라투다®정
(루라시돈염산염)
20mg | 40mg | 80mg |120mg

전문의약품
112323

Latuda®
(lurasidone HCl) tablets
20mg | 40mg | 80mg |120mg

부광약품주식회사
경기도 안산시 단원구 능안로 47

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중,
라투다정20밀리그램(루라시돈염산염) : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 20mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨
라투다정40밀리그램(루라시돈염산염) : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 40mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨
라투다정80밀리그램(루라시돈염산염) : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 80mg
첨가제(타르색소): 청색2호알루미늄레이크 / 기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨
라투다정120밀리그램(루라시돈염산염): 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 120mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨

【성상】
라투다정20밀리그램(루라시돈염산염) : 흰색 내지 회백색의 원형 필름코팅정
라투다정40밀리그램(루라시돈염산염) : 흰색 내지 회백색의 원형 필름코팅정
라투다정80밀리그램(루라시돈염산염) : 담녹색의 타원형 필름코팅정
라투다정120밀리그램(루라시돈염산염) : 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 식후에 투여한다. 이 약의 치료용량은 전문의 판단 및 환자의 임상적 반응에 따라 조절되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.

1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병 / - 성인: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~160 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160 mg이다. / - 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화 / - 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20 ~ 120 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120 mg이다. 임상시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다. / - 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg 이다. 만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다 / - 양극성 장애와 관련한 조증삽화의 치료에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

3. 신장애 환자 / 중등증(크레아티닌 청소율: 30 ~ <50 mL/분) 및 중증(크레아티닌 청소율: < 30 mL/분)의 신장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 총 80 mg을 초과해서는 안된다.

4. 간장애 환자 / 중등증(Child-Pugh Score 7 ~ 9점) 및 중증(Child-Pugh Score 10 ~ 15점)의 간장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 중등증 간장애 환자는 1일 총 80 mg을 초과해서는 안되며, 중증 간장애 환자는 1일 총 40 mg을 초과해서는 안된다.

5. CYP3A4 저해제 / - 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. / - 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젬, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용투여 하는 경우 1일 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

6. CYP3A4 유도제 / - 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와 병용투여 해서는 안된다. / - 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제와 7일 이상 투여한 이후에 이 약의 용량을 증량해야 한다.

