

에퀴피나[®] 필름코팅정 50mg

(사피나미드메실산염) 경구용

이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어주십시오.

본 사용설명서는 의약품의 사용법과 주의사항을 안내하기 위한 것으로, 의사와의 상담을 꼭 받으시기 바랍니다.

[원료약품 및 분량] 이 약 1정 중 유효성분 - 사피나미드메실산염 (염구) 65, 89mg (사피나미드로서 50mg) 동물유래성분 - 유당수화물 (소, 우유) 기타 첨가제 - 경질무수구산, 마크로콜 6000, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 카르나우 바닐, 탈코, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프록셀로오스, D-인나톨

[성상] 백색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

[효능효과] 운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법

[용법용량]

1. 이 약은 레보도파 함유 제제와 병용으로 투여한다. 이 약은 1일 1회 50 mg으로 투여를 시작하여, 개개 환자의 반응과 내약성에 근거하여 1일 1회 100 mg으로 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
2. 간장애 환자
중증의 간장애(Child-Pugh A) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도의 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 용량은 1일 50 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다 [사용상의 주의사항 4, 일반적 주의 참조].

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 다른 모노아민산화효소 (MAO) 억제제 (예: 설퐼레질린 염산염, 라사갈림메실산염)를 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
2) 마약성 진통제 (예: 페타민 염산염 함유 제제, 트라마돌 염산염 함유 제제 또는 티타닐라 염산염)를 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
3) 세로토닌성 약물 (예: 삼환계 항우울제, 사환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제, 선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 노르아드레날린성 및 세로토닌성 항우울제) 또는 중추신경계 자극제 (예: 메틸페니데이트 염산염, 라스텍스메타민 메실산염)를 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
4) 덱스트로메토르판을 투여 중인 환자 [5. 상호작용 참조]
5) 중증 간장애 (Child-Pugh C) 환자 [4. 일반적 주의 참조]
6) 이 약의 구성 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
7) 일부 투여는 임신 가능성이 있는 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중등증 간장애 (Child-Pugh B) 환자 [4. 일반적 주의 참조]

3. 이상반응

1) 다국가 3상 임상시험

파킨슨병 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 2회를 통합 분석하였을 때, 사피나미드 100 mg/일을 투여한 환자군에서 적어도 2% 이상의 발생하였고, 위약보다 높은 비율로 나타난 이상반응을 표 1에 정리하였다. 가장 흔한 이상반응은 운동이상증, 낙상, 구역 및 불면증이었다.

	사피나미드 50 mg/일 투여군 (223명)	사피나미드 100mg/일 투여군 (498명)	위약 투여군 (497명)
이상반응	(%)	(%)	(%)
운동이상증	21	17	9
낙상	4	6	4
구역	3	6	4
불면증	1	4	2
기립성 저혈압	2	2	1
불안	2	2	1
기침	2	2	1
식욕부진	0	2	1

2) 일본 2/3상 임상시험
다음의 이상반응이 발생할 수 있다. 그러므로 환자들은 주의 감제 모니터링되어야 하며, 만약 이상 소견이 관찰되면 투여의 중단을 포함한 적절한 조치를 취해야 한다.

임상적으로 중요한 이상반응

① 환각과 같은 정신 증상: 시각적 환각 (3.2%), 환각 (1.1%) 또는 다른 증상이 발생할 수 있다.
② 졸음 (1.9%), 불발성수면증 (0.4%): 주간 졸림 또는 아무런 징후 없이 불발성 수면증이 발생할 수 있다 [사용상의주의사항 - 4. 일반적 주의 참조].

