

라투다정20,40,60,80,120밀리그램(루라시돈염산염)(부광약품주)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 lurasidone hydrochloride 20mg, 40mg, 60mg, 80mg, 120mg
제형 및 성상	20mg, 40mg: 흰색 내지 회백색의 원형 필름코팅정 60mg: 흰색 내지 회백색의 장방형 필름코팅정 80mg: 담녹색의 타원형 필름코팅정 120mg: 흰색 내지 회백색의 타원형 필름코팅정
효능·효과	1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 2. 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 식 후에 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 40mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40~160mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160mg이다. - 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40~80mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80mg이다. 2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 - 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20~120mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120mg이다. 임상시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다. - 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20~80mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80mg이다. 만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다. - 양극성 장애와 관련한 조증삽화의 치료에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.
의약품 분류	117(정신신경용제), 전문의약품
품목허가일	2023년 11월 23일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 조현병(Schizophrenia)¹⁾²⁾

- 조현병은 비정상적인 사고와 현실에 대한 인지능력 이상을 특징으로 하는 정신질환의 일종으로 남성은 주로 10대 후반에서 20대 중반에, 여성은 20대 초반에서 후반에 증상이 시작되며, 조현병의 평생 유병률은 약 1%로 알려져 있음.
- 조현병 증상은 환자마다 차이가 있으며, 같은 환자에서도 병의 경과에 따라 증상이 다양하게 변하기도 함. 조현병의 증상은 크게 양성증상, 음성증상, 인지증상 등으로 나눌 수 있음.
 - 양성증상: 망상, 환청, 와해된 언어, 와해된 행동 등
 - 음성증상: 정동둔마³⁾, 무언증, 무의욕증, 무쾌감증
 - 인지증상: 주의력, 집중력, 판단력, 기억력 저하
- 조현병 환자들은 우울증상, 불안증상 등을 함께 경험하는 경우가 많으며, 음성증상으로 인해 조현병 환자들은 활동량이 적고 체중관리가 어려워 대사 증후군, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만 등의 질환을 동반하는 경우가 흔함.
- 조현병은 만성질환이기 때문에 장기간 꾸준히 치료를 받아야 하며, 가장 효과적이고 중요한 치료는 약물치료임. 치료약물 종류로는 항정신병약물을 필수로 증상에 따라 항우울제, 항불안제, 기분조절제 등을 함께 복용함. 사례관리, 재활치료, 정신건강교육, 가족치료 등 정신사회적 개입이 도움이 됨.

○ 1형 양극성장애(Bipolar I disorder)⁴⁾

- 양극성장애는 기분이 들떠 자신감이 넘치는 조증상태와 마음이 가라앉는 우울증상태가 반복적으로 나타나는 질환으로, 조울증으로도 알려져 있음.
- 1번 이상의 경조증삽화 또는 조증삽화를 경험하는 경우 양극성장애로 진단하며, 조증삽화를 경험한 경우 1형 양극성장애로, 경조증삽화를 경험한 경우 2형 양극성장애로 구분함. 1형 양극성장애는 먼저 우울삽화를 1번 이상 경험하고, 수개월에서 수년이 경과한 후 조증삽화를 경험한 뒤 양극

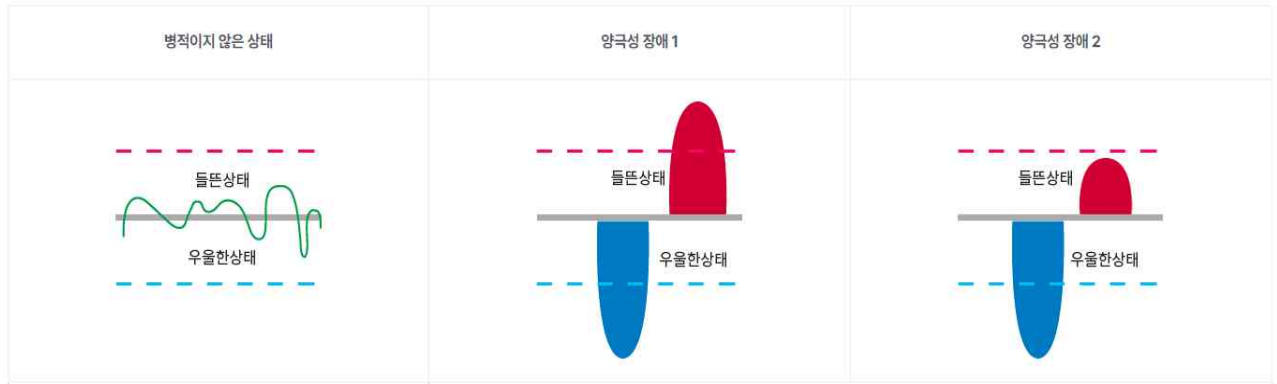
1) 국가정신건강정보포털>정신건강정보>질환별정보>조현병, <https://www.mentalhealth.go.kr/portal/disease/diseaseList.do>

2) WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

3) 정동둔마: 표정의 변화가 줄어드는 등 감정적으로 느끼거나 표현하는 것이 감소하는 증상

4) 국가정신건강정보포털>정신건강정보>질환별정보>1형 양극성장애, <https://www.mentalhealth.go.kr/portal/disease/diseaseList.do>

성장으로 진단되는 경우가 흔함.



- 양극성장애는 우울한 상태가 보통 2주 이상 지속되고, 들뜬 상태가 1형 양극성장애의 경우 7일 이상, 2형 양극성장애의 경우 4일 이상 나타나는 경우를 말하며, 2형 양극성장애는 1형 양극성장애에 비해 기분삽화의 기간이 짧고, 빈도가 높으며, 우울삽화가 더 반복적으로 일어나고 만성적인 경과를 보임.
- 1형 양극성장애의 유병률은 남녀가 같으며, 평균 발병연령은 30세 혹은 그 이전으로 주요 우울장애의 평균 발병연령인 40세보다 조기에 발병함. 전형적인 1형 양극성장애 유병률은 1% 내외⁵⁾로 알려져 있음.
- 1형 양극성장애는 아래와 같은 증상들이 개인 활동, 사회 활동, 대인관계 전반에 걸쳐 나타나며, 이로 인해 뚜렷한 사회, 직업적 기능의 손상을 초래하거나 자신 혹은 타인에게 해를 입힐 수 있음.
 - 과도하게 자신감이 넘쳤다가 자책감이나 절망감에 빠짐.
 - 평소보다 수면이 줄어들어도 전혀 피곤하지 않음.
 - 극단적으로 생각을 하거나 충동적으로 판단하고 행동함.
 - 부산하고 산만해져 일을 제대로 수행하지 못함.
 - 자극적인 것을 추구하여 손해 보는 일이 반복적으로 발생함.
 - 말을 너무 많이 하지만 주제가 자주 바뀌어 쉽게 이해하기 어려움.
 - 평소보다 주변 사람들과 자주 다툼.
 - 감정 변화가 자주 일어나 주변 사람들이 걱정함.
 - 도박, 술, 성관계 등 쾌락적인 일에 몰두함.
- 1형 양극성장애의 약물치료로 가장 중요한 약제는 기분조절제이며, 최근에는 1형 양극성장애 치료에 허가를 받은 몇 가지의 항정신병약물을 사용할 수 있고, 기분증상 이외의 동반된 증상이나 치료 반응에 따라 항우울

5) 2형 양극성장애, 기분순환장애, 달리 분류되지 않는 양극성장애 등까지 모두 포함하는 양극성 범주 장애의 평생 유병률은 4% 내외로 알려져 있음.

제, 수면제, 항불안제, 정신자극제 등의 약물을 사용할 수 있음.

○ 양극성 장애의 세분양상⁶⁾

- 양극성 장애 1형과 2형의 분류 외에 삽화의 특징 및 장기적인 경과에 따라 혼재성 양상, 불안증 양상, 정신병형, 급속순환형, 계절성 양상 등으로 세분양상을 구분함.
- 조증이나 경조증 삽화를 만족하면서 3개 이상의 우울 증상을 가진 경우, 반대로 주요 우울 삽화를 만족하면서 동시에 3개 이상의 조증 혹은 경조증 증상을 만족하는 경우에는 혼재성 양상(with mixed features)이라는 세분양상을 진단함.

(2) 약제 특성⁷⁾

- 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.

6) 보건복지부 국립정신건강센터>자료실>센터자료실>“양극성 장애의 이해” (국립정신건강센터·기분장애클리닉 제작, 2016.5.)

7) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾에서 second-generation antipsychotic drugs 중 한 약제로 언급되고 있으며, 가이드라인¹¹⁾¹²⁾에서 조현병 및 양극성 장애의 우울 삽화 초기 치료에 권고됨.

① 조현병

Level 1 Initial Treatment: ◆ Monotherapy with an antipsychotic (SGA) other than clozapine*—either oral, or oral antipsychotic followed by the same SGA-LAI (if tolerable and sufficiently efficacious) ◆ If initial trial of antipsychotic monotherapy unsuccessful, try monotherapy with another SGA antipsychotic (either oral or LAI) with low metabolic adverse effects. <i>*Note: Balance efficacy, side-effects, individual vulnerabilities and preferences. Select a medication with lower metabolic risk, lower risk of extrapyramidal symptoms (EPS), sedation, and sexual side-effects. For more detail on LAIs, refer to page 43.</i>	
	Level 2A If non-adherent or refractory to Level 1: ◆ Long-acting injectable antipsychotic medication (LAI)
	Level 2B If Level 1 is ineffective in at least two antipsychotic trials: ◆ Clozapine
	Level 3 If Levels 1 and 2 are ineffective and/or not well tolerated: ◆ Diagnostic review and/or consultation ◆ Clozapine if not tried earlier ◆ Antipsychotic, including clozapine + electroconvulsive therapy (ECT) ◆ Augmentation of clozapine with aripiprazole, lamotrigine, topiramate or if partial or incomplete response to clozapine
	Level 4 If Levels 1, 2, and 3 are ineffective and/or not well tolerated: ◆ Two antipsychotics, ideally with different pharmacological mechanisms* and side-effect profiles (evidence is weak) ◆ First generation antipsychotic use <i>*Full antagonist with partial agonist; loose binding with tight binding</i>

Table 4. Recommended Medications for the Treatment of Schizophrenia: Oral Antipsychotics			
Medication	Chlorpromazine Equivalents ^a	Acute Therapy	Maintenance Therapy ^b
Second Generation Antipsychotics (SGAs)			
Aripiprazole	N/A	10–30 mg/day	10–30 mg/day
Asenapine	N/A	10–20 mg/day	10–20 mg/day
Brexiprazole	N/A	2–4 mg/day	2–4 mg/day
Cariprazine	N/A	1.5–6 mg/day	3–6 mg/day
Clozapine	N/A	150–800 mg/day	150–800 mg/day
Iloperidone	N/A	12–24 mg/day	12–24 mg/day
Lurasidone	N/A	40–160 mg/day	40–160 mg/day
Olanzapine	N/A	10–30 mg/day	10–20 mg/day
Paliperidone	N/A	3–12 mg/day	3–12 mg/day
Quetiapine	N/A	300–800 mg/day	300–800 mg/day
Risperidone	N/A	2–8 mg/day	2–8 mg/day
Ziprasidone	N/A	80–240 mg/day	80–160 mg/day

8) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e, 2022.

9) Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition (2023)

10) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023 (2023)

11) 2019–2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults

12) 2022–2023 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Children and Adolescents

② 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화

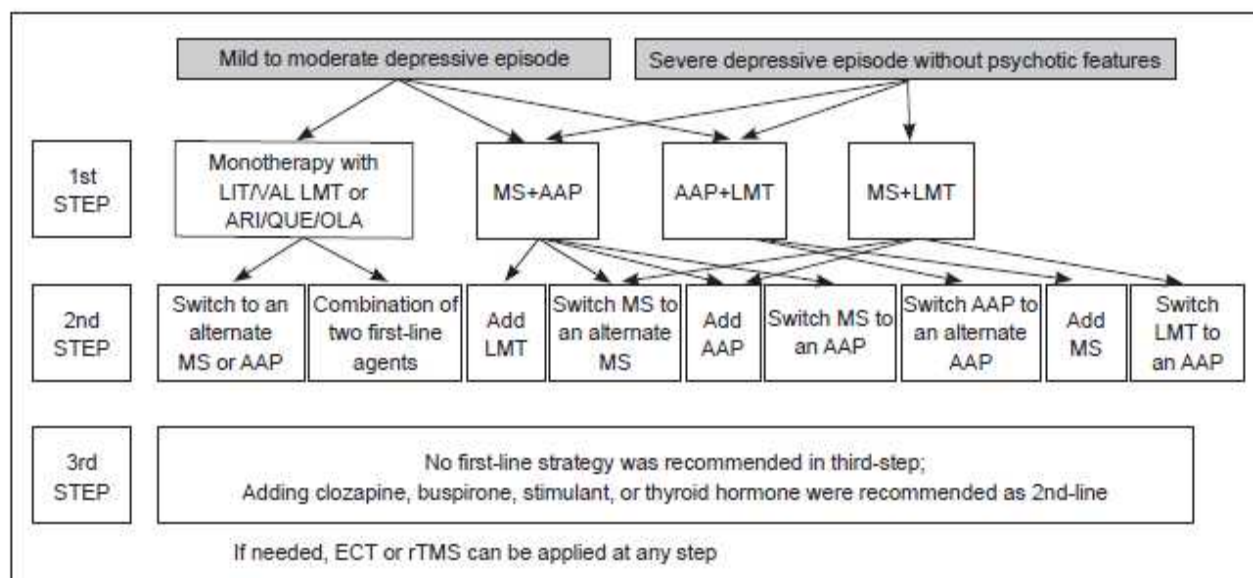
	Level 1 Initial treatment: ◆ Lurasidone or cariprazine monotherapy* <i>*Note: Lurasidone and cariprazine have better metabolic profiles than quetiapine.</i> ◆ Lamotrigine monotherapy ◆ Quetiapine monotherapy - <i>If the patient has bipolar II depression</i> ◆ Lithium monotherapy ◆ Lurasidone or lamotrigine** adjunctive to lithium or divalproex if index agent (lithium or divalproex) has been previously prescribed and optimized. Adjunctive data for cariprazine not available, but cariprazine could be considered as alternative adjunct. <i>**Caution: There is a drug-drug interaction with use of lamotrigine and divalproex together that requires reducing the lamotrigine dose by 50% of the typical lamotrigine dose. For dosing recommendations, refer to Table 2 on pages 24–25.</i> ◆ Do not utilize conventional antidepressants (e.g., SSRIs, SNRIs, TCAs, MAOIs) as a first-line therapy.
	Level 2 If Level 1 is ineffective and/or not well tolerated: ◆ Divalproex + lurasidone ◆ Olanzapine + fluoxetine (bipolar I disorder) <i>*Note: Tolerability limitations include weight gain and metabolic concerns.</i> ◆ Two (2) drug combination of Level 1 medications but NOT TWO antipsychotic medications. <i>*Note: Efficacy limitations, relatively few positive randomized controlled trials.</i>
	Level 3 If Levels 1 and 2 are ineffective and/or not well tolerated: ◆ Electroconvulsive therapy (ECT) <i>*Note: Consideration is merited due to clinical need, despite even greater efficacy/tolerability limitations than Level 1 and 2 treatments.</i>
	Level 4 If Levels 1 – 3 are ineffective and/or not well tolerated: ◆ Intravenous racemic ketamine and/or esketamine ◆ FDA-approved agent for bipolar disorder + conventional antidepressant (e.g., SSRI)* ◆ Pramipexole ◆ Adjunctive: modafinil, thyroid hormone (T3), or stimulants ◆ Three (3) drug combination ◆ Transcranial magnetic stimulation (TMS) <i>*Notes:</i> • There is inadequate information (including negative trials) to recommend adjunctive antidepressants, aripiprazole, ziprasidone, levetiracetam, armodafinil, or omega-3 fatty acids for bipolar depression. • Antidepressant monotherapy is not recommended in bipolar I depression; recommendation is for adjunctive mood stabilizer with antidepressant. • The safety and efficacy of antidepressant monotherapy in bipolar II depression is uncertain but may be appropriate in select circumstances.

※ 참고) 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(2022)

2. 우울 삽화의 약물치료 알고리즘

(A) Depressive episode without psychotic features

KMAP-BP 2022 for Depressive Episode without Psychotic Features



(B) Depressive episode with psychotic features

KMAP-BP 2022 for Depressive Episode with Psychotic Features

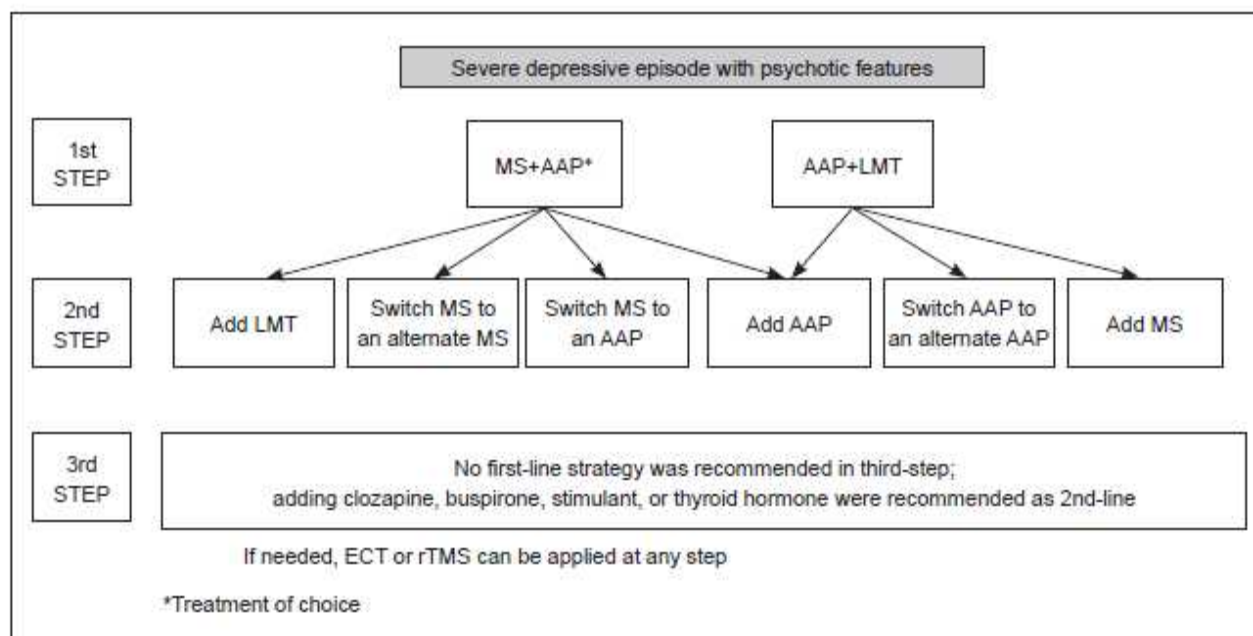


Fig. 2. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2022: Depressive episode. (A) Depressive episode without psychotic features, (B) Depressive episode with psychotic features.
AAP: atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone, ECT: electroconvulsive therapy, LMT: lamotrigine, MS: mood stabilizers including carbamazepine, lithium and valproate, rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation.

(4) 임상 시험 결과

□ 조현병 관련 임상문헌 4편과 양극성 장애 관련 임상문헌 3편을 검토함.

① 조현병

○ [PEARL 3, 위약 및 활성약 대조 단기 3상]¹³⁾ 정신병적 증상의 급성 악화로 입원한 조현병 환자를 대상으로 신청품(80mg, 160mg), QXR-600mg¹⁴⁾, 위약군으로 1:1:1:1 무작위 배정¹⁵⁾하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 전향적, parallel-group 연구 결과,

- (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 total PANSS¹⁶⁾점수 변화는 신청품 80mg 투여군 -22.2(SE 1.8, $p < 0.001$), 160mg 투여군 -26.5(SE 1.8, $p < 0.001$), QXR-600mg 투여군 -27.8(SE 1.8, $p < 0.001$)로 위약군(-10.3, SE 1.8) 대비 유의하게 더 큰 변화를 보였음.
- (lurasidone vs. quetiapine) 신청품 투여군과 quetiapine 서방정 투여군은 PANSS 점수 변화에서 유의한 차이를 보이지 않았음¹⁷⁾¹⁸⁾.

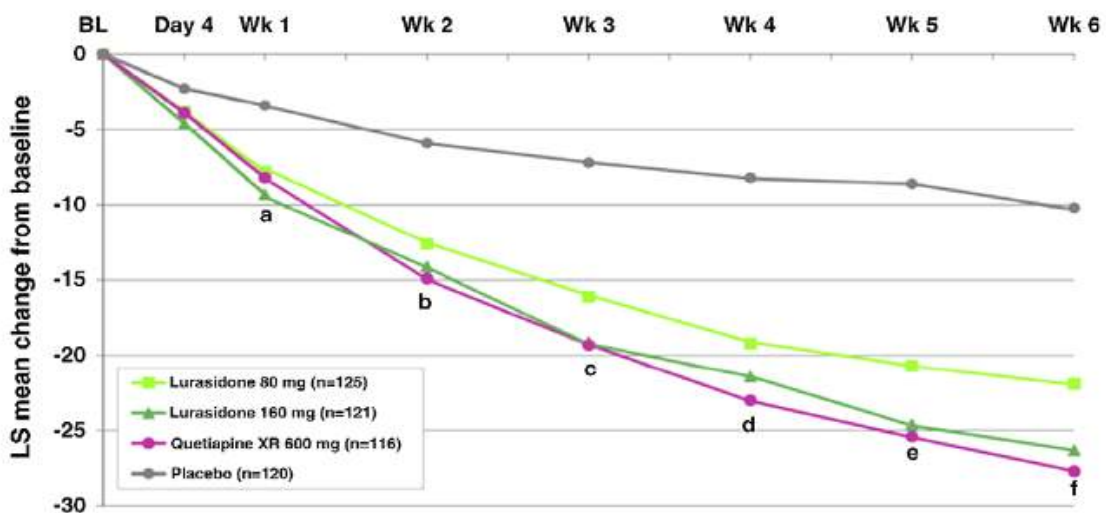


그림. Change from baseline in PANSS total score -mixed model repeated measurements analysis (MMRM, Intent-to-treat population)

- (2차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차의 CGI-S¹⁹⁾ 점수 변화, NSA-16²⁰⁾

13) 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.