7. 자몽 및 자몽주스 / 자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자의 높은 사망률 / 항정신병 약물로 치료받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 사망위험이 높다. 17건의 위약 대조 임상시험(대부분 10주)을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료받은 환자들 대부분에서 사망 위험이 위약으로 치료받은 환자들보다 1.6 ~ 1.7배로 나타났다. 전형적인 10주, 대조 임상시험에서 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약군의 사망률은 2.6%이었다. 사망 원인은 다양했지만, 대부분의 경우 원인은 심혈관계(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴)이었다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.
2) 자살성향 및 항우울제 / 단기간의 연구에서 항우울제는 소아 및 젊은 성인의 자살 생각 및 행동 위험을 증가시킨다는 보고가 있다. 항우울제로 치료받는 모든 환자에 대해 임상적 악화 및 자살 생각 및 행동의 발생에 대해 모니터링 해야 하며, 특히 약물 치료의 초기 수개월 동안 그리고 용량 변경 시 모니터링 해야 한다. 환자 가족 또는 간병인에게 환자의 행동 변화를 모니터링하고 이를 의료인에게 보고하도록 권고해야 한다. 우울증이 지속적으로 악화되거나 급작스러운 자살 생각 또는 행동을 보인 환자의 경우 이 약의 투여 중단을 포함하여 치료 요법 변경을 고려해야 한다.
3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) / 이 약을 포함한 항정신병 약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)으로 불리는 잠재적으로 치명적인 복합 증상이 보고되었다. 동 질환의 임상적 징후는 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정의 증거이며, 추가적인 징후로 크레아틴 인산화효소 증가, 미오글로빈뇨(횡문근 융해), 급성 신부전이 포함될 수 있다. 신경 이완제 악성 증후군이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 집중적인 대증 치료 및 모니터링을 해야 한다. / **4) 지연 운동 이상증** 지연 운동 이상증은 항정신병 약물을 투여받는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적으로 비가역적, 비자발적인 이상 운동으로 구성된 증후군이다. 동 증후군의 유병률은 고령 환자, 특히 고령 여성에서 가장 높은 것으로 나타났지만, 이 유병률에 의존하여 항정신병 약물 투여를 시작할 때 어떤 환자에서 증후군 발생 가능성이 높을지 예측하는 것은 불가능하다. 항정신병 약물의 투여 기간 및 총 누적 용량이 증가함에 따라 지연 운동 이상증이 발생할 위험 및 비가역적으로 진행될 가능성이 증가한다. 이를 고려하여 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화 할 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 장기간 치료가 필요한 환자의 경우, 충분한 임상 반응을 나타내는 최소 용량 및 최단 치료 기간을 모색해야 하며, 치료 지속의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이 약을 투여 중인 환자에게 지연 운동 이상증의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다만, 일부 환자의 경우 증후군이 있음에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다. / **5) 고혈당증 및 당뇨병** 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증(일부 사례의 경우 심각하고 케톤산증, 고삼투압성 혼수 또는 사망과 연관성이 있는 고혈당증)이 보고되었다. 조현병 환자에서의 당뇨병 기저 위험 증가 가능성과 일반 인구집단에서의 당뇨병 발생률 증가로 인해 비정형 항정신병 약물의 사용과 혈당 이상의 관계는 평가하기 어렵다. 다만, 역학 연구에 따르면 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증 관련 이상반응의 위험이 증가한다. 당뇨병 진단을 받은 환자가 비정형 항정신병 약물 투여를 시작하는 경우, 혈당 조절의 악화를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 당뇨병의 위험인자(예: 비만, 당뇨 가족력)를 보유한 환자가 비정형 항정신병 약물 투여로 치료를 시작하는 경우 약물 치료 시작 시 그리고 투여 중 주기적으로 공복혈당 검사를 해야 한다. 비정형 항정신병 약물을 투여받는 모든 환자에 대해 다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약과 같은 고혈당증 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈당증 증상이 나타난 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물 중단 시 고혈당증이 해결되었으나, 일부 환자에서는 의심 약물 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다. / **6) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자에서 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 이상반응** / 고령의 치매 환자를 대상으로 한 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀의 위약대조 임상시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌혈관 사고 및 일과성 허혈 발작)의 발생률이 위약군 보다 더 높았다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 / 1) 이 약 또는 이 약의 첨가물에 과민반응 병력이 있는 환자 / 2) 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 클래리스로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)을 복용중인 환자 / 3) 강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀, 아바시미베, 세인트존스워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)을 복용 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 / 1) 신장애 환자 / 2) 간장애 환자 / 3) 당뇨 환자 / 4) 백혈구 수치가 낮은 환자 또는 약물 유발 백혈구 감소증/중성구 감소증의 과거력이 있는 환자 / 5) 중성구 감소증이 있는 환자 / 6) 저혈압으로 인한 합병증 발생 위험이 높은 환자(예: 탈수, 혈량 저하, 항고혈압제 치료, 심혈관 질환의 과거력, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 환자) / 7) 발작 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태(예: 알츠하이머성 치매)의 환자 / 8) 심부 체온을 상승시킬 수 있는 상태의 환자(예: 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여, 또는 탈수되기 쉬운 환자) / 9) 임부, 수유부

4. 이상반응 / 1) 임상시험에서 나타난 이상반응 / 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 임상 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다. / (1) 성인 / 다음의 이상반응은 위약대조 임상시험에서 조현병 및 양극성 우울증 치료를 위해 1회 이상 이 약에 노출된 3,799명의 성인 환자를 포함하는 임상시험 통합 데이터베이스에 근거하며, 이러한 경험은 총 1250.9 환자-년에 해당된다 이 약 투여 환자 중 최소 24주 동안 노출된 환자는 총 1,106명이며, 최소 52주 동안 노출된 환자는 371명이다. 임상시험 치료 기간 동안의 이상반응은 일반 조사 및 자발적 보고를 통해 얻어졌으며, 그 외에 신체 검사, 활력 징후, 심전도(ECG), 체중 및 실험실 검사 결과도 수집되었다. / ① 조현병 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 160 mg 투여한 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험(n=1,508)을 근거로 한다. - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 정좌 불능, 추체외로 증상 그리고 오심이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 9.5% (143/1508)와 위약군 9.3%(66/708)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 1과 같다.

