

약제 요양급여의 적정성 평가결과

lurasidone hydrochloride 20mg, 40mg, 60mg, 80mg, 120mg
(라투다정20,40,60,80,120밀리그램(루라시돈염산염), 부광약품(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 lurasidone hydrochloride 20mg, 40mg, 60mg, 80mg, 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

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2024년 제5차 약제급여평가위원회: 2024년 5월 2일

- 약제 급여기준 소위원회 심의일: 2024년 1월 19일
- 경제성평가소위원회 심의일: 2024년 4월 12일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병” 및 “만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■■원/20mg/정, ■■■■원/40mg/정, ■■■■원/60mg/정, ■■■■원/80mg/정, ■■■■원/120mg/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 90%, ■■■■원/20mg/정, ■■■■원/40mg/정, ■■■■원/60mg/정, ■■■■원/80mg/정, ■■■■원/120mg/정) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 및 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화”에 허가된 약제로 현재 quetiapine, olanzapine 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병” 및 “만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화”에 허가된 약제로 benzisothiazole 계열에 속하는 비정형 항정신병 약제임.
 - 신청품은 D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ 수용체에 높은 친화성을, 5-HT_{1A}, α_{2c} 수용체에는 중등도 친화성을 가지는 반면, 체중증가, 진정, 인지 장애 등의 부작용과 관련된 것으로 여겨지는 H₁, M₁ 수용체에는 최소한의 작용을 하기 때문에 대사성 부작용의 위험이 낮은 특징이 있음.
- 교과서¹⁾²⁾³⁾에서 신청품은 second-generation antipsychotic drugs 중 하나로 언급되고 있으며, 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서 조현병 및 양극성 장애의 우울 삽화 초기 치료에 신청품을 권고함.

① 조현병

- [PEARL 3, 위약 및 활성약 대조 단기 3상]⁶⁾ 정신병적 증상의 급성 악화로 입원한 조현병 환자를 대상으로 신청품군(80mg, 160mg), QXR-600mg군⁷⁾, 위약군으로 1:1:1:1 무작위 배정⁸⁾하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 전향적, parallel-group 연구 결과,

- (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 total PANSS⁹⁾ 점수 변화는 신청품 80mg군 - 22.2(SE 1.8, $p < 0.001$), 160mg군 - 26.5(SE 1.8, $p < 0.001$), QXR-600mg군 - 27.8(SE 1.8, $p < 0.001$)로 위약군(- 10.3, SE 1.8) 대비 유의하게 더 큰 변화를 보였음. 신청품 투여군과 quetiapine 서방정 투여군은 PANSS 점수 변화에서 유의한 차이를 보이지 않았음¹⁰⁾¹¹⁾.
- (2차 유효성 평가변수) 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주차의 CGI-S¹²⁾ 점수 변화는 신청품 80mg군 - 1.5(SE 0.1, $p < 0.001$), 160mg군 - 1.7(SE 0.1, $p < 0.001$), QXR-600mg군 - 1.7(SE 0.1, $p < 0.001$)로 위약군(- 0.9, SE 0.1) 대비 유의하게 더 큰 변화를 보였음.
- ✓ NSA-16¹³⁾ 점수 변화, MADRS¹⁴⁾ 점수 변화는 신청품 투여군, quetiapine 서방정 투여군 모두 위약군 대비 더 큰 변화를 보였으며, 반응을 보인 환자의 비율¹⁵⁾은 신청품 투여군과 quetiapine 서방정 투여군 모두 위약군 대비 유의하게 더 높았음. (lurasidone 80mg군 65%, lurasidone 160mg군 79%, QXR-600mg군 79% vs. placebo 41%, 모두 $p < 0.001$)
- (안전성 평가) 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도 수준이었고, 이상반응으로 투약을 중단한 환자의 비율은 신청품 80mg군 4.0%, 신청품 160mg군 3.3%, QXR-600mg군 3.3%로 모든 투여군에서 위약군(4.1%)과 유사하였음.
- ✓ 임상적으로 유의미한 7% 이상의 체중증가를 경험한 환자의 비율은 신청품군 4%(80mg군: 5명/116명, 160mg군: 5명/113명), QXR-600mg군 15%(17명/111명), 위약군 3%(3명/115명)이었음.
- ✓ 대사 관련 지표 중 total cholesterol, triglyceride, LDL 수치는 신청품군과 위약군이 비슷한 변화를 보인 반면, QXR-600mg군에서는 평균치의 증가가 위약 대비 유의한 차이를 보였음.
- ✓ 당화 혈색소 수치(HbA1c)는 모든 투여군에서 임상적으로 유의미한 변화가 없었음.
- ✓ 프로락틴 수치는 신청품 160mg군에서만 위약군 대비 유의한 증가를 보임.(평균 프로락틴 3.0ng/mL 증가, $p < 0.001$)
- ✓ 추체외로 관련 이상반응은 신청품 80mg군 11.2%, 신청품 160mg 13.2%, QXR-600mg 5.9%, 위약군 0.8%로 보고됨.

