음의 임상시험(단독요법 및 병용 요법)은 쿠에티아핀 일반정과 서방정의 치료를 모두 포함한다.

(1) 정신분열병과 양극성 조증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 추체외로증상의 총 발생률은 위약과 유사하였다(정신분열병에 대한 임상시험 : 쿠에티아핀에서 7.8%, 위약에서 8.0% ; 양극성 조증에 대한 임상시험 : 쿠에티아핀에서 11.2%, 위약에서 11.4%).

(2) 양극성 우울증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 추체외로증상의 총 발생률은 쿠에티아핀군에서 8.9%, 위약에서 3.8%였으며, 개개 이상반응(예, 정좌불능, 추체외로질환, 진전, 운동이상증, 근긴장이상, 불안정, 근육 경직, 정신운동과다활동, 불수의 근수축)의 발생률은 일반적으로 낮았으며 모든 치료군에서 4%를 초과하지 않았다.

(3) 정신분열병, 양극성장애, 주요우울장애 및 범불안장애에 대한 장기간의 임상시험에서 치료를 요하는 추체외로증상의 발생률을 노출로 보정시 쿠에티아핀과 위약에서 발생률이 유사하였다.

11) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18 ~ 24세)에서의 자살 성향의 증가

12) 마비성 장폐색 : 장관마비(식욕부진, 구역·구토, 현저한 변비, 복부팽만 또는 이완 및 장 내용물 정체 등의 증상)을 초래하여 마비성 장폐색으로 이행되는 경우가 있으므로 장관 마비가 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

13) 횡문근융해증 : 횡문근융해증이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 탈력감, CK(CPK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 횡문근융해증에 의한 급성 신부전 발증에 주의한다.

14) 이 약의 투여로 나타날 수 있는 기타 이상반응은 다음과 같다.

	≥5%	5% >≥0.1%	빈도불명
정신신경계	불면, 불안, 신경과민, 졸림, 두통, 어지러움	환각, 건망, 공격적 반응, 혼미, 신경증, 망상, 성욕 항진, 불안정 감정, 동요, 혼란, 비정상적 사고, 자살 시도, 성격 장애, 조증 반응, 도취, 무도병아테토시스, 편두통, 악몽, 우울반응, 독백, 충동적 행동, 자동운동	정신분열성 반응, 운동실조증, 정신착란, 적대감
추체외로계	정좌불능, 진전, 구음장애	근육 강직, 타액 분비, 운동완서, 걸음걸이 이상, 운동이상, 삼킴곤란, 근긴장이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소	호산구증가증, 빈혈, 혈소판감소증
심혈관계	빈맥	기립성저혈압, 심계항진, 저혈압, 고혈압, 서맥, 부정맥, 실신, ECG 이상	혈관 확장, 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함)

간	AST상승, ALT 상승, LDH 증가	ALP 증가, γ -GTP상승 빌리루빈혈증	
호흡기계		가래 배출 어려움, 비염	기침 증가
소화기계	변비, 식욕부진	식욕 증가, 구역, 구토, 복부통증, 장폐색, 설사, 소화불량	복부팽만감, 위염, 위장관 질환, 토혈, 직장 질환
안과		동공 반사 손상	약시, 결막염
내분비계	고프로락틴 혈증, T4 감소	월경 이상, 갑상선 질환, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증	T3 감소
과민반응		발진	가려움
비뇨기계		배뇨장애, 요실금, 요저류, BUN 증가	사정 이상, 발기부전
기타	권태감, CK 증가	발한 증가, 체중 감소, 고칼륨혈증, 혀 마비, 지각감퇴, 비만, 부종, 안면 홍조, 치통	안면 부종, 목 경직, 피부결절, 과용량, 골반통, 치아 질환, 통풍, 관절통, 관절증, 활액낭염, 근무력증, 연축, 악화반응, 우발적 손상, 귀 질환, 미각이상, 여드름

15) 혈전색전증 : 항정신병약에서 폐혈전증, 정맥혈전증 등의 혈전색전증이 보고되었으므로 관찰을 충분히 하고 숨참, 가슴통증, 사지의 통증, 부종 등이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

16) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,504명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상 반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 6.28%(203/3,230명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%(187/3,230명)이다. 줄림이 3.37%(109/3,230명)으로 가장 많았고 그 다음은 변비가 0.59%(19/3,230명), 정좌불능 0.53%(17/3,230명), 어지러움 0.46%(15/3,230명), 구역 0.25%(8/3,230명), 구갈 0.22%(7/3,230명)의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피로, 시각이상 이 각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 질환 : 이 약은 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 혹은 저혈압을 유발하는 질환을 가진 환자에게 신중히 투여하여야 한다. 이 약은 특히 초기용량투여시-용량조절시에 기립저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 젊은 환자보다 고령자에서 더욱 흔하다. 어지러움이나 기

립성 어지러움과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 감량과 같은 적절한 처치를 취한다.