표 1. 성인 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=708) (%)	루라시돈 20mg/일 (n=71)(%)	루라시돈 40mg/일 (n=487)(%)	루라시돈 80mg/일 (n=538)(%)	루라시돈 120mg/일 (n=291)(%)	루라시돈 160mg/일 (n=121)(%)	총 루라시돈 투여군 (n=1,508)(%)
위장관 장애							
오심	5	11	10	9	13	7	10
구토	6	7	6	9	9	7	8
소화 불량	5	11	6	5	8	6	6
타액 과다 분비	<1	1	1	2	4	2	2
근골격 및 결합 조직 장애							
등허리 통증	2	0	4	3	4	0	3
신경계 장애							
졸림*	7	15	16	15	26	8	17
정좌 불능	3	6	11	12	22	7	13
추체외로 장애**	6	6	11	12	22	13	14
어지러움	2	6	4	4	5	6	4
정신 장애							
불면	8	8	10	11	9	7	10
초조	4	10	7	3	6	5	5
불안	4	3	6	4	7	3	5
안절부절	1	1	3	1	3	2	2

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 정좌 불능 및 추체외로 증상은 용량과 관련이 있었다. 정좌 불능의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가하였다(20 mg 5.6%, 40 mg 10.7%, 80 mg 12.3%, 120 mg 22.0%). 정좌불능은 이 약을 160 mg/일 투여받은 환자의 7.4%(9/121)에서, 위약군의 3.0%에서 발생하였다. 추체외로 증상의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가했다(20 mg 5.6%, 40 mg 11.5%, 80 mg 11.9%, 120 mg 22.0%). ② 양극성 우울증 / 가. 단독요법 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험(n=331)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 추체외로 증상, 졸림, 오심, 구토, 설사, 불안이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 6.0% (20/331)와 위약군 5.4% (9/168)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 2와 같다.

표 2. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기 단독요법 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군(n=168)(%)	루라시돈 20 - 60mg/일 (n=164)(%)	루라시돈 80 - 120mg/일 (n=167)(%)	총 루라시돈 투여군 (n=331)(%)
위장관 장애				
오심	8	10	17	14
입 건조	4	6	4	5
구토	2	2	6	4
설사	2	5	3	4
감염 및 기생충 감염				
비인두염	1	4	4	4
인플루엔자	1	<1	2	2
요로 감염	<1	2	1	2
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	<1	3	<1	2
신경계 장애				
추체외로 증상*	2	5	9	7
정좌 불능	2	8	11	9
졸림**	7	7	14	11
정신 장애				
불안	1	4	5	4

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법, 단기, 위약대조 임상시험(이 약의 저용량 및 고용량 범위를 포함)에서 이 약 20 ~ 60 mg/일 투여군 및 80 ~ 120 mg/일 투여군에 대해 어떤 투여군 에서든 5% 이상 발생하고 두 투여군에서 위약군보다 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 오심(10.4%, 17.4%), 졸림(7.3%, 13.8%), 정좌 불능(7.9%, 10.8%) 및 추체외로 증상(4.9%, 9.0%)이었다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 다음의 이상반응은 이 약을 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험 2건(n=360)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 졸림이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 5.8% (21/360)와 위약군 4.8% (16/334)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 3과 같다.

표 3. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법의 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=334)(%)	루라시돈 20-120mg /일 (n=360)(%)	기관계 분류	위약군 (n=334)(%)	루라시돈 20-120mg /일 (n=360)(%)
위장관 장애			**대사 및 영양 장애**		
오심	10	14	식욕 증가	1	3
구토	1	4	**신경계 장애**		
전신 장애			추체외로 증상*	9	14
피로	1	3	졸림**	5	11
감염 및 기생충 감염			정좌 불능	5	11
비인두염	2	4	**정신 장애**		
임상 검사			안절부절	<1	4
체중 증가	<1	3			

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

(2) 청소년 / ① 조현병 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 40 mg (n=110)에서 80 mg (n=104) 까지 투여한 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 청소년 환자(만 13 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 오심, 정좌 불능, 추체외로 증상(정좌 불능이 아닌, 40 mg만 해당), 구토, 콧물/비염(80 mg만 해당)이었다. - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 4%와 위약군 8%는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 4와 같다.