전문의학품

5. 상호작용
1) MAO 억제제
사피나미드를 다른 MAO 억제제들 (예: 리네졸리드, 가역적인 비 선택적 MAO 억제 활성이 있는 옥사졸리딘은 항균제)과의 병용 투여는 비 선택적 MAO 억제와 위험을 증가시켜 고혈압 위기로 이어질 수 있다. 사피나미드의 투여중단과 다른 MAO 억제제의 치료 시작 사이에는 최소 14일간의 휴약 기간이 필요하다.
또한, 이소니아지드는 일부 모노아민 산화 효소 억제 활성을 갖는다. 이소니아지드 및 사피나미드를 함께 투여한 환자에서 음식물에 함유된 티라민에 대한 반응 및 고혈압을 모니터링 해야 한다.
2) 마약성 진통제
마약성 진통제(예: 메페라민 및 그 유도체, 메타돈 또는 트라마돌)와 MAO 억제제 (선택적 MAO-B 억제제 포함)의 병용은 삼각하고, 페퍼로 지양적인 반응을 유발시킴으로, 이러한 약들은 병용 투여되어서는 안 된다. 사피나미드의 투여중단과 이러한 약물들의 치료 시작 사이에는 최소 14일간의 휴약 기간이 필요하다.
3) 세로토닌성 약물
MAO 억제제를 SSR(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), SNR(세로토닌 - 노르아드레날린 재흡수 억제제), 삼환계 또는 사환계 항우울제와 병용하는 경우 중대한 이상반응이 발생하는 것으로 알려져 있다. 사피나미드의 투여중단과 이러한 약물들의 치료 시작 사이에는 최소 14일간의 휴약 기간이 필요하다.
플루옥세틴 등 반감기가 긴 항우울제는 투여를 중지한 후 최소 5배의 반감기가 경과한 후에 이 사피나미드의 투여를 시작해야 한다. 사피나미드로 치료한 환자가 SSR를 투여하는 경우 세로토닌 증후군과 증상을 모니터링 해야 한다.

③ 중등증절장애 (0.2%): 병적 도박, 병적 성욕 과도, 강박적인 쇼핑 또는 과식증을 포함한 중등증절장애가 발생할 수 있다.

	≥ 5%	1 ~ < 5%	< 1%	빈도 불명
감염				
혈액학				
대사				
정신신경	운동이상증 (12.4%)	불면증, 두통, 어지럼증	성망, FEM수면 이상, 불익성지, 파킨슨병, 하지떨림증	초조, 걱정, 착란 상태, 우울, 불안, 무운동, 광형 장애, 운동과도증, 진전, 세로토닌증후군
감각		어지럼증		빈대장, 복사, 시야 흐림, 사복감소, 시각 장애
심혈관		저혈압		고혈압, 기립성저혈압
호흡				호흡곤란
위장관		오심, 변비	소화불량, 위염, 구두	복부 불편감, 복통, 설사, 오심
피부				홍반, 다한증, 광과민반응
근골격			등통증, 자세이상, 척추 골절염	관절통, 근육 경직, 근육 안약
일반적 증상		낙상	부항장애, 말초부종, 목마름	무력증, 심미 의욕, 피로, 권태
실험실적 검사		ALT 증가		AST 증가, ALP 증가, GTP 증가, 혈중 칼륨 증가, 소변 내당 존재, 혈압 감소, 체중 감소