14) QXR-600mg; quetiapine 서방정 600mg

15) lurasidone 80mg (n=125), lurasidone 160mg (n=121), quetiapine (n=120), placebo (n=122)

16) 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.

17) lurasidone 160mg vs. QXR-600mg (-26.5 vs.-27.8; unadjusted $p=0.62$; Bonferroni corrected $p=1.00$)

18) lurasidone 80mg vs. QXR-600mg (-22.2 vs.-27.8; unadjusted $p=0.028$; Bonferroni corrected, $p=0.056$)

점수 변화, MADRS²¹⁾ 점수 변화는 신청품 투여군과 quetiapine 서방정 투여군 모두에서 위약군 대비 유의하게 더 컸으며(하단 표), 반응을 보인 환자의 비율²²⁾은 신청품 투여군과 quetiapine 서방정 투여군에서 위약군 대비 유의하게 더 높았음. (lurasidone 80mg군 65%^{***}, lurasidone 160mg군 79%^{***}, QXR-600mg군 79%^{***} vs. placebo 41%)²³⁾

표. Change from baseline to week 6 on efficacy measures for patients with schizophrenia

Measure ^a	Treatment group							
	Lurasidone 80mg/d (n=125)		Lurasidone 160mg/d (n=121)		QXR 600mg/d (n=116)		Placebo (n=120)	
	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE
PANSS^b								
Total score change	-22.2 ^{***}	1.8	-26.5 ^{***}	1.8	-27.8 ^{***}	1.8	-10.3	1.8
Positive subscale score change	-7.7 ^{***}	0.6	-9.2 ^{***}	0.6	-9.7 ^{***}	0.6	-3.9	0.6
Negative subscale score change	-5.1 ^{***}	0.4	-5.5 ^{***}	0.4	-5.4 ^{***}	0.4	-2.2	0.5
General psychopathology subscale score change	-10.0 ^{***}	0.8	-12.3 ^{***}	0.8	-12.9 ^{***}	0.8	-5.0	0.9
CGI-Severity score change^b	-1.5 ^{***}	0.1	-1.7 ^{***}	0.1	-1.7 ^{***}	0.1	-0.9	0.1
NSA-16 total score change ^c	-7.8 ^{***}	0.8	-8.9 ^{***}	0.8	-8.6 ^{***}	0.8	-3.4	0.8
MADRS total score change ^c	-4.0 ^{***}	0.5	-4.4 ^{***}	0.5	-4.3 ^{***}	0.5	-1.0	0.5
Quality of well-being(SA) ^c	+0.67*	0.02	+0.71 ^{***}	0.02	+0.71 ^{***}	0.02	+0.63	0.02
Medication satisfaction questionnaire ^c	+1.5 ^{***}	0.1	+1.6 ^{***}	0.2	+1.8 ^{***}	0.2	+0.7	0.2

* P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001

a Endpoint change scores are shown for all measures except the QWB-SA. PANSS: positive and negative symptom scale; CGI: clinical global impression scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; NSA-16: Negative Symptom Assessment Scale.

b p-values, comparing drug to placebo, are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.

c p-values are based on an ANCOVA at Week 6 LOCF endpoint with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.

– (안전성 평가) 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도 수준이었고, 이상 반응으로 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.

19) CGI-S; clinical global impression-severity scale: 임상외과 평가하는 정신장애의 전반적인 심각도를 평가하는 도구로, 대상자의 현재 심각도 및 전반적인 개선 상태를 1~7점으로 평가함. 점수가 높을수록 심각하거나 악화된 것으로 평가함.

20) NSA-16; negative symptom assessment scale: 16개 항목, 총점 16~96점 범위로 구성된 조현병과 관련된 음성 증상 존재 여부, 심각도 및 범위를 검사하는 평가도구임.

21) MADRS; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: 임상외과 기분장애 환자의 우울증 에피소드의 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)

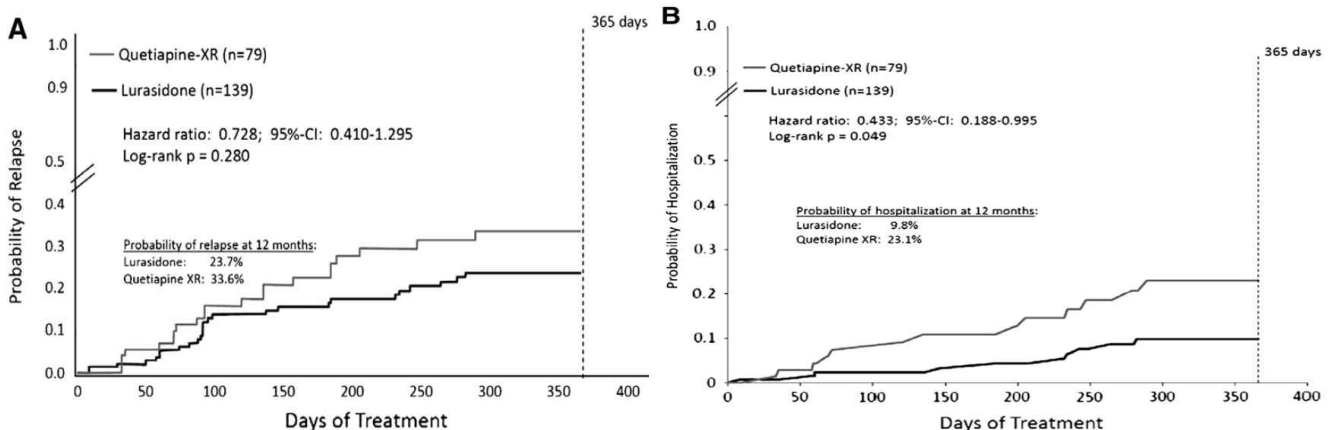
22) responder: PANSS 점수가 기저치 대비 20% 이상 개선된 경우

23) ***p<0.001

- 대사 관련 지표 중 total cholesterol, triglyceride, LDL 수치는 신청품 군과 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]²⁴⁾ 6주 시험을 완료하였으며, 급성 악화(acute exacerbation)를 겪는 외래 환자²⁵⁾를 대상으로 신청품 (40–160mg/d)²⁶⁾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)²⁷⁾로,
 - 재발확률(probability of relapse)은 신청품군 23.7%, quetiapine군 33.6%로 비열등성²⁸⁾을 입증함. (HR 0.728, 95%CI 0.410–1.295, $p = 0.280$)
 - 입원확률(probability of hospitalization)²⁹⁾은 신청품군 9.8%, quetiapine군 23.1%로 신청품군에서 입원위험이 더 낮았음. (HR 0.433, 95%CI 0.188–0.995, $p = 0.049$)



24) 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.

25) 6주 PEARL 3 study를 완료한 353명의 환자 중 292명(83%)이 12개월 연장 연구에 참여함.

26) 6주 단기연구-연장연구 순으로 lurasidone-lurasidone군 (n=151), placebo-lurasidone군 (n=56), quetiapine-quetiapine군 (n=85)

27) 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

28) HR 상한(1.295)이 비열등성 마진(1.93) 이내로 비열등함을 증명함.

29) “재발” 정의 중 하나의 항목

- (2차 유효성 평가 변수) PANSS³⁰⁾ 총점 및 PANSS positive subscale은 신청품군에서 quetiapine 대비 유의하게 더 크게 변하였고, PANSS negative subscale, NSA-16³¹⁾, CGI-S³²⁾는 양군에서 유의한 차이가 없었음.
- MADRS³³⁾ 점수 변화는 6주차에서는 유의적인 차이가 있었으나(신청품군 -6.0 vs. quetiapine군 -3.8, $p<0.05$), 12개월차에서는 차이가 없었음.

표. Efficacy measures after 12 months double-blind treatment in the relapse prevention study
: LS mean change from baseline of the 6 week acute and 12 month relapse prevention studies

Measure	Lurasidone-lurasidone (n=132)		QuetiapineXR-quetiapineXR (n=72)	
	LS Mean	SE	LS Mean	SE
PANSS				
Total				
Change from acute study baseline	-34.6**	1.8	-25.7	2.6
Change from 12-month study baseline	-5.0**	1.4	+1.7	2.1
Positive subscale				
Change from acute study baseline	-12.3**	0.5	-9.6	0.7
Change from 12-month study baseline	-1.5**	0.4	+0.7	0.6
Negative subscale				
Change from acute study baseline	-7.2	0.4	-6.6	0.6
Change from 12-month study baseline	-0.9	0.4	-0.8	0.5
CGI-S				
Change from acute study baseline	-1.9	0.1	-1.6	0.1
Change from 12-month study baseline	0.0	0.1	+0.2	0.1
NSA-16				
Change from acute study baseline	-14.7	0.8	-15.0	1.1
Change from 12-month study baseline	-3.7	0.8	-4.3	1.1
MADRS				
Change from acute study baseline	-6.0*	0.6	-3.8	0.9
Change from 12-month study baseline	+0.1	0.6	+1.3	0.8

* $p<0.05$, ** $P<0.01$, *** $p<0.001$

- 관해율³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾(full RSWG remission criteria를 만족하는 환자의 비율)은 신청품군에서 quetiapine 투여군 대비 유의적으로 높았음. (61.9% vs. 46.3%; $p<0.05$)

30) PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale

31) NSA-16; negative symptom assessment scale

32) CGI-S; clinical global impression-severity scale

33) MADRS; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

34) 관해율은 적어도 6개월 동안 개선이 유지되어야 하는 Remission Schizophrenia Working Group(RSWG) Criteria를 이용하여 평가함.

35) Andreasen NC, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005 Mar;162(3):441-9.