표 4. 청소년 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군(n=112)	루라시돈 40mg/일 (n=110)	루라시돈 80mg/일 (n=104)	총 루라시돈 투여군 (n=214)
위장관 장애				
오심	3	13	14	14
구토	2	8	6	8
설사	1	3	5	4
입 건조	0	2	3	2
감염 및 기생충 감염				
바이러스 감염**	6	11	10	10
비염***	2	<1	8	4
구인두 통증	0	<1	3	2
빈맥	0	0	3	1
신경계 장애				
졸림*	7	15	13	15
정좌 불능	2	9	9	9
어지러움	1	5	5	5

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다. / ** 바이러스 감염은 '비인두염, 인플루엔자, 바이러스 감염, 상기도 감염'을 포함한다. / *** 비염은 '비염, 알레르기성 비염, 콧물, 코 막힘'을 포함한다.

(3) 소아 환자(만 10 ~ 17세) / ① 양극성 우울증 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 80 mg 투여한 양극성 우울증 소아 환자(만 10 ~ 17세)에 대한 6주, 위약대조 임상시험(n=175)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 오심, 체중 증가, 불면이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 이 약 투여군 2%와 위약군 2%는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 5와 같다.

표 5. 양극성 우울증 소아(만 10 ~ 17세) 환자에 대한 6주, 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

기관계 분류	위약군 (n=172)	루라시돈 20-80mg /일 (n=175)	기관계 분류	위약군 (n=172)	루라시돈 20-80mg /일 (n=175)
위장관 장애			식욕 감소	2	4
오심	6	16	**신경계 장애**		
구토	4	6	졸림*	6	11
상복부 통증	2	3	추체외로 증상**	5	6
설사	2	3	어지러움	5	6
복통	1	3	**정신 장애**		
전신 장애 및 투여 부위 병태			불면	2	5
피로	2	3	이상한 꿈	2	2
임상 검사			**호흡기, 흉각 및 종격 장애**		
체중 증가	2	7	구인두 통증	2	2
대사 및 영양 장애					

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다. / ** 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다

(4) 추체외로 증상 / ① 조현병 / 가. 성인 / 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 13.5% 및 5.8% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 12.9% 및 3.0%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 6과 같다.

표 6. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군 (n=708) (%)	루라시돈 20mg/일 (n=71)(%)	루라시돈 40mg/일 (n=487)(%)	루라시돈 80mg/일 (n=538)(%)	루라시돈 120mg/일 (n=291)(%)	루라시돈 160mg/일 (n=121)(%)
추체외로 증상	**9**	**10**	**21**	**23**	**39**	**20**
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	**6**	**6**	**11**	**12**	**22**	**13**
정좌 불능	3	6	11	12	22	7
근육 긴장 이상증*	<1	0	4	5	7	2
파킨슨증**	5	6	9	8	17	11
안절부절	1	1	3	1	3	2

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

나. 청소년 / 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 40 mg 투여군(10%) 및 80 mg 투여군(7.7%)에서 위약군(3.6%)보다 높게 나타났다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 8.9%, 1.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 다음 표 7과 같다.

표 7. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군(n=112)(%)	루라시돈 40mg/일 (n=110)(%)	루라시돈 80mg/일 (n=104)(%)
추체외로 증상	**5**	**14**	**14**
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	**4**	**7**	**7**
정좌 불능	2	9	9
파킨슨증**	<1	4	0
운동 이상	<1	<1	1
근육 긴장 이상증*	0	<1	1

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다.

② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 6.9% 및 2.4% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 9.4% 및 2.4%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 8과 같다.

표 8. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군(n=168)(%)	루라시돈 20-60mg/일 (n=164)(%)	루라시돈 80-120mg/일 (n=167)(%)
추체외로 증상	**5**	**12**	**20**
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	**2**	**5**	**9**
정좌 불능	2	8	11
근육 긴장 이상증*	0	0	2
파킨슨증**	2	5	8
안절부절	<1	0	3

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 13.9% 및 8.7% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 10.8% 및 4.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 9와 같다.

표 9. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군(n=334)(%)	루라시돈 20-120mg/일 (n=360)(%)
추체외로 증상	**13**	**24**
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	**9**	**14**
정좌 불능	5	11
근육 긴장 이상증*	<1	1
파킨슨증**	8	13
안절부절	<1	4

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

조현병 및 양극성 우울증에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 추체외로 증상에 대한 Simpson Angus Rating Scale (SAS), 정좌 불능에 대한 Barnes Akathisia Scale (BAS), 운동 이상에 대한 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)에 대한 정보는 객관적으로 수집되었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세의 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(3.4%) 및 위약군(3.5%)에서 유사하게 보고되었다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 2.9% 및 3.5%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 10과 같다.