4. 일반적 주의
1) 운동이상증: 이 약은 레보도파의 병용요법으로 투여하는 경우, 운동이상증을 유발하거나 도파민성 부작용을 증가시킬 수 있으며, 기존의 운동이상증을 악화시킬 수 있다. 또한, 이러한 부작용은 레보도파의 용량을 감량하였을 때, 개선될 수 있다.
2) 세로토닌 증후군: MAO 억제제와 세로토닌성 약물을 병용 투여하였을 때, 잠재적인 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 불안, 안절부절, 흥분, 혼돈, 열, 간대성 곤경된, 발한 및 빈맥과 같은 세로토닌 증후군의 증상이 관찰되면, 이 약 치료를 중단하고, 몸을 차갑게 하고 수액 보충을 하는 것과 같은 전신적 관리를 시작해야 하며, 적절한 조치를 취해야 한다.
3) 신장/신장제 억제성 증후군: 이 약의 빠른 용량 감량이나 중단은 고열, 의식 장애, 중증의 근육 경직, 불수의 운동, 혈청 CK 증가 또는 다른 관련 증상을 야기할 수 있다. 이러한 증상 중 어느 것이라도 관찰되면, 몸을 차갑게 하고 수액을 보충하는 것과 같은 전신적 관리를 시작해야 하며, 적절한 조치를 취해야 한다.
4) 낮 시간 동안의 과도한 졸림 및 갑작스러운 수면: 이 약은 주간 졸림 또는 징후 없는 불발성 수면을 유도할 수 있다. 그러므로 환자들은 이 약 복용 중 운전 또는 기계 조작에 참여하지 않도록 주의해야 한다.
5) 환각/정신병적 행동: 주요 정신질환이 있는 환자의 경우에는 도파민 작용의 증가로 정신질환을 악화시킬 수 있으므로, 사피나미드를 투여하지 않아야 한다. 특히 도파민성 길항제로 치료받은 환자의 경우에는 정신질환이 악화될 수 있다. 사피나미드를 복용하는 환자가 환각/정신병적 행동을 보이는 경우에는 사피나미드의 복용량을 줄이거나 중단해야 한다.
6) 중등증절장애: 이 약은 병적 도박 (개인 생활의 혼란을 포함하여 사회적으로 부정적인 결과에도 불구하고) 또는 지속적인 반박), 병적 성욕 과도, 강박적인 쇼핑 및 심식항진증 을 유도할 수 있다. 그러므로, 이러한 증상 중 어떠한 것이라도 관찰되면, 치료의 중단을 포함한 적절한 조치가 취해져야 한다. 또한, 환자와 그 가족은 이러한 중등증절장애의 증상에 대해 안내 받아야 한다.
7) 저혈압: 이 약은 저혈압 또는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 그러므로, 어지러움, 약간의 어지럼증, 떨림 또는 저혈압 또는 기립성 저혈압이 의심되는 다른 증상이 관찰되는 경우, 치료의 중단을 포함한 적절한 조치가 취해져야 한다. 파킨슨병 환자는 운동 장애와 관련된 낙상의 위험이 높고, 기립성 저혈압이 발생하는 경우 낙상으로 인해 골절 및/또는 외상을 입을 수 있다.
8) 간장애 환자: 이 약의 혈중 노출(AUC)은 중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh A)와 중등증의 간기능 장애 (Child-Pugh B) 환자에서 각각 32%와 82% 증가하였다. 중증의 간기능 장애 (Child-Pugh B)는 임상 시험에서 제외되었다.
9) 망막 관련 질병이 있거나 병력이 있는 환자: 망막 병성, 포도막염, 유리체 망막병증 또는 중증의 진행성 당뇨병망막병증이 있는 환자, 망막에 영향을 미칠 가능성이 높은 안과적 장애 이력이 있는 환자 (예, 색소성 망막염, 모든 형태의 활성 망막병증, 유전적 망막 질환의 가족력) 및 백색증 환자는 시력 및 시야와 관련된 더 어떠한 증상의 변화이든 정기적으로 모니터링 받아야 한다. 이러한 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 동물에서의 반복 투여 실험 (캣트) 및 독성 시험 (쥐 및 캣트)은 망막에서 빛 노출에 의한 용량 및 투여 기간 의존적인 망막 병성 및 악화를 보였다. 이 변화는 원숭이에서는 관찰되지 않았다.

용량 (평가 시험 대상자 수)	일	t _{max} ^a (시간)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (시간)
50 mg (8)	1	3.0 (0.5 - 4.0)	398.51 ± 72.98	5647.5 ± 793.8	18.67 ± 2.97
	7	1.0 (1.0 - 6.0)	745.84 ± 93.40	11434.4 ± 1758.3	21.61 ± 1.92
100 mg (7)	1	4.0 (3.0 - 5.0)	936.06 ± 154.02	13989.5 ± 2325.7	18.90 ± 3.52
	7	1.0 (0.5 - 6.0)	1819.01 ± 451.92	28754.7 ± 7215.5	21.56 ± 2.91
200 mg (8)	1	3.0 (2.0 - 4.0)	1842.86 ± 214.24	26595.0 ± 2479.9	18.16 ± 1.45
	7	1.0 (1.0 - 5.0)	3632.43 ± 547.66	53976.0 ± 5553.3	20.39 ± 2.16