2) QT 연장 : 임상시험에서 쿠에티아핀은 지속성 QT 기간연장과는 관련이 없었다. 그러나 외국의 시판후 조사에서 과량투여시 QT 연장이 보고되었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 심혈관 질환 혹은 QT 연장의 병력이 있는 환자들에게 쿠에티아핀을 처방할 경우 주의가 요구된다. QT 기간을 연장하는 것으로 알려진 약물 혹은 신경이완제와의 병용투여, QT 연장의 위험성이 높은 환자, 예를 들면, 고령자, 선천적 QT 연장증후군, 울혈심부전, 심장비대, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 환자의 경우 이 약 처방시 주의가 요구된다.

3) 체중증가 : 이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유의하고, 비만 증상이 나타나면 음식조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 한다.

4) 발작 : 임상시험에서 이 약 투여군과 위약투여군 사이에 발작 발생의 차이가 없었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 발작의 병력이 있거나 알츠하이머성 치매와 같이 잠재적으로 발작 역치가 낮은 환자를 치료시에는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조건은 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.

5) 고프로락틴혈증 : 이 약을 이용한 임상시험에서 프로락틴의 증가가 나타나지 않았으나 랫트 시험에서 프로락틴이 증가하였고 랫트 에서 유선 악성종의 증가와 관련 있었다. 조직배양 시험에 의하면 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발견된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려시 중요한 요소이다. 비록 유즙분비과다, 무월경, 여성형 유방, 발기부전과 같은 장애가 프로락틴 증가 물질에서 보고되었지만 혈청 프로락틴 증가의 임상적 중요성은 대부분의 환자에서 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험이나 역학조사에서도 이러한 계열 약물의 만성 투여와 사람에서의 종양 발생 관계는 나타나지 않았다. 현재로서는 결론을 내기에 증거가 부족하다.

6) 체온 조절 : 이 약에서 보고되지는 않았으나 중요 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파괴가 항정신병 약물에 기인하여 왔다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용투여, 탈수에 빠지기 쉬운 상태 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.

7) 삼킴곤란 : 식도 운동 장애 및 흡인이 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자의 이환율과 사망률의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중하게 사용하여야 한다.

8) 자살

(1) 자살 시도의 가능성은 양극성 질환과 정신분열증에서 고유하므로 치료시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 일관성 있는 최소의 양을 처방하여야 한다.

(2) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.

(3) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은

그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18 ~ 24세)에서 자살 생각 및 행동(자살성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

(4) 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값 : 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 [표 1]에 나타내었다.

[표 1]

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18 ~ 24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
25 ~ 64	1예 적음
≥65	6예 적음

(5) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 장기간(즉, 여러달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.

(6) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으

나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 또는 용법 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링 하여야 한다.

(7) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

(8) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.

(9) 양극성 장애에 대한 환자선별 : 주요 우울삽화기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 성인의 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.

9) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용 : 특정 동반 전신 질환이 있는 환자에서 이 약의 임상 경험은 제한적이다. 이 약은 심근경색이나 불안정형 심장 질환의 최근 병력을 가진 환자에서는 평가되거나 사용되지 않았다. 이런 진단을 받은 환자는 판매 전 임상 시험에서 제외되었다. 이 약으로 인한 기립저혈압의 위험 때문에 심장질환 환자에서는 주의하여야 한다.

10) 급성 금단현상 : 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면을 포함하는 급성 금단현상이 매우 드물게 나타났다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 응급의 비자발적 운동 질환(정좌불능, 이소증, 운동이상증)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1~2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.

11) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증 : 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇달간 총혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수 $<1000/mm^3$)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링 한다.

12) 이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.

13) 지질 : 쿠에티아핀 투여 임상시험에서 트리글리세리드 및 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 지질 변화는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

14) 대사성 위험 : 임상시험에서 관찰된 체중, 혈당, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사성 위험의 악화 가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리해야 한다.