표 10. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

이상사례 용어	위약군(n=172)(%)	루라시돈 20-80mg/일 (n=175)(%)
추체외로 증상*	**5**	**6**
정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상	**4**	**3**
정좌 불능	4	3
파킨슨증**	<1	<1
근육 긴장 이상증***	1	<1
타액 과다 분비	<1	<1
정신 운동 활동 과다	0	<1
지연 운동 이상증	<1	0

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다. / *** 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

(5) 추체외로 증상 평가 척도의 변화 / ① 조현병 / 가. 성인 / BAS global score (이 약 투여군 0.1, 위약군 0.0)를 제외하고 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 14.4%, 위약군 7.1%), SAS (이 약 투여군 5.0%, 위약군 2.3%) 및 AIMS (이 약 투여군 7.4%, 위약군 5.8%)]. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 7.0%, 위약군 1.8%), SAS (이 약 투여군 8.3%, 위약군 2.7%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.9%)]. / ② 양극성 우울증/ 가. 성인 / - 단독요법 / SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.4%, 위약군 5.6%), SAS (이 약 투여군 3.7%, 위약군 1.9%) 및 AIMS (이 약 투여군 3.4%, 위약군 1.2%)]. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.7%, 위약군 2.1%), SAS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 2.1%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.6%)]. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 BAS (이 약 투여군 4.6%, 위약군 2.4%) 및 SAS (이 약 투여군 0.6%, 위약군 0%)는 더 높았고 AIMS (이 약 투여군 0%, 위약군 0%)는 동일하였다. / (6) 근육 긴장 이상증 / 군 효과(class effect): 치료 시작 직후 수일 이내에 민감한 환자에서는 근육 긴장 이상증의 증상, 근육의 지속된 수축 이상이 발생할 수 있다. 근육 긴장 이상증의 증상은 다음을 포함한다: 목 근육의 연축, 때때로 목 조임으로 진행, 삼키기 어려움, 호흡 어려움, 그리고/또는 혀 돌출. 이러한 증상은 낮은 용량에서 발생할 수 있지만, 높은 효력을 가진 고용량의 1세대 항정신병 약물에서 더 빈번하고 중대하게 발생한다. 남성과 젊은 연령대에서 급성 근육 긴장 이상증 위험 증가가 관찰되었다. / ① 조현병 / 가. 성인 / 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 4.2% (20 mg 0.0%, 40 mg 3.5%, 80mg 4.5%, 120 mg 6.5% 및 160 mg 2.5%)이었고, 위약군에서 0.8%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 7명(0.5%, 7/1508) 이었으며, 4명은 이 약 80 mg/일, 3명은 이 약 120 mg/일을 투여받았다. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1% (40 mg 1%, 80 mg 1%)이었고, 위약군에서 0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / ② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.9% (20 ~ 60 mg/일 0.0%, 80 ~ 120 mg/일 1.8%)이었고, 위약군에서 0.0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1.1% (20 ~ 120 mg/일)이었고, 위약군에서 0.6%이었다. / 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17 세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.6%, 위약군에서 1.2%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / (7) 시판 전 평가 기간 동안 관찰된 그 외의 이상반응 / 다음은 조현병 환자 2,905명의 시판 전 데이터베이스 내에서 이 약을 1일 1회 20 mg 이상의 용량으로 다회 투여받은 성인 환자에서 보고된 이상반응의 목록이다. 나열된 이상반응은 임상적으로 중요할 수 있을 뿐만 아니라 약리학적으로 또는 기타 근거에 따라 약물과 관련이 있을 수 있다. 표 1 또는 허가사항 내 다른 항목에 기재된 이상반응은 포함시키지 않았다. / 반응은 기관계에 따라 분류하고 다음 정의에 따라 빈도가 감소하는 순서로 나열하였다. 흔함 (≥ 1/100) (위약대조 임상시험의 표로 작성된 결과에 나열되지 않은 결과만 포함함), 흔하지 않음 (≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게 (< 1/1,000).