36) Remission Schizophrenia Working Group(RSWG) Criteria

: Proposed Items for Remission Criteria With Cross-Scale Correspondence and Relationship to Historical Constructs of Psychopathology Dimensions and DSM-IV Criteria for Schizophrenia

- (안전성 평가) 실험실적 수치와 체중에 대하여 치료 전 기저치 대비 변화를 분석함.
 - 임상적으로 유의미한 7% 이상의 체중 증가는 신청품군에서 quetiapine 군 대비 더 낮은 비율³⁷⁾로 보고되었음.
 - 신청품군과 quetiapine군에서 12개월차 lipid parameter, glycemic control 은 최소한의 변화만 관찰되었음. quetiapine군에서 6개월차 total cholesterol, LDL, triglyceride 수치가 증가되었으나, 12개월차에서는 최소한의 변화만 관찰되었음.
 - 추체외로 관련 이상반응을 보고한 환자의 비율은 lurasidone군 11.9%, quetiapine군 3.5%, placebo-lurasidone군 21.4%이었음.
 - 가장 흔한 이상반응은 신청품군에서 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]³⁸⁾ 급성 정신병적 증상을 갖는 13-17세 조현병 청소년 환자를 대상으로 신청품(40mg, 80mg), 위약군으로 1:1:1 무작위 배정³⁹⁾하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 이중눈가림, 위약 대조 parallel-group 연구 결과,
 - (1차 유효성 평가변수) 기저치 대비 6주차 total PANSS⁴⁰⁾ 점수 변화는

TABLE 2. Proposed Items for Remission Criteria With Cross-Scale Correspondence and Relationship to Historical Constructs of Psychopathology Dimensions and DSM-IV Criteria for Schizophrenia^a

Dimension of Psychopathology	DSM-IV Criterion	Proposed Remission Criteria Items					
		Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) Items		Positive and Negative Syndrome Scale Items		Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Items	
		Criterion	Global Rating Item Number	Criterion	Item Number	Criterion ^b	Item Number
Psychoticism (reality distortion)	Delusions	Delusions (SAPS)	20	Delusions	P1	Grandiosity	8
				Unusual thought content	G9	Suspiciousness	11
Disorganization	Hallucinations	Hallucinations (SAPS)	7	Hallucinatory behavior	P3	Unusual thought content	15
	Disorganized speech	Positive formal thought disorder (SAPS)	34	Conceptual disorganization	P2	Hallucinatory behavior	12
	Grossly disorganized or catatonic behavior	Bizarre behavior (SAPS)	25	Mannerisms/posturing	G5	Conceptual disorganization	4
Negative symptoms (psychomotor poverty)	Negative symptoms	Affective flattening (SANS)	7	Blunted affect	N1	Mannerisms/posturing	7
		Avolition-apathy (SANS)	17	Social withdrawal	N4	Blunted affect	16
		Anhedonia-asociality (SANS)	22			No clearly related symptom	
		Alogia (SANS)	13	Lack of spontaneity	N6	No clearly related symptom	

^a For symptomatic remission, maintenance over a 6-month period of simultaneous ratings of mild or less on all items is required. Rating scale items are listed by item number.

^b Use of BPRS criteria may be complemented by use of the SANS criteria for evaluating overall remission.

37) 7% 이상 체중이 증가된 환자의 비율은 6개월차, 12개월차 순서대로 각각 lurasidone group 13.6%, 11.5%, placebo-lurasidone group 10.3%, 13.8%, quetiapine group 27.5%, 15.2%로 보고됨.

38) 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.

39) lurasidone 40mg (n=108), lurasidone 80mg (n=106), placebo (n=112)

40) PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale

신청품 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.

표. 기저치 대비 6주차 PANSS 변화

Measure	Lurasidone 40mg/d (n=110)		Lurasidone 80mg/d (n=104)		Placebo (n=112)	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
PANSS total						
Baseline	94.5	11.0	94.0	11.1	92.8	11.1
Change at week 6 (NMRM)	-18.6	1.6	-18.3	1.6	-10.5	1.6

NMRM; mixed model for repeated measurement

- (2차 유효성 평가변수) PANSS subscale scores⁴¹⁾, PQ-LES-Q⁴²⁾, CGAS⁴³⁾를 포함하여 평가함.
- 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주치의 CGI-S⁴⁴⁾ 점수 변화는 신청품 40mg 투여군 -1.0, 80mg 투여군 -0.9로 위약 -0.5 대비 유의하게 더 큰 변화를 보였음.

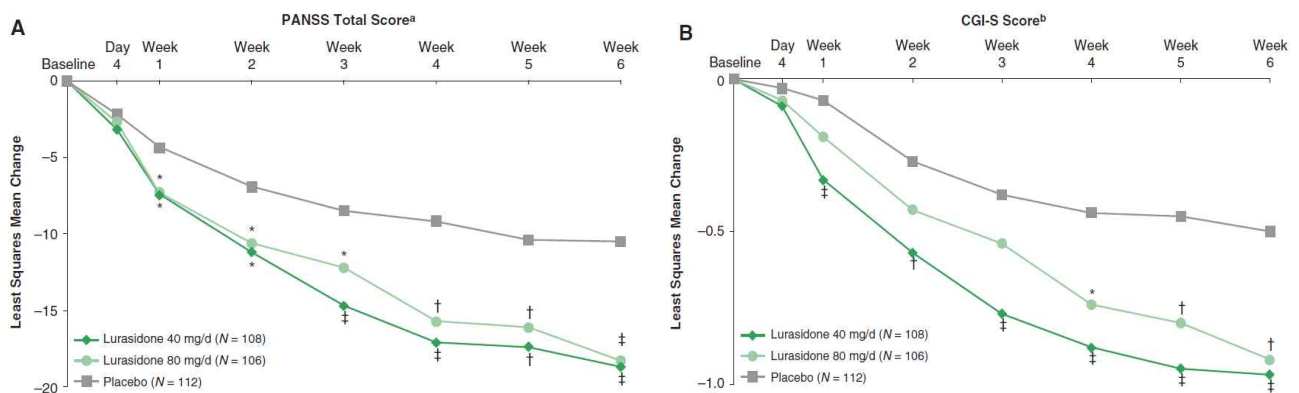


그림. Least-squares mean change in A PANSS total score and CGI-S score from baseline

표. Efficacy measures in adolescent with schizophrenia

Measure	Lurasidone 40mg/d (n=110)		Lurasidone 80mg/d (n=104)		Placebo (n=112)	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
PANSS total						
Baseline	94.5	11.0	94.0	11.1	92.8	11.1
Change at week 6 (MMRM)	-18.6***	1.6	-18.3***	1.6	-10.5	1.6
PANSS positive						
Baseline	24.1	4.0	24.0	4.1	23.4	3.8
Change at week 6 (MMRM)	-6.3***	0.5	-6.3***	0.5	-3.1	0.5
PANSS negative						

41) PANSS positive, PANSS negative, PANSS general psychopathology, PANSS excitability

42) PQ-LES-Q; Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

43) CGAS; Children's Global Assessment Scale: 소아의 전반적인 행동 및 정서적 수준에 대해 임상가가 평가하는 도구

44) CGI-S; clinical global impression-severity scale

Baseline	24.2	4.3	24.5	4.4	24.4	4.0
Change at week 6 (MMRM)	-4.0*	0.5	-3.8*	0.5	-2.3	0.5
PANSS general psychopathology						
Baseline	46.2	6.7	45.5	7.0	45.0	6.9
Change at week 6 (MMRM)	-8.1*	0.8	-8.1*	0.8	-5.3	0.8
PANSS excitability						
Baseline	10.8	2.9	11.1	3.1	10.7	3.2
Change at week 6 (MMRM)	-1.7*	0.3	-2.4***	0.3	-0.6	0.3
CGI-S						
Baseline	4.9	0.6	4.8	0.7	4.8	0.6
Change at week 6 (MMRM)	-1.0***	0.1	-0.9**	0.1	-0.5	0.1
PQ-LES-Q						
Baseline	51.3	17.3	53.6	18.5	52.5	15.7
Change at week 6 (ANCOVA)	5.5*	1.3	6.8***	1.3	1.4	1.3
CGAS						
Baseline	44.2	9.3	44.6	8.1	43.9	8.3
Change at week 6 (ANCOVA)	10.7**	1.1	11.0***	1.2	6.1	1.1
Treatment responders at week 6 ^a , %	63.9***		65.9***		42.0	
Remitters at week 6 ^b , %	36.1		35.8		29.5	

***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05

^a Treatment response was defined as $\geq 20\%$ reduction in PANSS total score from baseline to week 6 (LOCF), with 30 points subtracted from the PANSS total score to account for the scale range.

^b Remission was defined as a score ≤ 3 (mild severity) on the PANSS items of delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, blunted affect, passive social withdrawal, lack of spontaneity, mannerisms and posturing, and unusual thought content at week 6 (LOCF).

– (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]⁴⁵⁾ 조현병의 급성 치료에서 15종⁴⁶⁾의 항정신병 약물 단일요법 및 위약의 유효성과 안전성을 비교하기 위하여 조현병 또는 관련 장애가 있는 환자를 대상으로 한 눈가림⁴⁷⁾, 무작위 대조 시험 212개를 선정하여 메타분석을 수행한 결과,

45) 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.

46) amisulpride, aripiprazole, senapine, clozapine, chlorpromazine, haloperidol, iloperidone, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, sertindole, ziprasidone, zotepine

47) 212개의 연구 중 단일 눈가림 연구는 13개, 이중 눈가림 연구는 199개이었음.

- (유효성 평가) PANSS, Brief Psychiatric Rating Scale⁴⁸⁾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.