- [PEARL 3 Extension, 활성약 대조 비열등성]¹⁶⁾ 6주 시험을 완료하였으며, 급성 악화

(acute exacerbation)를 겪는 외래 환자¹⁷⁾를 대상으로 신정품(40-160mg/d)¹⁸⁾과 quetiapine 서방정(200-800mg/d)의 재발 예방효과를 평가한 이중눈가림, flexible-dose, parallel-group, 비열등성 연구 결과,

- 1차 유효성 평가변수는 재발(time to relapse of psychotic symptoms)¹⁹⁾로,
 - ✓ 재발확률(probability of relapse)은 신정품군 23.7%, quetiapine군 33.6%로 비열등성²⁰⁾을 입증함. (HR 0.728, 95%CI 0.410-1.295, p=0.280)
 - ✓ 입원확률(probability of hospitalization)²¹⁾은 신정품군 9.8%, quetiapine군 23.1%로 신정품군에서 입원위험이 더 낮았음. (HR 0.433, 95%CI 0.188-0.995, p=0.049)
- (2차 유효성 평가 변수) PANSS²²⁾ 총점 및 PANSS positive subscale은 신정품군에서 quetiapine군 대비 유의하게 더 크게 변화였고, PANSS negative subscale, NSA-16²³⁾, CGI-S²⁴⁾는 양군에서 유의한 차이가 없었음.
 - ✓ MADRS²⁵⁾ 점수 변화는 6주차에서는 유의적인 차이가 있었으나(신정품군 - 6.0 vs. quetiapine군 - 3.8, p<0.05), 12개월 차에서는 차이가 없었음.
 - ✓ 관해율²⁶⁾²⁷⁾(full RSWG remission criteria를 만족하는 환자의 비율)은 신정품군에서 quetiapine 투여군 대비 유의적으로 높았음. (61.9% vs. 46.3%; p<0.05)
- (안전성 평가) 실험실적 수치와 체중에 대하여 치료 전 기저치 대비 변화를 분석함.
 - ✓ 임상적으로 유의미한 7% 이상의 체중 증가는 신정품군에서 quetiapine군 대비 더 낮은 비율²⁸⁾로 보고되었음.
 - ✓ 신정품군과 quetiapine군에서 12개월 차 lipid parameter, glycemic control은 최소한의 변화만 관찰되었음. quetiapine군에서 6개월 차 total cholesterol, LDL, triglyceride 수치가 증가되었으나, 12개월 차에서는 최소한의 변화만 관찰되었음.
 - ✓ 추체외로 관련 이상반응을 보고한 환자의 비율은 lurasidone군 11.9%, quetiapine군 3.5%, placebo-lurasidone군 21.4%이었음.
 - ✓ 가장 흔한 이상반응은 신정품군에서 정좌불능(12.6%), 두통(10.6%), 불면증(7.9%) 순이었고, quetiapine군에서 조현병 악화(15.3%), 불면증(9.4%), 두통(9.4%)이었음.

- [청소년, 위약 대조 3상]²⁹⁾ 급성 정신병적 증상을 갖는 13-17세 조현병 청소년 환자를 대상으로 신정품(40mg, 80mg), 위약군으로 1:1:1 무작위 배정³⁰⁾하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 이중눈가림, 위약 대조 parallel-group 연구 결과,

- (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 total PANSS³¹⁾ 점수 변화는 신정품 40mg 투여군 - 18.6, 80mg 투여군 - 18.3으로 위약 - 10.5 대비 유의하게 더 큰 변화를 보였으며, 두 용량군 모두에서 1주차부터 유의하게 위약군과 차이를 보였음.
- (2차 유효성 평가변수) PANSS subscale scores³²⁾, PQ-LES-Q³³⁾, CGAS³⁴⁾를 포함하여 평가함. 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주차의 CGI-S³⁵⁾ 점수 변화는 신정품 40mg 투여군 - 1.0, 80mg 투여군 - 0.9로 위약 - 0.5 대비 유의하게 더

큰 변화를 보였음.