혈액 및 림프계 장애
- 흔하지 않음: 빈혈
심장 장애
- 흔함: 빈맥
- 흔하지 않음: 1도 AV 차단, 협심증, 서맥
귀 및 미로 장애
- 흔하지 않음: 현훈
눈 장애
- 흔함: 시야 흐림
위장관 장애
- 흔함: 복통, 설사 / - 흔하지 않음: 위염
전신 장애 및 투여 부위 상태
- 드물게: 급사
임상 검사
- 흔함: CPK 증가
대사 및 영양 장애
- 흔함: 식욕 감소
근골격 및 결합 조직 장애
- 드물게: 횡문근 융해
신경계 장애
- 흔하지 않음: 뇌혈관 사고, 조음 장애
정신 장애
- 흔하지 않음: 이상한 꿈, 공황 발작, 수면 장애
신장 및 요로 장애
- 흔하지 않음: 배뇨 곤란 / - 드물게: 신부전
생식계 및 유방 장애
- 흔하지 않음: 무월경, 월경통
- 드물게: 유방 비대, 유방 통증, 유루증, 발기 기능 장애, 지속 발기증
피하 및 피부 조직 장애
- 흔함: 발진, 소양증/- 드물게: 혈관 부종
혈관 장애
- 흔함: 고혈압

(8) 임상 실험실 검사 변화 / ① 조현병 / 가. 성인 / 혈청 크레아티닌: 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.05 mg/dL, 위약군에서 +0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 3.0% (43/1,453) 및 위약군 1.6%(11/681)이었다. 높은 크레아티닌 수치에 대한 역치값은 각 연구에 대한 중앙 실험실 정의에 따라 > 0.79 mg/dL에서 > 1.3 mg/dL까지 다양했다(표 11).

표 11. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군 (n=708)	루라시돈20mg /일(n=71)	루라시돈40mg /일(n=487)	루라시돈80mg /일(n=538)	루라시돈120mg /일(n=291)	루라시돈160mg /일(n=121)
혈청 크레아티닌 증가	2%	1%	2%	2%	5%	7%

나. 청소년 / 혈청 크레아티닌: 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 -0.009 mg/dL, 위약군에서 +0.017 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 7.2% (14/194) 및 위약군 2.9% (3/103)이었다(표 12).

표 12. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군(n=103)	루라시돈 40mg/일 (n=97)	루라시돈 80mg/일 (n=97)
혈청 크레아티닌 증가	2.9%	7.2%	7.2%

② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.01 mg/dL, 위약군에서 -0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 2.8% (9/322) 및 위약군 0.6% (1/162)이었다(표 13).

표 13. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치의 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군(n=168)	루라시돈 20 ~ 60mg/일 (n=164)	루라시돈 80 ~ 120mg/일 (n=167)
혈청 크레아티닌 증가	<1%	2%	4%

- 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.04 mg/dL, 위약군에서 –0.01 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 4.3% (15/360) 및 위약군 1.6% (5/334)이었다(표 14).

표 14. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군(n=334)	루라시돈 20 ~ 120mg/일 (n=360)
혈청 크레아티닌 증가	2%	4%

나. 소아(만 10 ~ 17세) / 혈청 크레아티닌: 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.021 mg/dL, 위약군에서 +0.009 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 6.7% (11/163) 및 위약군 4.5% (7/155)이었다(표 15).

표 15. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

실험실적 평가변수	위약군(n=155)	루라시돈 20 ~ 80mg/일 (n=163)
혈청 크레아티닌 증가	4.5%	6.7%

다. 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애가 있는 소아 환자에 대한 104주, 공개 임상시험에서 베이스라인 대비 104주째 혈청 크레아티닌의 평균 변화량은 +0.07 mg/dL이었다. 베이스라인에서 혈청 크레아티닌 수준이 정상이었던 환자 중 6%가 종료 시점에 혈청 크레아티닌 수준이 높음으로 전환되었다. 2) 국내 임상시험(가교시험)에서 나타난 이상반응 / 국내에서 성인 조현병 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 206명(활성 대조군 104명, 시험약군 102명)의 환자에게 임상시험약을 투여하였을 때, 이 약 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 정좌 불능(29.41%), 오심(21.57%), 불안(14.71%), 불면(13.73%) 등의 순이었다. 국내 임상시험에서 중대한 이상반응은 활성 대조군에서 3건(정신병적 증상 2건, 환청 1건), 이 약 투여군에서 2건(불안, 장염 각 1건) 발생하였다. 이 약 투여군에서 발생한 중대한 이상반응과 의약품과의 인과관계는 불안은 '가능성 적음', 장염은 '관련 없음'이었다. / 조사된 이상반응 중 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 표 16과 같다.