6. 상호작용

1) 에피네프린의 작용을 역전시켜 중증 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.

2) 쿠에티아핀의 중추신경계작용을 고려할때 이 약은 다른 중추신경계작용약물이나 알코올과 병용시 주의하여야 한다.

3) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용투여시 변하지 않았다.

4) 쿠에티아핀은 안티피린 대사에 관련된 간효소체계를 유도하지 않았다. 그러나 카르바마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안의 쿠에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카르바마제핀과의 병용투여는 쿠에티아핀의 소실률을 유의성있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 쿠에티아핀 단독 투여와 비교시 평균 13%의 전신 노출(AUC에 의한 측정)의 감소가 나타났고 몇몇 환자에서는 더 큰 효과가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과로 낮은 혈장 농도가 나타날 수 있고, 따라서 각각의 환자에서는 임상 반응에 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여야 한다. 최대 1일 용량은 정신분열증의 치료에 대해서는 750 mg이며 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800 mg이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 이익-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.

5) 이 약과 페니토인(마이크로솜 효소유도제)의 병용이 쿠에티아핀의 청소율을 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소유도제(바르비투르산염, 리팜피신 등)를 병용하는 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시킬 수 있다. 만약 페니토인이나 카르바마제핀 혹은 기타 간효소유도제가 중지되고 유도작용이 없는 제제(예 : 발프로산나트륨)로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 수 있다.

6) 쿠에티아핀의 약물동태는 항정신병약물인 리스페리돈 혹은 할로페리돌의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠에티아핀과 티오리다진의 병용투여는 쿠에티아핀의 청소율을 증가시켰으므로, 병용 시 주의한다. 티오리다진을 중지하는 경우 이 약의 감량이 필요할 수 있다.

7) CYP3A4는 쿠에티아핀의 대사매개체인 CYP-450의 주요효소이다. 쿠에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6 억제제로 알려져 있음) 혹은 시메티딘 혹은 플루옥세틴(CYP3A4 및 CYP2D6 억제제로 알려져 있음)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다.

8) 쿠에티아핀(복용량 25 mg)의 약물동태를 평가하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 케토코나졸과의 병용투여 시 쿠에티아핀의 84%의 경구 소실률 감소, 평균 Cmax 와 AUC가 각각 335%, 622% 증가를 야기하였다. 쿠에티아핀의 반감기는 2.6시간에서 6.8시

간으로 증가하였다. 임상적용시 유사한 정도의 상호작용 가능성을 고려하였을 때, 쿠에티아핀과 아졸계 항진균제, 마크로라이드항생제(예 에리트로마이신, 클라리트로마이신), 단백분해효소 억제제(예 HIV-프로테아제 억제제), 네과조돈과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하지 않는다.

9) 로라제팜(2 mg 단회투여)을 쿠에티아핀(250 mg 1일 3회 투여)과 병용투여시 로라제팜의 평균 소실율이 20% 감소하였다.

10) 발프로산세미나트륨(divalproex sodium으로도 알려져 있음)의 형태로 발프로산과 이 약을 병용투여 하였을 때, 두 약물의 약동학은 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다. 발프로산세미나트륨은 발프로산나트륨과 발프로산 1:1의 몰 관계로 구성된 안정한 배위 화합물이다.

11) 전해질 불균형 또는 QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여 시 주의하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 적절한 시험자료는 없다. 이 약이 임부에게 투여시 태아에게 해로운 결과를 끼칠지 또는 생식능력에 영향을 미칠지에 대해 알려진 바 없다.

2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서 치료 요하였다. 그러므로 임부에게 이 약의 사용은 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.

3) 쿠에티아핀이 인간의 모유로 이행되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어야 한다(동물실험(랫트)에서 이 약이 유즙으로 이행된다고 보고되었다.).

8. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고항 참조).

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자의 쿠에티아핀의 경구 소실율은 비고령자보다 30~50% 더 낮았으며 AUC가 1.5배 더 높았고 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외국 임상 시험에 의하면, 비고령자에 비해 기립저혈압의 발현빈도가 증가하는 경향이 인정되었다.

2) 이 약을 고령자에게 투여시 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의깊게 모니터링하면서 점진적으로 증량하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 임상시험에서 이 약을 과량투여한 경험은 제한된다. 30 g까지로 추정되는 용량을 투여했을 때 치명적이지 않았으며 환자는 후유증 없이 회복되었다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량투여로 사망이나 혼수가 매우 드물게 나타났다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과의 과장으로부터의 결과, 즉 졸음, 진정, 빈맥 및 저혈압이다.