- (안전성 평가) 가장 흔한 이상반응은 오심(신청품 40mg군, 80mg군, 위약군 순서대로 12.7%, 14.4%, 2.7%), 졸음(9.1%, 11.5%, 5.4%), 정좌불능(9.1%, 8.7%, 1.8%), 구토(8.2%, 6.7%, 1.8%), 진정(5.5%, 1.9%, 1.8%)이었음.
- ✓ 신청품 투여군과 위약군은 체중, 지질, 혈당조절, prolactin 수치에서 임상적으로 유의미한 차이가 없었음.
- ✓ 정좌불능(akathisia)을 제외한 추체외로 관련 이상반응은 신청품 40mg군 6.4%, 80mg군 3.8%, 위약군 1.8%에서 발생하였음.
- [네트워크 메타분석]³⁶⁾ 조현병의 급성 치료에서 15종³⁷⁾의 항정신병 약물 단일요법 및 위약의 유효성과 안전성을 비교하기 위하여 조현병 또는 관련 장애가 있는 환자를 대상으로 한 눈가림³⁸⁾, 무작위 대조 시험 212개를 선정하여 메타분석을 수행한 결과,
 - (유효성 평가) PANSS, Brief Psychiatric Rating Scale³⁹⁾을 이용하여 증상의 전반적 변화(overall change in symptoms)를 평가하였음.
 - 모든 약물은 위약 보다 효과가 우월하였고, (range of mean effect sizes, -0.33 to -0.88) clozapine이 위약 대비 효과가 가장 우월하였음.(-0.88, -1.03 to -0.73)
 - lurasidone은 다른 약제 대비 효과의 개선을 보이지 않았음. clozapine, amisulpride, olanzapine, risperidone, paliperidone은 lurasidone 대비 유의하게 효과가 더 컸고, lurasidone과 나머지 약물 간에는 유의한 효과의 차이가 없었음.
 - (안전성 평가) 치료중단, 체중증가, 추체외로 관련 이상반응, prolactin 증가, QTc 연장, 진정(sedation)을 평가함.
 - ✓ 치료중단률은 zotepine을 제외한 모든 약물에서 위약 보다 더 낮았음.
 - ✓ haloperidol, ziprasidone, lurasidone을 제외한 모든 약물에서 위약 보다 체중을 늘림.
 - ✓ 추체외로 부작용은 zotepine, chlorpromazine, lurasidone, risperidone, paliperidone에서 다른 약물에 비해 더 많이 발생하기 때문에 내약성이 낮아짐.
 - ✓ paliperidone, risperidone은 다른 약물에 비해 prolactin 증가가 유의하게 더 많았음.
 - ✓ Lurasidone, aripiprazole, paliperidone, asenapine은 위약에 비해 유의미한 QTc 연장이 없었음.
 - ✓ amisulpride, paliperidone, setindole, iloperidone은 위약보다 진정 효과가 크지 않았음.

② 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화

- [위약대조, 3상, 단독요법]⁴⁰⁾ 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화를 경험한 18-75세 외래환자를 대상으로 신청품 20-60mg군(n=166), 신청품 80-120mg군(n=169), 위약군(n=170)으로 1:1:1 무작위 배정하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 이중눈가림, fixed-flexible dose, 위약 대조 parallel-group 연구 결과,