a: Median and range (minimum - maximum) Mean ± SD

② 분포
건강한 성인 시험대상자가 이 약 50 mg을 단회 정맥 투여 받았을 때, 분포 용적은 165L였다 (비-일본인 자료). 사람에게서 혈장 단백질 결합은 89%였다 (생체외 시험).
③ 대사
이 약의 주요 제거 경로는 대사이자. 이 약은 비특이적 세포질 아미드 분해효소 및 CYP3A4에 의해 대사 되고, MAO-A 및 알데하이드 탈수소효소가 중간체의 대사에 관여한다고 제시되었다. 이 약의 대사 능력에 대한 비타이크로소스 효소 (세포질 아미드 분해효소/MAO-A)의 기여가 CYP3A4보다 높을 것으로 추정되었다 (생체외 시험, 비-일본인 자료).
④ 배설
건강한 성인 시험대상자가 140~사피나미드 400 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 전체 방사의 78%가 배설되었다 (소변 78% 및 대변 1.5%). 미량의 미변화제가 투여 후 48시간 내에 소변으로 배설되었고, 이는 투여된 이 약의 대부분이 대사됨을 보여준다 (비-일본인 자료).
건강한 일본인 시험대상자가 이 약 50, 100 및 200 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 투여 후 96시간까지 4.5 - 4.9%가 소변에서 미변화제로 배설되었고, 투여 후 96시간까지 대사체의 누적 소변 배설물은 프로파온산 대사체가 31.5 - 34.3%, 벤조산 대사체가 0.22 - 0.25% 그리고 글루쿠루손 포함체가 28.4 - 32.8%였다.
⑤ 특수 환자군
○ 신장애 환자
중등증의 신장애 (eGFR 30 - 59 mL/분) 및 중증의 신장애 (eGFR 30 mL/분 미만)면서 투석을 필요로 하지 않음)가 있는 시험대상자가 이 약 50 mg을 단 회 투여 받았을 때, 혈중 약동학 파라미터가 정상 신기능 (eGFR 90 mL/min 초과)을 가진 시험대상자와 비슷했다 (비-일본인 자료).
○ 간장애 환자
중증 및 중등증의 간장애 (Child-Pugh A 및 B)가 있는 시험대상자가 이 약 50 mg을 단 회 투여 받았을 때, 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 AUC₀₋₂₄가 각각 32% 및 82%로 증가했다 (비-일본인 자료).
주) 이 약의 허가된 1일 사용용량은 50 mg이며, 최대 100 mg이다.
⑥ 약물상호작용
○ 케토코나졸
건강한 성인 시험대상자 (n=14)가 케토코나졸 (CYP3A4 억제제) 200 mg을 1일 2회 6일 간 반복 투여 받고, 이 약 100 mg을 단회 투여 받았을 때, 이 약 단독 투여에 비해 C_{max}와 AUC₀₋₂₄가 각 6.6% 및 12.9% 증가했다 (비-일본인 자료).
○ 미다졸람
건강한 성인 시험대상자 (n=16)가 이 약 100 mg을 1일 1회 14일 간 반복 투여 받고, 미다졸람 (CYP3A4 기질) 7.5 mg을 단회 투여 받았을 때, 미다졸람 단독 투여에 비해 C_{max}와 AUC₀₋₂₄가 각 2% 및 20% 감소했다 (비-일본인 자료).
○ 카페인
건강한 성인 시험대상자 (n=16)가 이 약 100 mg을 1일 1회 14일 간 반복 투여 받고, 카페인 (CYP1A2 기질) 200 mg을 단회 투여 받았을 때, 카페인 단독 투여에 비해 C_{max}와 AUC₀₋₂₄가 각 7% 및 14% 증가했다 (비-일본인 자료).
○ 로수바스타틴
건강한 성인 시험대상자 (n=24)가 이 약 100 mg을 1일 1회 11일 간 반복 투여 받고, 로수바스타틴 칼슘 (BCRP 기질) 20 mg을 단회 투여 받았을 때, 로수바스타틴 칼슘 단독 투여에 비해 C_{max}와 AUC₀₋₂₄가 각 20% 및 21% 증가했다 (비-일본인 자료).
○ 레보도파/카비도파
파킨슨병 환자 (n=24)가 레보도파/카비도파와 병용하여 이 약 100 mg을 1일 1회 6일 간 반복 투여 받았을 때, 레보도파/카비도파 단독 투여에 비해 레보도파의 C_{max}와 AUC₀₋₂₄가 각 0.6% 및 7.2% 감소했다 (비-일본인 자료).
○ CYP 유도
사람 간세포를 이용한 효소 유도 시험에서, 1 μM 농도 이상의 이 약은 위약에 비해CYP2B6 mRNA의 발현을 2배 이상 증가시켰고, 이는 이 약에 의한 CYP2B6 유도의 가능성을 제한한다 (생체외 시험).