표 16. 국내 임상시험(가교시험)의 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응

기관계 분류	루라시돈 160 mg/일 (n=102) %	쿠에티아핀 XR 600 mg/일 (n=104) %
신경계 장애		
정좌 불능	29.41	17.31
어지러움	4.90	14.42
두통	8.82	7.69
진전	7.84	4.81
운동 완만	5.88	2.88
근육긴장 이상증	3.92	1.92
위장관 장애		
오심	21.57	10.58
변비	9.80	21.15
구토	11.76	5.77
소화 불량	6.86	5.77
설사	3.92	1.92
정신 장애		
불면	13.73	8.65
불안	14.71	5.77
임상 검사		
혈액 프로락틴 증가	7.84	1.92
전신 장애 및 투여 부위 상태		
보행 장애	3.92	3.85
근골격 및 결합 조직 장애		
근육 경직	5.88	0.96
내분비계 장애		
고프로락틴 혈증	3.92	0.96

3) 시판 후 경험 / 이 약의 국외 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 인구집단에서 자발적으로 보고되기 때문에, 빈도를 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다. / - 과민성 반응: 두드러기, 인후 부종, 혀 부종, 호흡곤란, 발진 / - 대사 및 영양 장애: 저나트륨 혈증

5. 일반적 주의 / 1) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자의 높은 사망률 / 항정신병 약물로 치료받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 사망 위험이 높다. 17건의 위약대조 임상시험(대부분 10주)을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료받은 환자들 대부분에서 사망 위험이 위약으로 치료받은 환자들보다 1.6 ~ 1.7배로 나타났다. 전형적인 10주, 대조 임상시험에서 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약군의 사망률은 2.6%이었다. 사망 원인은 다양했지만, 대부분의 경우 원인은 심혈관계(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴)이었다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다. / 2) 소아 및 청소년에서의 자살 생각 및 행동 / 약 77,000명의 성인 환자와 4,400명 이상의 소아 환자를 포함하는, 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 기타 항우울제 계열)에 대한 위약대조 임상시험들을 통합 분석한 결과, 소아 및 젊은 성인 환자의 자살 생각 및 행동의 발생률은 위약군 대비 항우울제 투여군에서 더 높았다. 치료를 받은 환자 1,000명당 자살 생각 및 행동 사례 수의 약물-위약 간 차이는 표 17과 같다.

표 17. 소아 및 성인 환자의 항우울제에 대한 위약대조 임상시험들의 통합 분석에서 자살 생각 또는 행동 사례 수에 대한 위험 차이

연령 범위	치료받은 환자 1,000명당 자살 생각 또는 행동 발생한 환자 수의 약물-위약 간 차이
	위약 대비 증가
< 18	발생 환자가 14명 더 많음
18 - 24	발생 환자가 5명 더 많음
	위약 대비 감소
25 - 64	발생 환자가 1명 더 적음
≥ 65	발생 환자가 6명 더 적음

