

조피스타정 1,2,3밀리그램(에스조피클론)((주)휴온스)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	에스조피클론 1mg, 2mg, 3mg
제형 및 성상	흰색의 원형 필름코팅정
효능·효과	불면증
용법·용량	<p>이 약은 가장 낮은 효과적인 용량을 사용해야 한다.</p> <p>성인의 1일 권장량은 1mg이다. 임상적으로 필요한 경우 투여량을 2-3mg으로 증량할 수 있다.</p> <p>이 약을 복용한 다음날 운전 또는 완전히 각성된 상태에서 이루어져야 하는 다른 행동에 장애를 일으킬 수 있으므로, 취침 직전에 1회 복용하되 약물 복용 후 기상 전까지 최소 7-8시간의 간격을 두도록 한다.</p> <p>이 약은 권장량 3mg을 초과하여서는 안 되며 취침 직전 1회 복용한다.</p> <p>노인 또는 쇠약한 환자들의 경우, 1일 2mg을 초과하지 않는다.</p> <p>중증 간 장애 환자 또는 강력한 CYP3A4 억제제 복용 환자들의 경우, 1일 2mg을 초과하지 않는다(상호작용 참조).</p> <p>중추신경계 억제 약물을 복용하는 환자들의 경우, 상가적인 효과의 가능성으로 인하여 용량 조절이 필요할 수 있다.</p> <p>고지방/고열량 식사와 함께 혹은 식사 직후의 복용할 경우 이 약의 흡수가 느려지고 수면잠복기에 미치는 이 약의 효과를 감소시킬 것으로 예상된다.</p>
의약품 분류	112(최면진정제), 전문의약품
ATC	N05CF04 (HYPNOTICS AND SEDATIVES; Benzodiazepine related drugs)
약리기전	불면증 치료제로서 에스조피클론의 약리작용은 명확하지 아니하나 이 약의 효과는 알로스테릭 결합된 GABA 수용체 또는 벤조디아제핀 수용체 근처에 위치한 GABA 수용체와 벤조디아제핀 수용체 간의 상호작용과 관련될 수 있음.
품목허가일	2019년 5월 3일

(1) 대상 질환의 특성

- 불면증은 수면 부족에 대한 질환이며 대개 수면 개시나 유지에 어려움을 겪음. 이에 영향을 받은 사람들은 종종 피로, 우울, 짜증, 인지 장애를 경험하며 만성 불면증은 3개월 이상 지속되고 성인의 약 10% 이상에서 발생함¹⁾.

(2) 약제 특성

- 신청품은 zolpidem과 동일한 Non-benzodiazepine 계열임
 - 신청품의 작용 기전은 아직 확립되지 않았으나 벤조디아제핀 수용체 근처에 위치한 또는 벤조디아제핀 수용체와 결합하는 GABA 수용체와 상호작용으로 효과가 나타남²⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾에서는 불면증에 Benzodiazepine receptor agonist가 GABA_A 수용체와 결합하여 수면 작용을 일으키며, 새로운 치료로서 'Z-compound'라 불리는 zolpidem, zaleplon, zopiclone과 함께 zopiclone의 광학 이성질체로서 신청품(eszopiclone)을 언급하고 있음
- 제외국 가이드라인⁶⁾⁷⁾에서 Z-drug 및 단기 벤조디아제핀계열 약제를 불면증에 효과적이라고 언급하며, 성인 불면증의 수면 개시 및 유지 치료에 신청품과 zolpidem을 권고하고 있음⁸⁾
 - 동 권고는 신청품의 2mg, 3mg 용량 기준의 임상시험에 기반한 것으로 언급함.

1) Jameson, J. Larry. et al. Harrison's principles of internal medicine. 20 ed.. New york. McGraw-Hill Education 2018.

2) 미국 의약품집(Physicians' Desk Reference) 2017. S-525

3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018.

5) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach, 10e. 2017

6) British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders, 2010

7) ACP(American College of Physicians). 2016

8) AASM (American Academy of Sleep Medicine). 2017

(4) 임상시험 결과

- [체계적 문헌 고찰]⁹⁾ 신청품과 위약을 비교한 RCT 문헌 총 14편 (N=4,732; 단기(≤ 4 주) 6편, 중기(>4 주, ≤ 6 개월) 6편, 장기(6개월) 2편)에 대하여 신청품의 유효성 및 안전성을 체계적 문헌 고찰한 결과,
 - 1차 평가변수인 수면잠복기(sleep onset latency; SOL)의 평균 변화량은 약 11.94분([16.03-7.86]), 잠든 후 깬(Wake time after sleep onset; WASO)은 17.02분([24.89-9.15]) 감소하였으며, 2차 평가변수인 총 수면 시간(total sleep time)의 평균 변화량은 27.7분([20.30-35.09]), 다음날 각성 점수(next-day alertness alert scale) 0.46point(0.28-0.63) 증가하였음
 - 안전성과 관련하여 투약 중단 후 첫 3일 동안 SOL, WASO는 기준치와 현저한 변화는 없었으며 약제 투약 중 나타난 빈번한 부작용은 불쾌한 맛(unpleasant taste)으로 나타났음.
- [Z-drug 메타분석]¹⁰⁾ 성인 불면증 환자에서 위약 대조군 대비 비 벤조디아제핀계 수면제(Z-drug; zolpidem, zaleplon, eszopiclone)의 수면 효과를 평가하기 위해 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 시험한 임상 문헌들(N=4,378; eszopiclone 3편, zolpidem 8편, zaleplon 3편)을 메타 분석한 결과,
 - Z-drug는 위약대비 수면 잠복기 및 주관적 수면잠복기에서 유의한 개선을 보였으며(polysomnographic sleep latency -0.36: 95% CI -0.57 to -0.16; subjective sleep latency -0.33: 95% CI -0.62 to -0.04), 수면 유도 시간을 22분까지 감소시킴(-33분~-11분)
- [위약 대조 12주 연구]¹¹⁾ 불면증으로 외래 방문하는 65-85세 노인환자를 대상으로 신청품 2mg(n=194), 위약군(n=194)으로 무작위배정, 다기관, 이중맹검 임상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과,
 - 1차 평가변수(sTST) 및 2차 지표(sSL, sWASO) 모두 baseline 대비 12주 평균치가 시험군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였으며($p \leq 0.001$), 기타 2차 지표인 밤 중 깨어남 횟수($p \leq 0.01$), 수면의 질($p < 0.001$), 수면의 깊이($p \leq 0.001$) 모두 유의하게 개선되었음.

9) Rösner S et al., Eszopiclone for insomnia Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 10;10:CD010703.

10) Huedo-medina TB. et al..Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug. British Medical Association. 2012;345:e8343

11) Ancoli-Israel S. et al..A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. Sleep. 2010 Feb;33(2):225-34

- 전체 부작용은 신청품에서 59.3%, 대조군에서 50.5%로 나타났으며 시험군 중 가장 빈번한($\geq 5\%$) 부작용은 두통(13.9%; 대조군 12.4%), 불쾌한 맛(12.4% vs 대조군 1.5%; 대조군과 유의한 차이($p < 0.001$)를 보였던 유일한 부작용)이었음.

○ [다용량 교차 대조 연구①]¹²⁾ 일차성 불면증 성인 환자($n=65$)를 대상으로, 신청품 1, 2, 2.5, 3mg, 활성대조군 zolpidem 10mg, 대조군 위약을 2일간 투여 후 각 용량별 투여 간 3~7일 휴약하고 이를 6회 교차 투여하여 다기관, 무작위 배정 임상 시험에서 유효성 및 안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 지속수면잠복기(latency to persistent sleep; LPS)는 모든 약물 치료군에서 위약 대비 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), 신청품 1mg 대비 2.5mg, 3mg, zolpidem 10mg에서 LPS가 유의하게 낮게 나타남($p < 0.05$).
- 2차 평가변수인 수면 효율(sleep efficiency; SE)은 모든 약물 치료군에서 위약 대비 유의한 개선을 보였으며($p < 0.005$), 신청품 1mg 대비 2mg, 2.5mg, 3mg, zolpidem 10mg 투여 시 SE 개선이 유의하게 나타났고($p < 0.05$), 잠든 후 깬(wake time after sleep onset; WASO)은 위약 대비 신청품 2.5mg, 3mg 투여 시 개선을 보였음($p < 0.02$)
- 중추신경계 이상사례 발현 빈도는 zolpidem 10mg에서 23.4%, 신청품 용량에 따라 6.2~12.5%, 위약 대조군 7.9%로 나타났음.