CLO	1.10 (0.69 to 1.69)	1.00 (0.68 to 1.43)	0.87 (0.59 to 1.22)	0.97 (0.63 to 1.42)	0.70 (0.39 to 1.16)	<u>0.57</u> (0.40 to 0.82)	0.76 (0.50 to 1.10)	0.76 (0.51 to 1.09)	<u>0.60</u> (0.38 to 0.89)	<u>0.65</u> (0.43 to 0.95)	0.71 (0.48 to 1.01)	0.68 (0.43 to 1.01)	<u>0.61</u> (0.39 to 0.90)	<u>0.67</u> (0.45 to 0.99)	<u>0.46</u> (0.32 to 0.65)
-0.22 (-0.41 to -0.04)	AMI	0.93 (0.69 to 1.22)	0.81 (0.60 to 1.08)	0.90 (0.62 to 1.24)	0.66 (0.37 to 1.10)	<u>0.53</u> (0.40 to 0.70)	<u>0.70</u> (0.51 to 0.95)	<u>0.71</u> (0.51 to 0.96)	<u>0.56</u> (0.38 to 0.78)	<u>0.60</u> (0.43 to 0.83)	<u>0.67</u> (0.44 to 0.95)	<u>0.63</u> (0.43 to 0.89)	<u>0.56</u> (0.39 to 0.79)	<u>0.63</u> (0.44 to 0.87)	<u>0.43</u> (0.32 to 0.57)
-0.29 (-0.44 to -0.14)	-0.07 (-0.19 to 0.05)	OLA	0.87 (0.76 to 1.01)	0.97 (0.78 to 1.20)	0.71 (0.43 to 1.13)	<u>0.58</u> (0.50 to 0.66)	<u>0.76</u> (0.63 to 0.91)	<u>0.76</u> (0.64 to 0.90)	<u>0.60</u> (0.47 to 0.76)	<u>0.65</u> (0.53 to 0.79)	<u>0.72</u> (0.54 to 0.94)	<u>0.68</u> (0.53 to 0.86)	<u>0.61</u> (0.47 to 0.77)	<u>0.68</u> (0.54 to 0.84)	<u>0.46</u> (0.41 to 0.52)
-0.32 (-0.47 to -0.16)	-0.09 (-0.21 to 0.03)	-0.03 (-0.10 to 0.04)	RIS	1.12 (0.88 to 1.40)	0.82 (0.49 to 1.29)	<u>0.66</u> (0.58 to 0.76)	0.87 (0.73 to 1.04)	0.88 (0.72 to 1.06)	<u>0.69</u> (0.53 to 0.88)	<u>0.75</u> (0.61 to 0.91)	0.83 (0.61 to 1.08)	0.78 (0.60 to 1.01)	<u>0.70</u> (0.53 to 0.89)	<u>0.78</u> (0.62 to 0.96)	<u>0.53</u> (0.46 to 0.60)
-0.38 (-0.57 to -0.20)	-0.16 (-0.32 to -0.00)	-0.09 (-0.21 to 0.02)	-0.07 (-0.19 to 0.06)	PAL	0.74 (0.43 to 1.20)	<u>0.60</u> (0.48 to 0.75)	0.79 (0.61 to 1.01)	0.79 (0.61 to 1.02)	<u>0.63</u> (0.46 to 0.85)	<u>0.68</u> (0.52 to 0.88)	0.75 (0.53 to 1.02)	<u>0.71</u> (0.52 to 0.95)	<u>0.63</u> (0.47 to 0.85)	<u>0.70</u> (0.53 to 0.93)	<u>0.48</u> (0.39 to 0.58)
-0.39 (-0.60 to -0.19)	-0.17 (-0.38 to 0.04)	-0.10 (-0.29 to 0.08)	-0.08 (-0.26 to 0.11)	0.01 (-0.22 to 0.20)	ZOT	0.86 (0.51 to 1.32)	1.13 (0.66 to 1.78)	1.14 (0.51 to 1.81)	0.90 (0.51 to 1.46)	0.97 (0.56 to 1.55)	1.07 (0.61 to 1.71)	1.02 (0.58 to 1.65)	0.91 (0.51 to 1.47)	1.01 (0.58 to 1.61)	0.69 (0.41 to 1.07)
-0.43 (-0.58 to -0.28)	-0.21 (-0.32 to -0.09)	-0.14 (-0.21 to -0.08)	-0.11 (-0.18 to -0.05)	-0.05 (-0.16 to 0.08)	-0.04 (-0.21 to 0.14)	HAL	<u>1.32</u> (1.11 to 1.57)	<u>1.33</u> (1.11 to 1.57)	1.05 (0.82 to 1.31)	1.13 (0.93 to 1.35)	1.25 (0.93 to 1.63)	1.19 (0.92 to 1.50)	1.06 (0.82 to 1.34)	1.17 (0.95 to 1.43)	<u>0.80</u> (0.71 to 0.90)
-0.44 (-0.61 to -0.28)	-0.22 (-0.36 to -0.08)	-0.15 (-0.25 to -0.06)	-0.13 (-0.22 to -0.03)	-0.06 (-0.19 to 0.08)	-0.05 (-0.24 to 0.14)	-0.01 (-0.10 to 0.08)	QUE	1.01 (0.80 to 1.25)	0.80 (0.60 to 1.04)	0.86 (0.68 to 1.07)	0.95 (0.69 to 1.26)	0.90 (0.68 to 1.19)	0.81 (0.61 to 1.03)	0.89 (0.70 to 1.13)	<u>0.61</u> (0.52 to 0.71)
-0.45 (-0.62 to -0.28)	-0.23 (-0.37 to -0.08)	-0.16 (-0.25 to -0.07)	-0.13 (-0.23 to -0.03)	-0.07 (-0.20 to 0.08)	-0.06 (-0.25 to 0.14)	-0.02 (-0.12 to 0.08)	-0.01 (-0.12 to 0.11)	ARI	0.80 (0.59 to 1.04)	0.86 (0.68 to 1.07)	0.95 (0.69 to 1.27)	0.90 (0.68 to 1.18)	0.80 (0.61 to 1.05)	0.89 (0.69 to 1.14)	<u>0.61</u> (0.51 to 0.72)
-0.49 (-0.68 to -0.30)	-0.27 (-0.43 to -0.10)	-0.20 (-0.33 to -0.06)	-0.17 (-0.31 to -0.04)	-0.10 (-0.27 to 0.07)	-0.09 (-0.31 to 0.12)	-0.06 (-0.19 to 0.07)	-0.04 (-0.19 to 0.10)	-0.04 (-0.19 to 0.11)	SER	1.09 (0.81 to 1.45)	1.21 (0.84 to 1.69)	1.14 (0.81 to 1.56)	1.02 (0.73 to 1.39)	1.13 (0.83 to 1.52)	<u>0.78</u> (0.61 to 0.98)
-0.49 (-0.66 to -0.31)	-0.26 (-0.41 to -0.12)	-0.20 (-0.29 to -0.10)	-0.17 (-0.27 to -0.07)	-0.10 (-0.24 to 0.04)	-0.09 (-0.29 to 0.11)	-0.05 (-0.15 to 0.04)	-0.04 (-0.16 to 0.08)	-0.04 (-0.16 to 0.09)	0.00 (-0.15 to 0.16)	ZIP	1.11 (0.80 to 1.50)	1.06 (0.78 to 1.41)	0.94 (0.70 to 1.24)	1.05 (0.81 to 1.33)	<u>0.72</u> (0.59 to 0.86)
-0.50 (-0.67 to -0.33)	-0.27 (-0.47 to -0.08)	-0.21 (-0.37 to -0.05)	-0.18 (-0.34 to -0.02)	-0.11 (-0.30 to 0.08)	-0.10 (-0.32 to 0.11)	-0.07 (-0.22 to 0.09)	-0.05 (-0.22 to 0.11)	-0.05 (-0.22 to 0.13)	-0.01 (-0.21 to 0.19)	-0.01 (-0.19 to 0.16)	CPZ	0.96 (0.66 to 1.34)	0.86 (0.61 to 1.19)	0.96 (0.68 to 1.32)	<u>0.65</u> (0.50 to 0.84)
-0.50 (-0.69 to -0.30)	-0.27 (-0.45 to -0.10)	-0.21 (-0.34 to -0.08)	-0.18 (-0.32 to -0.04)	-0.11 (-0.28 to 0.05)	-0.10 (-0.32 to 0.11)	-0.07 (-0.20 to 0.07)	-0.05 (-0.20 to 0.09)	-0.05 (-0.20 to 0.10)	-0.01 (-0.19 to 0.17)	-0.01 (-0.17 to 0.14)	0.00 (-0.20 to 0.20)	ASE	0.91 (0.64 to 1.22)	1.01 (0.73 to 1.36)	<u>0.69</u> (0.54 to 0.86)
-0.55 (-0.74 to -0.36)	-0.33 (-0.50 to -0.16)	-0.26 (-0.39 to -0.13)	-0.23 (-0.37 to -0.10)	-0.17 (-0.33 to -0.00)	-0.16 (-0.37 to 0.06)	-0.12 (-0.25 to 0.01)	-0.11 (-0.25 to 0.03)	-0.10 (-0.25 to 0.05)	-0.06 (-0.24 to 0.11)	-0.07 (-0.22 to 0.09)	-0.05 (-0.25 to 0.14)	-0.05 (-0.23 to 0.12)	LUR	1.12 (0.83 to 1.50)	<u>0.77</u> (0.61 to 0.96)
-0.55 (-0.73 to -0.38)	-0.33 (-0.48 to -0.18)	-0.26 (-0.38 to -0.15)	-0.24 (-0.35 to -0.12)	-0.17 (-0.32 to -0.02)	-0.16 (-0.36 to 0.04)	-0.12 (-0.23 to -0.02)	-0.11 (-0.24 to 0.02)	-0.10 (-0.24 to 0.03)	-0.07 (-0.23 to 0.10)	-0.07 (-0.20 to 0.06)	-0.06 (-0.24 to 0.13)	-0.06 (-0.22 to 0.11)	0.00 (-0.16 to 0.16)	ILO	<u>0.69</u> (0.56 to 0.84)
-0.88 (-1.03 to -0.73)	-0.66 (-0.78 to -0.53)	-0.59 (-0.65 to -0.53)	-0.56 (-0.63 to -0.50)	-0.50 (-0.60 to -0.39)	-0.49 (-0.66 to -0.31)	-0.45 (-0.51 to -0.39)	-0.44 (-0.52 to -0.35)	-0.43 (-0.52 to -0.34)	-0.39 (-0.52 to -0.26)	-0.39 (-0.49 to -0.30)	-0.38 (-0.54 to -0.23)	-0.38 (-0.51 to -0.25)	-0.33 (-0.45 to -0.21)	-0.33 (-0.43 to -0.22)	PBO

■ Treatment □ Efficacy (SMD with 95% CrI) □ All cause discontinuation (OR with 95% CrI)

Figure 2: Efficacy and all-cause discontinuation of antipsychotic drugs

Drugs are reported in order of efficacy ranking. Comparisons between treatments should be read from left to right and the estimate is in the cell in common between the column-defining treatment and the row-defining treatment. For efficacy, standard mean differences (SMDs) lower than 0 favour the column-defining treatment. For all-cause discontinuation, odds ratios (ORs) higher than 1 favour the column-defining treatment. To obtain SMDs for comparisons in the opposite direction, negative values should be converted into positive values, and vice versa. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. Significant results are in bold and underlined. CLO=clozapine. AMI=amisulpride. OLA=olanzapine. RIS=risperidone. PAL=paliperidone. ZOT=zotepine. HAL=haloperidol. QUE=quetiapine. ARI=aripiprazole. SER=sertindole. ZIP=ziprasidone. CPZ=chlorpromazine. ASE=asenapine. LUR=lurasidone. ILO=iloperidone. PBO=placebo.

48) PANSS가 가용하지 않을 경우, Brief Psychiatric Rating Scale을 이용함.