7. 소아에 대한 투여
18세 이하의 소아에 대하여 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 고령자에 대한 용량조절은 요구되지 않는다.

9. 과량투여 시 처치
사피나미드의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 사피나미드를 과량 투여하였을 때, 해독제에 대한 정보는 알려져 있지 않다. 과량 투여한 경우에는 사피나미드의 투여를 중단하고, 적절한 대증적 보조요법(supportive treatment)을 시행해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않아야 한다.
3) 사고환일이 지나나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 보관하지 않는다.
4) PTP(Press-Through Packaging)로 제공된 약의 경우, 환자에게 사용 전에 포장에서 제거하도록 안내해야 한다.
5) PTP 시트를 삼킬 경우, 시트의 날카로운 모서리가 심도 상처를 유발할 수 있어, 충격동원의 합병증을 야기할 수 있다.
6) 이 약은 알루미늄 포장을 연 후에는 습기를 피해 보관해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 선택적으로 가역적인 MAO-B 억제 효과를 가지며, 내인성 도파민 및 레보도파에서 가해진 도파민의 뇌의 농도를 증가시킨다. 이 MAO-B 억제는 이 약의 주요 작용 기전으로 여겨진다. 이 약은 또한 비-도파민성 효과 (전날 개메 나트륨 채널 억제 효과를 통한 글루타산 방출 억제 효과)를 가진다.
2) 약동학적 정보
① 흡수
건강한 일본인 성인 시험대상자에게 공복 조건에서 단회 및 반복 투여 후, 이 약은 t_{max} 1.0 - 3.5 시간으로 빠르게 흡수되었다. 또한 건강한 성인 시험대상자가 이 약 50 mg을 단회 경구 투여 받았을 때, 생체 이용률은 95%였다 (비-일본인 자료).
공복 및 식후 조건에서 이 약 50 mg을 단회 경구 투여 받은 건강한 일본인 성인 시험대상자 (n=8)에서 혈장 약동학적 파라미터 (C_{max}, t_{max}, t_{1/2} 및 AUC₀₋₂₄) 비교 시 음식의 영향은 보이지 않았다.
표 4. 건강한 일본인 시험 대상자에서 공복 조건 하에서 단회 경구 투여 시 이 약의 혈장 약동학적 파라미터

용량	평가 시험대상자 수	t _{max} ^a (시간)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	t _{1/2} (시간)
50 mg	8	3.5 (1.0 - 6.0)	463.02 ± 52.54	14343.2 ± 3065.4	24.16 ± 2.37
100 mg	8	1.0 (1.0 - 5.0)	1006.71 ± 209.13	24440.0 ± 2178.2	22.39 ± 2.36
200 mg	8	1.5 (1.0 - 5.0)	2172.88 ± 298.69	53845.3 ± 8751.0	20.44 ± 2.85

a: Median and range (minimum - maximum) Mean ± SD

치료군 (평가 시험대상자 수)	최초 평가시점 - 베이스라인 ^{b)} (시간)	군 간 변화의 차이 [95%(C, Lower, Upper)]	P-값
위약 (n=136)	-0.17 ± 0.26	-	-
사피나미드 50 mg (n=131)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001

치료군 (평가 시험대상자 수)	최초 평가시점 - 베이스라인 ^{a)} (시간)	군 간 변화의 차이 [95%(C, Lower, Upper)]	P-값
위약 (n=136)	-0.17 ± 0.26	-	-
사피나미드 50 mg (n=131)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001