- (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 MADRS 변화는 신청품 20-60mg군(- 15.4, $p < 0.001$ [effect size=0.51]), 80-120mg군(- 15.4, $p < 0.001$ [effect size=0.51]), 위약군 - 10.7 대비 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음.
- (2차 유효성 평가변수) CGI-BP⁴¹⁾, QIDS⁴²⁾, HAM-A⁴³⁾, SDS⁴⁴⁾, Q-LES-Q-SF⁴⁵⁾로
 - ✓ 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주차의 CGI-BP 점수 변화는 신청품 20-60mg군(- 1.8, $p < 0.001$ [effect size=0.61]), 80-120mg군(- 1.7, $p < 0.001$ [effect size=0.50]), 위약군 - 1.1 대비 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음.
 - ✓ 추가적인 2차 유효성 평가 변수인 QIDS, HAM-A, SDS, Q-LES-Q-SF에서 신청품군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.
- (안전성 평가) 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도였고, 심각한 이상반응은 10% 미만의 환자에서 발생하였음.
 - ✓ 이상반응으로 인한 치료중단율은 신청품 20 - 60mg군 6.6%, 80 - 120mg군 5.9%, 위약군 6.5%로 모든 투여군에서 유사하였음.
 - ✓ 신청품군에서 가장 흔한 이상반응은 오심, 두통, 정좌불능, 졸음이었으며, 신청품군은 위약군과 비교하여 체중증가, 지질, 혈당조절 등의 대사 관련 지표에서 임상적으로 유의미한 차이가 없었음.
 - ✓ 추체외로 관련 이상반응의 발생은 신청품 20 - 60mg군 4.9%, 80 - 120mg군 9.0%, 위약군 2.4%로 용량과 관련된 증가를 보였음.
- [위약대조, 3상, 보조요법]⁴⁶⁾ 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화를 경험한 18-75세 외래환자를 대상으로 lithium 또는 valproate와의 보조요법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 신청품군과 위약군으로 1:1 무작위 배정⁴⁷⁾하여 단기간(6주) 평가한 다국가, 이중눈가림, 위약 대조 3상 연구 결과,
 - (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 MADRS 변화는 신청품군 - 17.1, 위약군 - 13.5로 유의한 차이를 보였음. ($p=0.005$, effect size=0.34)
 - (2차 유효성 평가변수)⁴⁸⁾ 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주차 CGI-BP 변화는 신청품군 - 1.96, 위약군 - 1.51로 유의한 차이를 보였음. ($p=0.003$, effect size=0.36)
 - (안전성 평가) 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도였으며, 심각한 이상반응은 신청품군에서 1.1%, 위약군에서 1.2%로 유사했음. 치료 중단은 신청품군에서 6.0%, 위약군에서 7.9%로 유사했음. 연구기간 동안 사망은 보고되지 않았음.
- [위약대조, 3상, 청소년]⁴⁹⁾ 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화를 경험한 10-17세 소아·청소년환자를 대상으로 신청품 20-80mg군($n=176$), 위약군($n=174$)으로 1:1 무작위 배정하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 이중눈가림, flexible-dose, 위약 대조 연구 결과,

- (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 CDRS-R⁵⁰⁾ 변화는 신청품군 - 21.0, 위약군 -15.3으로 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음. ($p<0.0001$ [effect size=0.45])
- (2차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 CGI-BP⁵¹⁾ 변화는 신청품군 - 1.49, 위약군 - 1.05로 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음. ($p<0.0001$ [effect size=0.44])
- (안전성 평가) 가장 흔한 이상반응은 오심과 졸음이었으며, 이상반응으로 인한 투약 중단은 양 군에서 각각 3명(1.7%)이었음.
 - ✓ 7% 이상의 체중 증가를 보인 환자의 비율은 양 군이 유사하였음 (신청품군 4.0% vs. 위약군 5.3%)
 - ✓ 대사 관련 지표 등 실험실적 수치에서 신청품군과 위약군 간 의미 있는 차이가 없었음.
- 관련 학회⁵²⁾에서는 신청품은 기존 치료제 대비 치료효과가 열등하지 않고, 대사성 부작용 위험이 낮으며, 청소년 환자에서 안전성을 확보한 장점이 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 신청품의 허가사항, 급여기준, 임상진료지침 등을 고려하여 대체약제를 선정함.
 - 조현병: olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone, ziprasidone, paliperidone, amisulpride, sulpiride, zotepin, blonanserin
 - 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화: olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole
- (소요비용) 신청품의 1일 소요비용은 ■■■■■ 원으로 대체약제 가중 1일 소요비용인 ■■■■■ 원 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 신청품의 단위비용은 ■■■■■ 원/20mg/정, ■■■■■ 원/40mg/정, ■■■■■ 원/60mg/정, ■■■■■ 원/80mg/정, ■■■■■ 원/120mg/정이고,
 - 약가협상생략 기준금액⁵³⁾은 ■■■■■ 원/20mg/정, ■■■■■ 원/40mg/정, ■■■■■ 원/60mg/정, ■■■■■ 원/80mg/정, ■■■■■ 원/120mg/정임.
- (경제성평가) 조현병 및 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 환자에서, 신청품은 비용-효용 분석 대상이 아닌 것으로 심의됨.⁵⁴⁾
 - (만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 환자 대상) PEARL-3 extension 연구 결과 만으로서는, 비교대안(quetiapine) 대비 삶의 양 개선(사망률 감소 등)을 확인하기에는 불충분하고 삶의 질 개선을 직접적으로 입증하였다고 보기 어려움.
 - (만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 환자 대상) 신청품과 동일 적응증(제1형)을 포함하고 있다는 점과 높은 시장점유율(제출자료 기준 64% 이상)을 고려할 때 quetiapine을 비교대안으로 선정하는 것이 타당하며, 제출된 선행