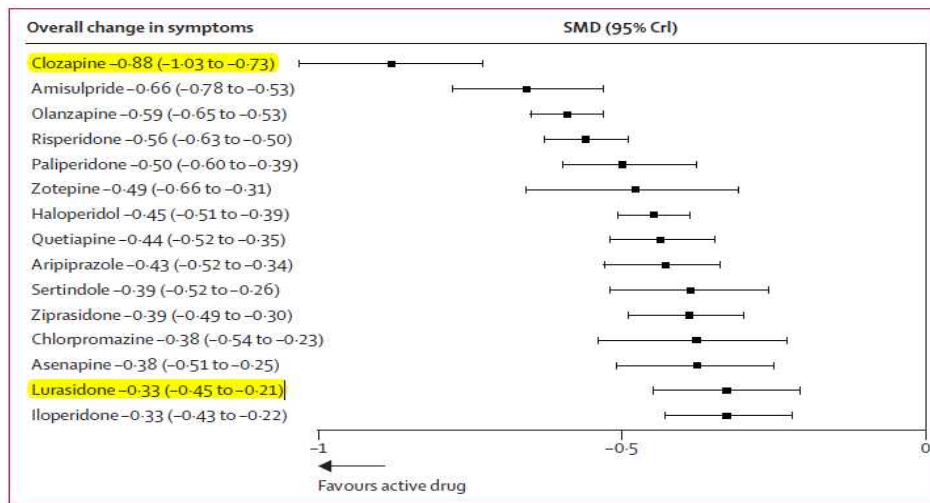
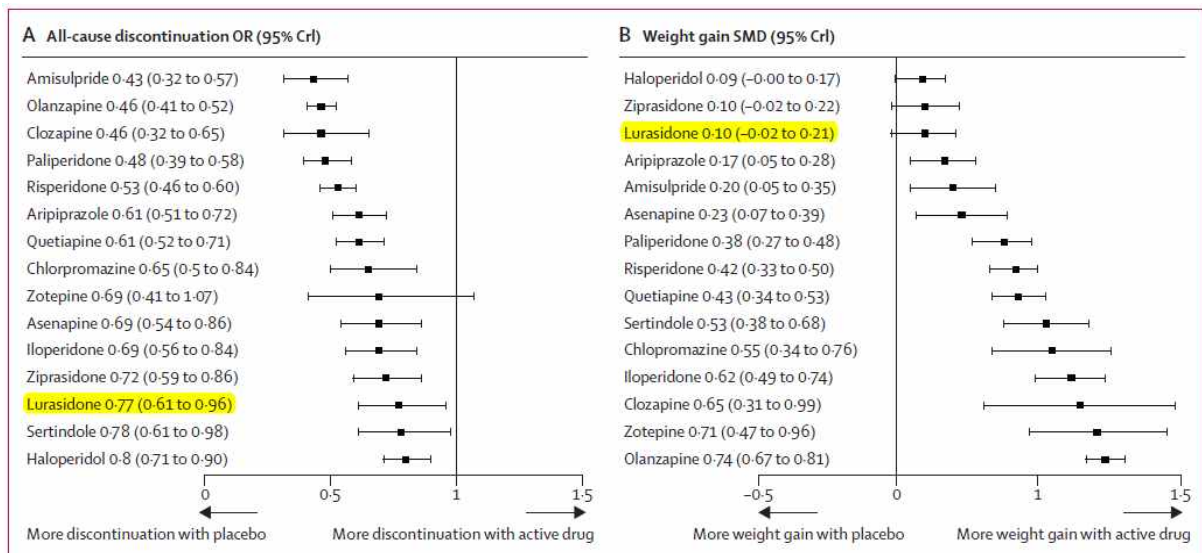
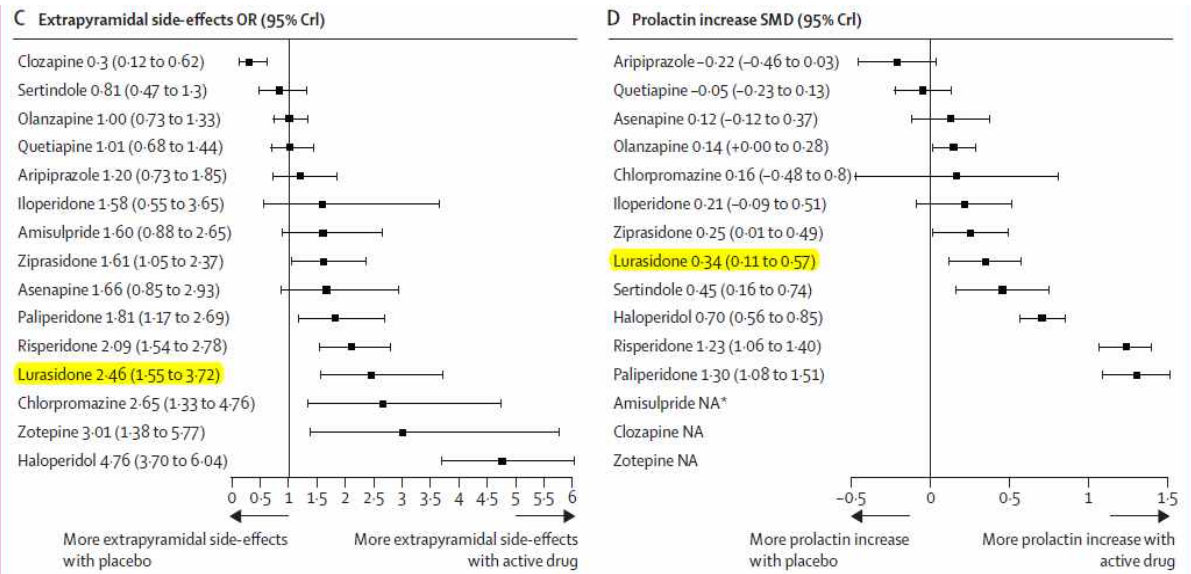


Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo

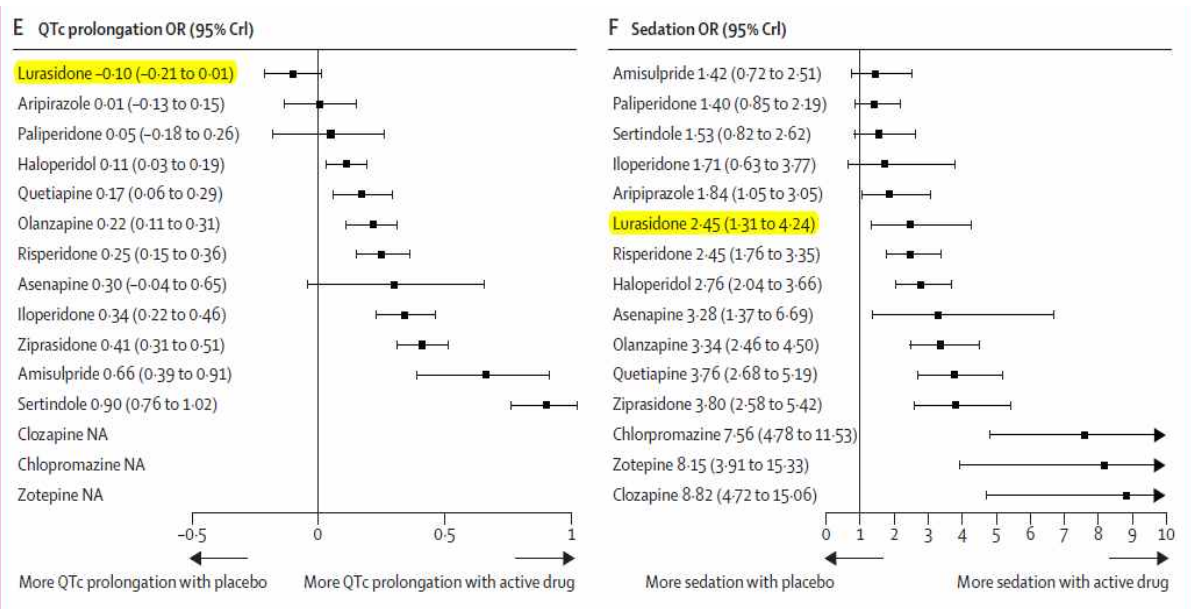
- (안전성 평가) 치료중단, 체중증가, 추체외로 관련 이상반응, prolactin 증가, QTc 연장, 진정(sedation)을 평가함.
- 치료중단률은 zotepine을 제외한 모든 약물에서 위약 보다 더 낮았음.
- haloperidol, ziprasidone, lurasidone을 제외한 모든 약물에서 위약 보다 체중을 늘림.



- 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, asenapine 위약에 비해 유의미한 QTc 연장이 없었음.
- amisulpride, paliperidone, setindole, iloperidone은 위약보다 진정 효과가 크지 않았음.



② 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화

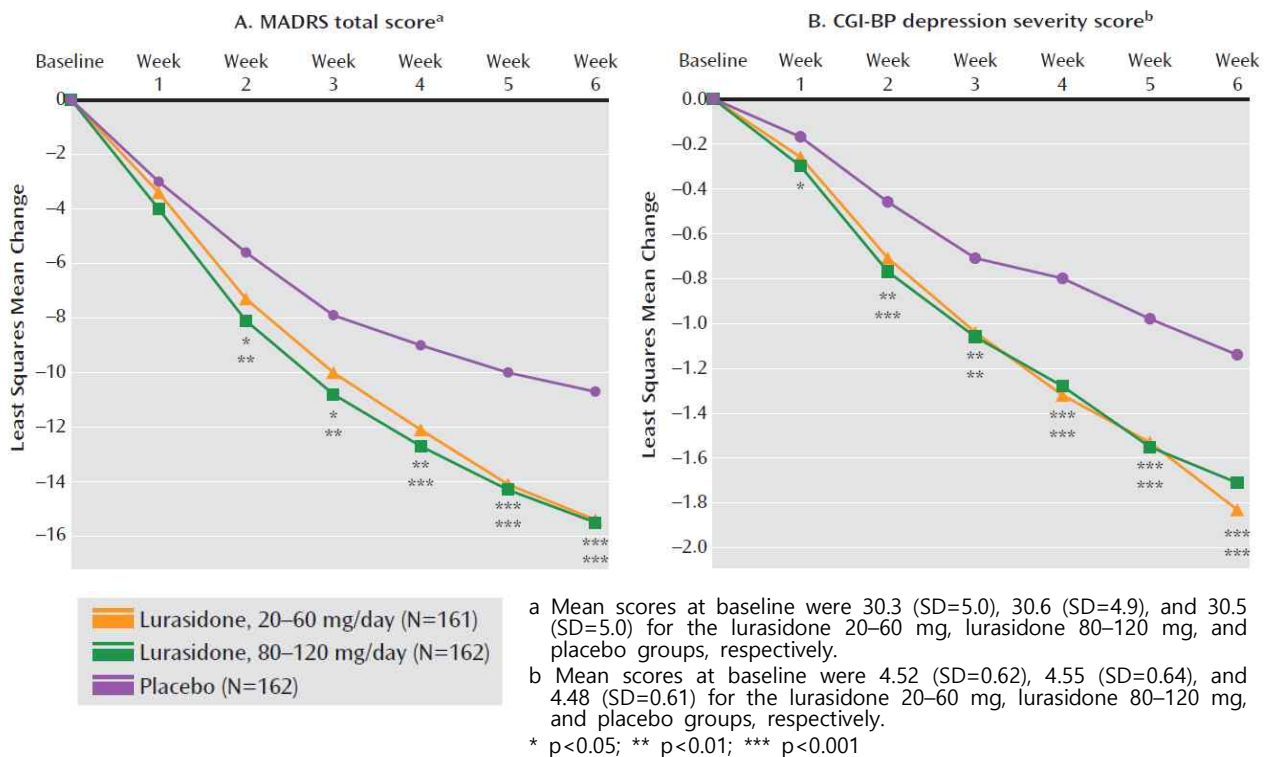
- [위약대조, 3상, 단독요법]⁴⁹⁾ 제1형 양극성 장애 관련된 주요 우울 삽화를 경험한 18-75세 외래환자를 대상으로 신청품 20-60mg군(n=166), 신청품 80-120mg군(n=169), 위약군(n=170)으로 1:1:1 무작위 배정하여 단기간(6주) 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 이중눈가림, fixed-flexible

49) 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.

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 신청품 군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음.
 - 신청품 투여군은 2주차부터 위약군 대비 우월성이 관찰되었고, 이후 모든 단계에서 우월성이 유지되었음.
- (2차 유효성 평가변수) CGI-BP⁵⁰⁾, QIDS⁵¹⁾, HAM-A⁵²⁾, SDS⁵³⁾, Q-LES-Q-SF⁵⁴⁾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 신청품 군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음.