2) 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려해야 하며 환자의 기도를 유지하고 적절한 산소공급 및 호흡유지, 심혈관계 관찰을 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 저혈압 및 순환허탈은 정맥수액(intravenous fluids) 그리고/또는 교감신경 작용제와 같은 적절한 조치로 치료되어야 한다(베타 자극제는 쿠에티아핀-유도 알파 차단으로 인한 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 에피네프린 및 도파민을 사용해서는 안 된다.). 중증 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감독을 계속해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 수태능 영향 :

(1) 랫트에서 프로락틴 수치의 상승(수컷의 수태율 및 거짓임신의 감소, 발정기의 연장, 성교전 기간의 증가, 임신률 감소)과 관련된 효과들이 관찰되었으나 생식과 관련된 호르몬 조절이 종별로 다르기 때문에 사람과는 직접적으로 관련되지 않는다.

(2) 쿠에티아핀을 랫트에서 200 mg/kg(AUC에 대한 최대 권장 용량에 대한 노출 이하, 토끼에서 100 mg/kg(체표면적에 대한 최대 임상노출의 2배) 투여 후 기형 발생 영향은 관찰되지 않았다.

2) 쿠에티아핀을 복용하는 환자에서 메타돈 및 삼환계 항우울제(TCA)에 대한 면역효소분석에서 위양성 결과가 보고되었으므로 적절한 크로마토그래프 기술로서 결과를 확인하는 것이 권장된다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호
 [별표 1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)

제출자료	자료번호																								비고									
	2								3				4					5			6		7	8										
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가				나								
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○	주4
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		

※ 새로운 이성체 및 염류 등인 경우 제출해야 하는 것

주4. 환자의 복용 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100mg정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복용 순응도를 높이기 위하여 200mg정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

○ 제출자료 목록

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 가. 원료의약품에 관한 자료 <ol style="list-style-type: none"> 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 6) 시험성적에 관한 자료 나. 완제의약품에 관한 자료 <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none"> 3. 안정성에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 나. 완제의약품에 관한 자료 <ol style="list-style-type: none"> 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 6. 임상시험성적에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> 가. 임상시험자료집 -비교용출로 갈음 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료 |
|--|--|

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목은 기허가 품목 ‘큐로켈정100밀리그램’의 함량증감(고→저) 품목으로서, 용법·용량을 고려할 때 이미 허가된 범위 내에 해당하며, 임상시험성적에 관한 자료로서 의약품동등성시험자료(비교용출시험 결과: 동등)를 제출함

- 제출된 비교용출시험자료를 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시)에 준용, 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형 제제로서 동 기준 [별표 2-2]에 따라 비교용출시험자료를 검토한 결과 그 내용은 적합함
- 허가사항의 경우 자사 기허가 품목 '큐로켈정'의 효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항과 동일하게 작성(관련: 허가사항 변경지시(재평가), 의약품관리과-7424호, 2011.12.29.)하였으며, 그 내용은 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 큐로켈정50밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)
- 분류번호 : 정신신경용제(117)
- 효능·효과 : 1. 정신분열병, 2. 양극성장애
- 약리작용 기전 : 2세대 항정신병약 (second-generation antipsychotic drugs; atypical antipsychotics)

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 의약품의 단위제형 당 함량 증감(100밀리그램→50밀리그램)
- 국내 사용현황
 - 세로켈정 25, 100, 200, 300밀리그램, 한국아스트라제네카(주)
 - 큐로켈정 25, 100, 200, 300밀리그램, 명인제약(주)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 쿠에티아핀푸르마르산염

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- USP '쿠에티아핀푸르마르산염' 항에 의함

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- USP 'Quetiapine Tablets' 항에 의함

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 18개월
- 안정성시험자료 :
 - 성장, 확인, 유연물질, 용출시험, 질량편차, 함량시험

시험명	시험조건	보존형태	비고
장기보존시험	25℃/60%RH	병포장	기준에 적합함
가속시험	40℃/75%RH	(HDPE, LDPE)	기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 9개월, 가속 6개월 안정성시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 설정사항은 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 제출자료 : 자사 기허가 생동입증품목 '큐로켈정100밀리그램'과의 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등하다.