(a) 일일 목표 용량, (b) 평균 (SD), (c) 분석 집단 (n(T): 평가군 vs 베이스라인 대비 변화에 대한 MMRM 모델은 자료, 지역 및 방문을 고정 효과로 하며, 베이스라인 값을 공변량으로 한다: (d) 100 mg/일의 목표용량: SE 표준오차, SD 표준 편차, LSM 최소자승 평균 mITT 집단: 시험 016/018 - 위약 (n=212, 사피나미드 50 mg/일 (n=217) 및 100 mg/일 (n=218), 및 SETTLE - 위약 (n=270), 사피나미드 50~100 mg/일 (n=273) * 한국인이 참여한 임상시험

② 일본인 대상 2/3상 시험
레보도파 함유 제제로 치료 받고 있으며, 약효 소진 현상을 나타내는 일본인 파킨슨병 환자를 대상으로 한 무작위배정 이중맹검 시험에서, 위약 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인부터 최종 평가 시점까지의 평균 일일 "ON" 시간 변화에 있어 통계적으로 유의한 증가가 있었다.

표 6. 베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지의 평균 일일 "On" 시간 변화			
치료군 (평가 시험대상자 수)	최초 평가시점 - 베이스라인 ^{a)} (시간)	위약군과의 비교 ^{b)}	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-0.17 ± 0.26	-	-
사피나미드 50 mg (n=131)	1.22 ± 0.26	1.39 [-0.67, 2.11]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	< 0.0001

a: LS 평균 ± 표준오차
b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)

위약군 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인 대비 최종 평가 시점까지 UPDRS Part III (일동 검사) ("ON"시기 등간의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (두 군 모두 p<0.0001).

치료군 (평가 시험대상자 수)	최종 평가시점 - 베이스라인 ^{a)}	위약군과의 비교 ^{b)}	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-1.17 ± 0.53	-	-
사피나미드 50 mg (n=131)	-5.24 ± 0.53	-4.06 [-5.54, -2.59]	< 0.0001
사피나미드 100 mg (n=128)	-5.35 ± 0.53	-4.18 [-5.66, -2.69]	< 0.0001

a: LS 평균 ± 표준오차
b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)

위약군 대비 이 약 50 mg 및 100 mg 투여군에서 베이스라인 대비 최종 평가 시점까지 UPDRS Part II (일상 생활 활동) ("ON"시기 등간의 변화에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (두 군 모두 p=0.0002).

치료군 (평가 시험대상자 수)	최종평가시점 - 베이스라인 ^{a)}	위약군과의 비교 ^{b)}	
		군 간 변화의 차이 [95%CI, Lower, Upper]	P-값
위약 (n=136)	-0.33 ± 0.38	-	-
사피나미드 50 mg (n=131)	-2.34 ± 0.37	-2.01 [-3.06, -0.97]	0.0002
사피나미드 100 mg (n=128)	-2.38 ± 0.38	-2.05 [-3.10, -1.00]	0.0002

a: LS 평균 ± 표준오차
b: 반응 변수로서 베이스라인 대비 변화, 고정 효과로서 치료군, 평가 시점 및 치료군과 평가 시점 간 교호작용, 그리고 공변량으로서 베이스라인 값을 가진 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)

베이스라인으로부터 최종 평가 시점까지 UPDRS Part I (정신 기능/행동/감정) 총 점수의 변화에 있어 위약군 대비 차이는 50 mg 군에서 -0.24 (P=0.0575) 및 100 mg 군에서 -0.28 (P=0.0244)였다.

③ 일본인 대상 3상 시험
레보도파 함유 제제로 치료 받고 있으며, 약효 소진 현상을 나타내는 일본인 파킨슨병 환자에서 한 공개 라

벨, 장기 시험에서, 이 약 50 - 100mg/일에 의한 베이스라인 대비 평균 일일 "ON"시간의 변화 (평균±표준 편차)는 제4주에 1.05±1.74시간 (n=193)이었고, 제52주 (LOCF)에 0.80±3.07시간 (n=194)으로, 장기 치료 후 지속적인 효과를 보였다.