FIGURE 2. Change From Baseline in Key Efficacy Measures



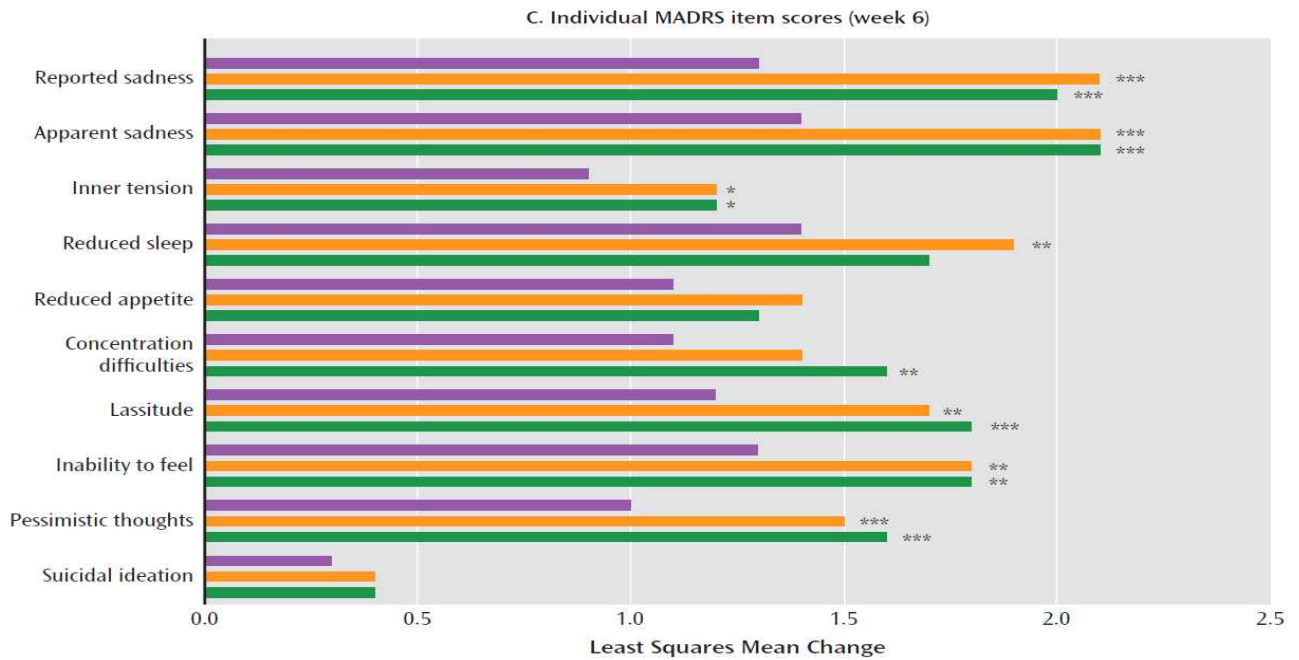
50) CGI-BP; clinical global impressions scale for use in bipolar illness: 임상 의가 환자의 현재 질병상태를 평가하는 도구로 7점 척도로 구성되며, 점수가 높을수록 질병의 중증도가 높다고 판단함.

51) QIDS; Quick Inventory of Depressive Symptomatology: 주요 우울장애의 전반적인 중증도를 측정하는 평가 도구

52) 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.

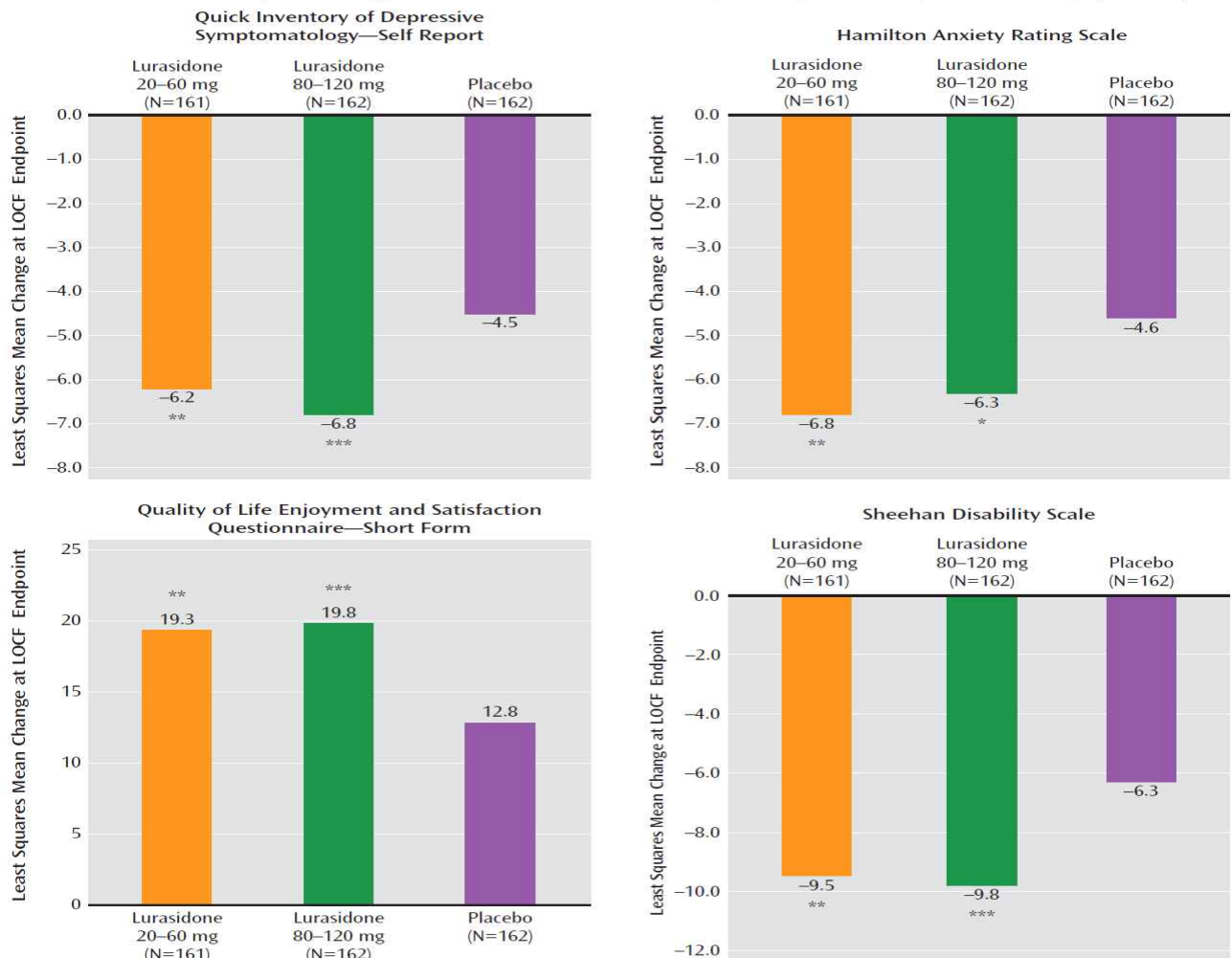
53) SDS; Sheehan Disability Scale: 기능장애 측정 도구로 직업/학교 장애, 사회생활 장애, 가정/가족 생활 장애영역으로 구성됨.

54) Q-LES-Q-SF; Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form



- 추가적인 2차 유효성 평가 변수인 QIDS, HAM-A, SDS, Q-LES-Q-SF 에서 신청품군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.

FIGURE 3. Baseline-to-Endpoint Change Scores on Additional Secondary Efficacy Measures (intent-to-treat population)^a

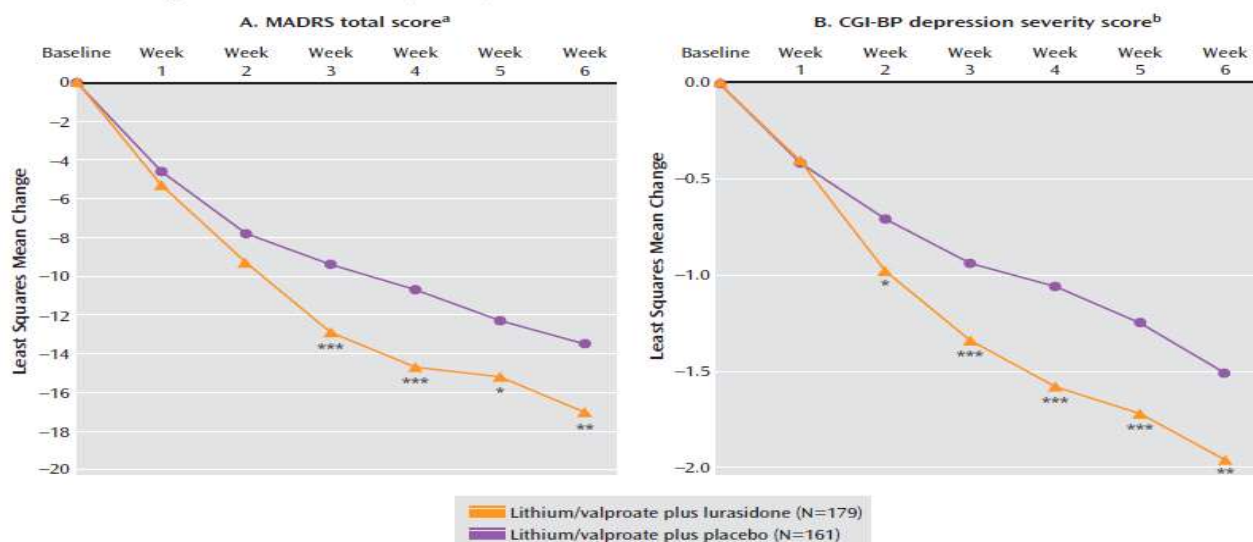


^a LOCF=last observation carried forward.

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

- (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]⁵⁵⁾ 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 배정⁵⁶⁾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)⁵⁷⁾ 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)

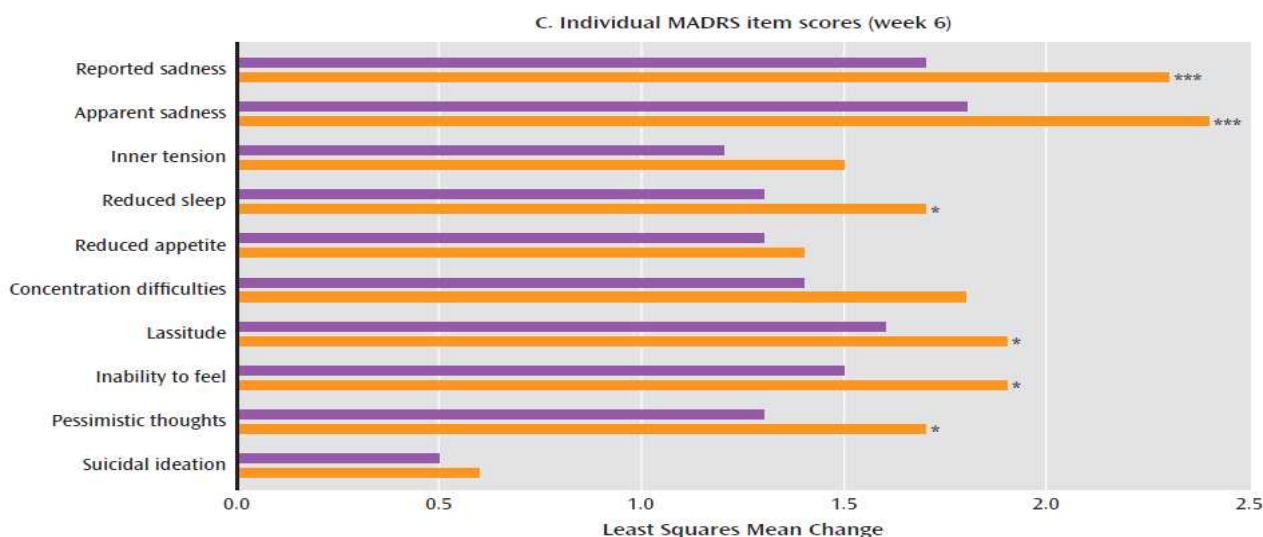
FIGURE 2. Change From Baseline in Key Efficacy Measures



55) 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.