메타분석 연구⁵⁵⁾에서 비교대안 대비 신청품의 임상적 유용성 개선이 확인되지 않음.

○ 재정 영향⁵⁶⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량⁵⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁵⁸⁾ 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가할 것으로 예상됨⁵⁹⁾.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁶⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품⁶¹⁾은 A8 국가 중 6개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e, 2022.
- 2) Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition (2023)
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023 (2023)
- 4) 2019-2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults
- 5) 2022-2023 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Children and Adolescents
- 6) Loebel A, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophr Res. 2013;145(1-3):101-109.
- 7) QXR-600mg; quetiapine 서방정 600mg
- 8) lurasidone 80mg (n=125), lurasidone 160mg (n=121), quetiapine (n=120), placebo (n=122)
- 9) PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale: 조현병에서 약물 치료의 효과를 평가하는데 사용되는 척도로, 30개 항목으로 구성됨. 7개 항목은 양성증상, 7개 항목은 음성증상, 16개 항목은 전반적인 정신병리에 관한 것임. 총점의 범위는 30~210점으로 점수가 높을수록 증상이 심한 것으로 평가함.
- 10) lurasidone 160mg vs. QXR-600mg (-26.5 vs.-27.8; unadjusted p=0.62; Bonferroni corrected p=1.00)
- 11) lurasidone 80mg vs. QXR-600mg (-22.2 vs.-27.8; unadjusted p=0.028; Bonferroni corrected, p=0.056)
- 12) CGI-S; clinical global impression-severity scale: 임상외가 평가하는 정신장애의 전반적인 심각도를 평가하는 도구로, 대상자의 현재 심각도 및 전반적인 개선 상태를 1~7점으로 평가함. 점수가 높을수록 심각하거나 악화된 것으로 평가함.
- 13) NSA-16; negative symptom assessment scale: 16개 항목, 총점 16~96점 범위로 구성된 조현병과 관련된 음성 증상 존재 여부, 심각도 및 범위를 검사하는 평가도구임.
- 14) MADRS; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: 임상외가 기분장애 환자의 우울증에 피소드의 중증도를 측정하는 평가도구 (10개 항목, 7개(0-6점) 척도로 구성되며 총점은 0점~60점 범위임. 0-6점(정상/증상없음) 7-19점(가벼운 우울증) 20-34점(중등도 우울증) 35점-60점(심한 우울증)
- 15) responder: PANSS 점수가 기저치 대비 20% 이상 개선된 경우
- 16) Loebel A, et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res. 2013;147(1):95-102.
- 17) 6주 PEARL 3 study를 완료한 353명의 환자 중 292명(83%)이 12개월 연장 연구에 참여함.
- 18) 6주 단기연구-연장연구 순으로 lurasidone-lurasidone군 (n=151), placebo-lurasidone군 (n=56), quetiapine-quetiapine군 (n=85)
- 19) 재발까지의 시간은 다음 중 어느 하나라도 제일 먼저 발생하는 것으로 정의함.
 - ① PEARL 3 연구 대비 PANSS 총점이 30% 악화되고, CGI-S 점수가 3점 이상 악화된 경우
 - ② 정신병적 증상의 악화로 재입원
 - ③ 자살/타살생각, 다른 사람 또는 자신에 대한 위해 위험
- 20) HR 상한(1.295)이 비열등성 마진(1.93) 이내로 비열등함을 증명함.
- 21) “재발” 정의 중 하나의 항목
- 22) PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale
- 23) NSA-16; negative symptom assessment scale
- 24) CGI-S; clinical global impression-severity scale
- 25) MADRS; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
- 26) 관해율은 적어도 6개월 동안 개선이 유지되어야 하는 Remission Schizophrenia Working Group (RSWG) Criteria를 이용하여 평가함.