○ [다용량 교차 대조 연구②]¹³⁾ 일차성 불면증으로 진단받은 일본인 성인 환자($n=72$)를 대상으로 신청품 1, 2, 3mg, 활성대조군 zolpidem 10mg, 위약 대조군을 2일 투여 후 각 용량별 투여 간 5일간 휴약하고 5회 교차 투여하여 다기관, 무작위배정, 위약대조, 용량-반응 임상 시험으로 수면 유도 효과를 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 지속수면잠복기(latency to persistent sleep; LPS)와 수면 잠복기(sleep latency; SL)는 위약 대비 대부분의 투약군에서 유의한 개선을 보였으며($p < 0.001$; 신청품 1mg $p < 0.05$), LPS와 SL 모두 신청품에 선형 용량 반응 곡선을 보였음.
- 2차 평가변수인 WASO, SE, TST, NA(number of awakenings)는 신청품 2, 3mg, zolpidem 10mg 투여군에서 유의한 개선을 나타냈음.

12) MK Erman, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia.. J Clin Sleep Med. 2008 Jun 15;4(3):229-34

13) Uchimura N, et al. A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia. . Sleep Medicine. 2012;13(10):1247-53

- 이상 사례를 경험한 환자 비율은 위약대조군에서 16.9%, 신청품 1, 2, 3mg 투여군에서 22.9%, 23.2%, 26.5%를 나타내었으며, Zolpidem 10mg 투여 시 18.6%를 나타내었음.

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁴⁾¹⁵⁾에서는 수면 개시 및 수면 유지 장애를 치료하기 위해 신청품을 포함한 Z-drug 약물 치료가 고려되며, 동일 분류에 속하는 zolpidem 과 가장 근접한 특성을 갖고 있어 대체관계에 있으며, 6개월 장기 투여에도 내성이 나타나지 않는다는 연구를 바탕으로 약물의 안전성을 확보했다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “불면증”에 허가받은 약제로, 동일한 적응증에 허가받은 동일 계열 의약품이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함
 - 동일 적응증에 허가를 받은 zolpidem tartarate 등이 등재되어 있음

(7) 급여기준 검토 결과 (급여기준소위원회, 2019년 7월 17일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[일반원칙] 향정신성약물	1. 허가사항 범위 내에서 1품목 투여를 원칙으로 하며, 1품목의 처방으로 치료 효과를 기대하기 어려운 경우에는 2품목 이상의 병용 처방을 인정함. 2. 1회 처방 시 30일까지 영양급여를 인정하며, 아래와 같은 경우에는 1회 처방 시 최대 90일까지 인정 가능함. - 아 래 - 가. 말기환자, 중증 신체장애를 가진 환자, 중증 신경학적질환자, 중증 정신질환자 나. 선원, 장기출장, 여행 등으로 인하여 장기처방이 불가피한 경우 3. 2항에도 불구하고, 허가사항 등에서 치료기간을 제한하고 있는 약제는 아래와 같이 영양급여를 인정함.

14) 대한정신약물학회()

15) 대한수면의학회()

구 분	세부인정기준 및 방법
	<p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. Triazolam(품명:할시온정 등) : 1회 처방시 3주이내 나. Chloral hydrate(품명: 포크랄시럽) : 1회 처방시 2주 이내 다. Zolpidem 5mg 및 10mg(품명: 스틸녹스정10밀리그램 등) : 1회 처방 시 4주 이내</p> <p>4. 3개월 이상 항정신성 약물을 장기 복용할 경우 6~12개월마다 혈액검사(간·신기능검사 포함) 및 환자상태를 추적·관찰하여 부작용 및 의존성여부 등을 평가하도록 권고함.</p> <p>5. Benzodiazepine계열 등은 투여를 중지할 경우 금단 증후군(Withdrawal syndrome)을 일으킬 수 있어 환자상태에 따라 4~16주 기간 동안 1~2주마다 10~25%를 감량하면서 투여하도록 권고함.</p> <p>※ 대상성분 : Alprazolam, Bromazepam, Chloral hydrate, Chlordiazepoxide, Clobazam, Clorazepate, Clotiazepam, Diazepam, Ethyl loflazepate, Etizolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Mexazolam, Midazolam, Triazolam, Zolpidem, Eszopiclone</p>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황) 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본 약가집에 수재되어 있음
- (제외국 평가결과) 검색되지 않음