56) 신청품+ lithium/valproate군 (n=179)과 위약+Lithium/valproate군(n=161)으로 1:1 무작위 배정

57) 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; $p=0.012$)



– (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]⁵⁸⁾ 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-R⁵⁹⁾ 변화는 신청품군 -21.0, 위약군 -15.3으로 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음. (p<0.0001 [effect size=0.45])

▪ 2주차부터 신청품군과 위약군의 유의한 차이가 관찰되었고, 이후 모든 단계에서 차이가 유지되었음.

– (2차 유효성 평가변수) 주요 2차 유효성 평가변수인 기저치 대비 6주차 CGI-BP⁶⁰⁾ 변화는 신청품군 -1.49, 위약군 -1.05으로 신청품군에서 유의하게 더 큰 변화가 있었음. (p<0.0001 [effect size=0.44])

58) 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.

59) CDRS-R; Children's Depression Rating Scale-Revised 17개 항목으로 구성되며, 임상가가 아동 및 부모와의 대화를 통해 평가함. 총점 범위는 17점~113점으로 40점 이상은 우울증을 나타내며, 28점 이하 최소 또는 무증상을 의미함.

60) CGI-BP; clinical global impressions scale for use in bipolar illness

FIGURE 2 Least squares (LS) mean change from baseline in primary (Children's Depression Rating Scale-Revised [CDRS-R]) and key secondary (Clinical Global Impression-Bipolar-Severity [CGI-BP-S]) efficacy measures (mixed model for repeated measures analysis of intent-to-treat population). *Note:* (A) CDRS-R total score. (B) CGI-BP-S depression score.

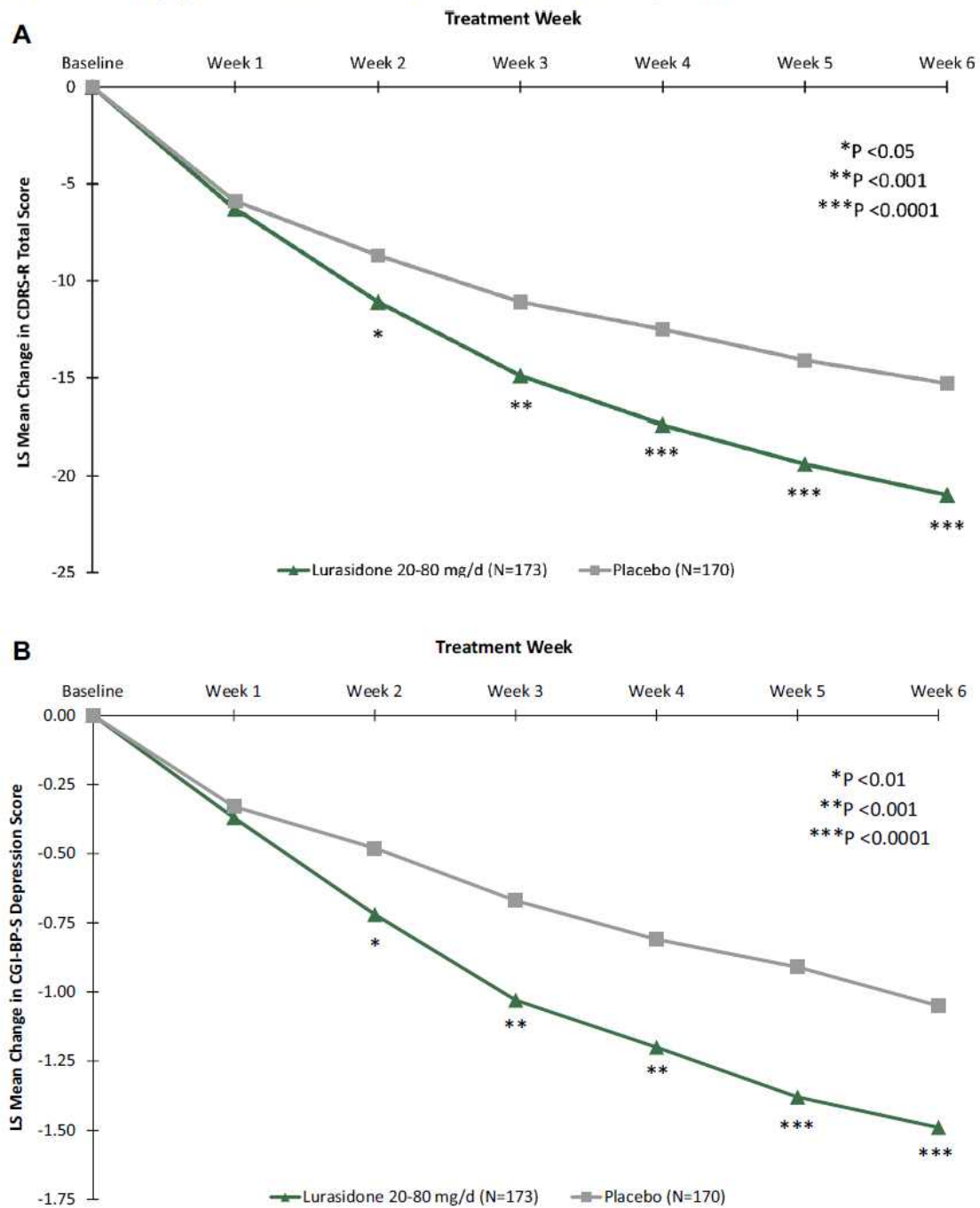


표. 6주차 유효성 평가 결과

TABLE 2 Efficacy Endpoints: Change at Week 6 (Intent-to-Treat Population; Mixed Model for Repeated Measures Analysis)

	Lurasidone, 20–80 mg/d (n = 173)	Placebo (n = 170)	Treatment Difference (95% CI)	p Value (Effect Size)
CDRSR total score				
Baseline mean (SD)	59.2 (8.24)	58.6 (8.26)		
LS mean change (SE)	–21.0 (1.06)	–15.3 (1.08)	–5.7 (–8.4 to –3.0)	<.0001 (0.45)
CGI-BPS depression score				
Baseline mean (SD)	4.6 (0.65)	4.5 (0.57)		
LS mean change (SE)	–1.49 (0.085)	–1.05 (0.087)	–0.44 (–0.66 to –0.22)	<.0001 (0.44)
PARS				
Baseline mean (SD)	10.9 (7.72)	11.5 (7.6)		
LS mean change (SE)	–3.4 (0.44)	–2.3 (0.45)	–1.1 (–2.2 to –0.1)	.0385 (0.23)
CGAS				
Baseline mean (SD)	48.8 (8.73)	49.5 (6.99)		
LS mean change (SE)	+14.0 (0.96)	+9.3 (0.99)	+4.7 (2.4 to 7.0)	<.0001 (0.44)
Pediatric Q-LES-Q ^a				
Baseline mean (SD)	49.6 (15.5)	49.7 (17.3)		
LS mean change (SE)	+11.8 (1.1)	+7.9 (1.1)	+3.9 (1.2 to 6.5)	.0044 (0.32)

Note: CDRSR = Childhood Depression Rating Scale–Revised; CGAS = Children's Global Assessment Scale; CGI-BPS = Clinical Global Impression-Bipolar Severity; LS = least squares; PARS = Pediatric Anxiety Rating Scale; Q-LES-Q = Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire; SD = standard deviation; SE = standard error.

^aPediatric Q-LES-Q is the percent of the maximum possible score.

- (안전성 평가) 가장 흔한 이상반응은 오심과 졸음이었고, 이상반응으로 인한 투약 중단은 양 군에서 각각 3명(1.7%)이었음.
 - 7% 이상의 체중 증가를 보인 환자의 비율은 양 군이 유사하였음 (신청 품군 4.0% vs. 위약군 5.3%)
 - 대사 관련 지표 등 실험실적 수치에서 신청품군과 위약군 간 의미 있는 차이가 없었음.

(5) 학회 의견

- 관련 학회⁶¹⁾에서는 신청품은 기존 치료제 대비 치료효과가 열등하지 않고, 대사성 부작용 위험이 낮으며, 청소년 환자에서 안전성을 확보한 장점이 있다는 의견임.
- 신청품은 비정형 항정신병약물의 효과를 나타내는 5HT_{2A}-D₂ antagonist properties를 가지고 있고 그 외 5HT₇, 5HT_{1A}, α₂ 수용체에도 작용하며, 부작용 관련 수용체로 알려진 H₁, M₁ 수용체에는 최소한의 작용을 하는 것으로 보고하고 있음. 그 결과 신청품은 진정작용이 적고, 체중증가 및 이상지질혈증 부작용이 거의 없는 것으로 보고됨. 추체외로 부작용은 해당 약제에서도 중간정도 빈도로 나타나고 있으나, 약물 투여 시간에 따라 감소시킬 수 있다고 알려져 있음.
- 특히, 제1형 양극성장애 주요 우울삽화의 약물치료는 임상 현장에서 매우 까다로운 치료이나, 국내에서는 타 국가에 비해 치료 수단이 적은 현실로 해당 약제가 도입 시 치료 수단이 다양화 될 수 있음.
- 조현병, 양극성장애에 사용할 수 있는 연령제한 약물들이 다수 있어 청소년 환자에서 안정성을 확보한 해당 약제의 특성이 장점으로 작용함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

61) 대한조현병학회(), 대한우울조울병학회(), 대한정신약물학회(), 대한신경정신의학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2024년 1월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[117] Lurasidone hydrochloride 경구제(품명: 라투다정 20밀리그램 등)	1. 각 약제의 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2. 만 24세 이하인 자의 우울병에 투여하는 경우에는 허가사항 중 사용상의 주의사항(경고, 이상반응, 일반적주의 항목 등)에 따른 임상적 유용성이 위험성보다 높은지 신중하게 고려하여 투여하여야 함.

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국⁶²⁾(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과⁶³⁾
 - SMC, PBAC, CADTH: 권고
 - NICE: 조회되지 않음.

62) 신청품은 함량별로 수재된 국가가 상이함.

20, 40 80mg: 6개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다), 60mg: 3개국(미국, 일본, 캐나다), 120mg: 2개국(미국, 캐나다)

63) 조현병에 대한 평가 결과임. 양극성장애와 관련된 평가는 조회되지 않음.