- 27) Andreasen NC, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005 Mar;162(3):441-9.
- 28) 7% 이상 체중이 증가된 환자의 비율은 6개월 차, 12개월 차 순서대로 각각 lurasidone group 13.6%, 11.5%, placebo-lurasidone group 10.3%, 13.8%, quetiapine group 27.5%, 15.2%로 보고됨.
- 29) Goldman R, et al. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 Aug;27(6):516-525.
- 30) lurasidone 40mg (n=108), lurasidone 80mg (n=106), placebo (n=112)
- 31) PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale
- 32) PANSS positive, PANSS negative, PANSS general psychopathology, PANSS excitability
- 33) PQ-LES-Q; Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
- 34) CGAS; Children's Global Assessment Scale: 소아의 전반적인 행동 및 정서적 수준에 대해 임상 의가 평가하는 도구
- 35) CGI-S; clinical global impression-severity scale
- 36) Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis Lancet. 2013;382(9896):951-962.
- 37) amisulpride, aripiprazole, senapine, clozapine, chlorpromazine, haloperidol, iloperidone, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, sertindole, ziprasidone, zotepine
- 38) 212개의 연구 중 단일 눈가림 연구는 13개, 이중 눈가림 연구는 199개이었음.
- 39) PANSS가 가용하지 않을 경우, Brief Psychiatric Rating Scale을 이용함.
- 40) Loebel A, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2014;171(2):160-168.
- 41) CGI-BP; clinical global impressions scale for use in bipolar illness: 임상 의가 환자의 현재 질병 상태를 평가하는 도구로 7점 척도로 구성되며, 점수가 높을수록 질병의 중증도가 높다고 판단함.
- 42) QIDS; Quick Inventory of Depressive Symptomatology: 주요 우울장애의 전반적인 중증도를 측정하는 평가도구
- 43) HAM-A; Hamilton Anxiety Rating Scale: 불안 증상의 정도를 측정하는 임상 의가 평가하는 척도로 14개 문항으로 구성됨. 각 문항은 0-4점으로 측정하며 점수가 높을수록 심한 불안 증상을 나타냄.
- 44) SDS; Sheehan Disability Scale: 기능장애 측정도구로 직업/학교 장애, 사회생활 장애, 가정/가족 생활 장애영역으로 구성됨.
- 45) Q-LES-Q-SF; Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - Short Form
- 46) Loebel A, et al. Lurasidone as Adjunctive Therapy With Lithium or Valproate for the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2014;171:169-177.
- 47) 신 청 품+lithium/valproate군 (n=179)과 위약+Lithium/valproate군(n=161)으로 1:1 무작위 배정
- 48) Hamilton anxiety scale (-8.0 versus -6.0; p=0.003), Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire - Short Form (+22.2 versus +15.9; p=0.003), SDS(Sheehan Disability Scale) (29.5 versus 27.0; p=0.012)
- 49) DelBello MP, et al. Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(12):1015-1025.
- 50) CDRS-R; Children's Depression Rating Scale-Revised 17개 항목으로 구성되며, 임상 의가 아동 및 부모와의 대화를 통해 평가함. 총점 범위는 17점~113점으로 40점 이상은 우울증을 나타내며, 28점 이하 최소 또는 무증상을 의미함.
- 51) CGI-BP; clinical global impressions scale for use in bipolar illness

- 52) 대한조현병학회(), 대한우울조울병학회(), 대한정신약물학회(), 대한신경정신의학회()
- 53) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 90% 금액임.
- 54) 2024년 제4차 경제성평가소위원회 심의(2024.4.12.)
- 55) Ostacher M, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. The World Journal of Biological Psychiatry. 2018 Nov 17;19(8):586-601.
- 56) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 57) 제약사 제출 예상 사용량

함량(mg)	사용비중	연간 예상 사용량 (1차~3차년도 동일)
20	%	정
40	%	정
60	%	정
80	%	정
120	%	정

- 58) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 59) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액= 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가-대체약제 가중평균가)
- 60) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가
- 61) 20, 40, 80mg 기준 6개국임. 신청품은 함량별로 수재된 국가가 상이함. 20, 40, 80mg: 6개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다), 60mg: 3개국(미국, 일본, 캐나다), 120mg: 2개국(미국, 캐나다)