④ QT 간격에 대한 영향
이 약 100mg 및 350mg을 건강한 시험대상자에게 1회 1회 6일 간 투여했을 때, QTc 간격이 투여 후 최소 1시간에 달했고, 위약군 대비 각각 -5.4 msec, -15.5 msec의 차이를 보였다. 이 효과는 이 약의 혈중 농도와 관련된다 (비-일본인 자료).

4) 독성시험 정보
① 망막 독성
사람에서의 최대 권장 투여용량(MPRH-D)인 100mg/kg/일의 복용량의 혈장 노출보다 낮은 노출에서 말비노 및 색소 캣트의 망막에서 광 수용체 세포의 변성 및 손실이 관찰되었다. 동 결과는 용량 및 시간 의존적이었으며, 사피나미드로 1년의 경구 투여 후 최소 손실에서 심각한 외부 핵 세포 층 손실로 진행했다. 2년의 연구에서 전체 망막 위축 및 황반 외 수정체 불투명도 (백내장)가 시험 된 모든 경구 용량 (0, 25, 50 및 100 mg/kg/일)에서 관찰되었다. 사피나미드 단독으로 또는 코라미페솔과 함께 경구 투여 한 캣트에서의 연구에서 25 mg/kg/일의 투여 용량에서는 망막 변화를 일으키지 않았으나, 50 mg/kg/일의 투여용량에서는 사피나미드 단독 투여군에서도 색소 및 말비노 캣트 모두에서 망막 병리가 악화되었다. 독성 시험에서는 망막 독성의 원인을 확인할 수 없었으며, 사람과의 관련성은 알려져 있지 않다.

② 유리체 독성
시험관 내 (Ames, 마우스 림프종) 및 생체 내 (마우스 미세 핵) 시험에서 유리체 독성에 대해 음성이었다.
③ 생식독성
임각의 빠지기 전과 빠지기 기간 및 임신 초기에 계속해서 수컷과 암컷에게 사피나미드 (0, 50, 100, 150 mg/kg/일)를 경구 투여 한 캣트의 수태능 연구에서, 생식 기능에 대한 부작용은 수컷 (경지 이상)과 암컷 모두에서 관찰되었다. 동물 시험에서 임신한 캣트에서 기간형성 기간에 이 약의 투여는 이소성 고환, 비노자적 변화 (세노관 확장 및 산후 확장) 및 태아외 골격 이상을 유발했다. 또한, 레보도파/카비도파와의 병용 투여는 골격 기형 (간장골 합 및 장골의 찰라지/침/침/두꺼워짐)의 발생 증가를 야기했다. 토끼에서, 레보도파/카비도파와 병용 투여는 레보도파/카비도파 단독에서 관찰되었던 성립관 기형 (삼출성격결손증 및 삼출성으로 인한)는 1개의 혈관의 확장의 발생 증가 및 배아 또는 태아의 사산율 증가를 야기했다. 출산 전후에 이 약을 투여 받은 모체 (캣트)에서의 연구는 새끼에서 사망률 증가 및 간담도 장애와 관련된 변화 (피부 및 두개 골의 도관색/주황색 변색)를 보였다. 생식에 대한 두 방향 복용량 독성 (50 mg/kg/일)은 체표 면적(mg/m²) 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여용량(MPRH-D)의 약 5배이다.

④ 발암성
마우스 및 캣트에서의 발암성 연구에서, 사피나미드는 2년 동안 각각 0, 50, 100 및 200 mg/kg/일 및 0, 25, 50 및 100 mg/kg/일의 경구 용량으로 투여되었다. 두 종 모두에서 시험 된 최고 용량은 체표 면적(mg/m²) 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여용량(MPRH-D)의 약 10배였다. 어느 종에서도 발암현상의 기능성에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

[저장방법] 기밀용기, 실온 (1~30℃) 보관
[포장단위] 28정/상자 (14정/PTP X 2)
[교환방법]
사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 약품 판매업자를 통해 교환하여 드립니다.

[최신정보 확인방법]
- 본 품에 대한 더 자세한 정보나 궁금한 사항은 한국에자이㈜ 02-3451-5500으로 문의 바랍니다.
- 본 첨부문서의 작성연월일 이후 변경사항은 한국에자