어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인 임상시험에서는 자살이 발생했지만, 그 수는 자살에 대한 항우울제의 영향에 대해 어떠한 결론을 내리기에 충분하지 않았다. / 소아 및 젊은 성인 환자에서 장기 사용 시(예를 들어 4개월 이상) 자살 생각 및 행동 위험이 증가하는지 여부는 알려진 바 없다. 다만 주요 우울 장애가 있는 성인에 대한 유지요법의 위약대조 임상시험에서 항우울제가 우울증의 재발을 지연시킨다는 상당한 증거가 확인되었다. / 항우울제로 치료받는 모든 환자에 대해 임상적 악화 및 자살 생각 및 행동의 발생에 대해 모니터링 해야 하며, 특히 약물 치료의 초기 수개월 동안 그리고 용량 변경 시 모니터링 해야 한다. 환자 가족 또는 간병인에게 환자의 행동 변화를 모니터링하고 이를 의료인에게 보고하도록 권고해야 한다. 우울증이 지속적으로 악화되거나 급작스러운 자살 생각 또는 행동을 보인 환자의 경우 이 약의 투여 중단을 포함하여 치료 요법 변경을 고려해야 한다. / 3) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자에서 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 이상반응 / 고령의 치매 환자를 대상으로 한 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀의 위약대조 임상시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌혈관 사고 및 일과성 허혈 발작)의 발생률이 위약군 보다 더 높았다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다. / 4) 신경 이완제 악성 증후군 / 이 약을 포함한 항정신병 약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)으로 불리는 잠재적으로 치명적인 복합 증상이 보고되었다. 동 질환의 임상적 징후는 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정의 증거이며, 추가적인 징후로 크레아틴 인산화효소 증가, 미오글로빈뇨(횡문근 융해), 급성 신부전이 포함될 수 있다. / 신경 이완제 악성 증후군이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 집중적인 대증 치료 및 모니터링을 해야 한다. / 5) 지연 운동 이상증 / 지연 운동 이상증은 항정신병 약물을 투여받는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적으로 비가역적, 비자발적인 이상 운동으로 구성된 증후군이다. / 동 증후군의 유병률은 고령 환자, 특히 고령 여성에서 가장 높은 것으로 나타났지만, 이 유병률에 의존하여 항정신병 약물 투여를 시작할 때 어떤 환자에서 증후군 발생 가능성이 높을지 예측하는 것은 불가능하다. 지연 운동 이상증 유발 가능성에 대한 항정신병 약물에 따른 차이는 알려지지 않았다. / 항정신병 약물의 투여 기간 및 총 누적 용량이 증가함에 따라 지연 운동 이상증이 발생할 위험 및 비가역적으로 진행될 가능성이 증가한다. 다만 저용량으로 상대적으로 짧은 기간 동안 투여한 후에도 흔하지 않게 발생할 수 있으며 치료를 중단한 후에도 발생할 수 있다. 동 증후군은 항정신병 약물 투여를 중단할 시 부분적으로 또는 완전히 완화될 수 있다. 다만, 항정신병 약물 투여 자체가 증후군의 징후와 증상을 억제(또는 부분적으로 억제)하여 증후군의 진행을 가릴 수 있다. 증상 억제가 증후군의 장기간 경과에 미치는 영향은 알려진 바 없다. / 이를 고려하여 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화 할 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 일반적으로 항정신병 약물의 장기간 치료는 (1) 항정신병 약물에 반응하는 것으로 알려진 만성 질환자, (2) 효과는 동등하고 잠재적으로 덜 해로운 대체 치료법의 사용이 불가능하거나 적절하지 않은 환자에게 사용되어야 한다. 장기간 치료가 필요한 환자의 경우, 충분한 임상 반응을 나타내는 최소 용량 및 최단 치료 기간을 모색해야 하며, 치료 지속의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. / 이 약을 투여 중인 환자에게 지연 운동 이상증의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다만, 일부 환자의 경우 증후군이 있음에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다. / 6) 대사 변화 / 비정형 항정신병 약물은 심혈관/뇌혈관의 위험을 증가시킬 수 있는 대사 변화와 관련이 있다. 이러한 대사 변화에는 고혈당증, 이상지질혈증 및 체중 증가가 포함된다. 이 계열의 모든 약물이 일부 대사 변화를 일으키는 것으로 나타났지만, 각 약물별로 고유의 특이적인 위험 양상을 갖는다. / (1) 고혈당증 및 당뇨병 / 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증(일부 사례의 경우 심각하고 케톤산증, 고삼투압성 혼수 또는 사망과 연관성이 있는 고혈당증)이 보고되었다. 조현병 환자에서의 당뇨병 기저 위험 증가 가능성과 일반 인구집단에서의 당뇨병 발생률 증가로 인해 비정형 항정신병 약물의 사용과 혈당 이상의 관계는 평가하기 어렵다. 이러한 교란 요인을 감안할 때, 비정형 항정신병 약물 사용과 고혈당증 관련 이상반응 간의 관계는 완전히 이해되지 않는다. 다만, 역학 연구에 따르면 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증 관련 이상반응의 위험이 증가한다. 당뇨병 진단을 받은 환자가 비정형 항정신병 약물 투여를 시작하는 경우, 혈당 조절의 악화를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 당뇨병의 위험인자(예: 비만, 당뇨 가족력)를 보유한 환자가 비정형 항정신병 약물 투여로 치료를 시작하는 경우 약물 치료 시작 시 그리고 투여 중 주기적으로 공복혈당 검사를 해야 한다. 비정형 항정신병 약물을 투여받는 모든 환자에 대해 다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약과 같은 고혈당증 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈당증 증상이 나타난 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물 중단 시 고혈당증이 해결되었으나, 일부 환자에서는 의심 약물 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다. / ① 조현병 / 가. 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험들의 통합 결과는 표 18과 같다.

표 18. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20mg/일	루라시돈 40mg/일	루라시돈 80mg/일	루라시돈 120mg/일	루라시돈 160mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)						
	n=680	n=71	n=478	n=508	n=283	n=113
혈당	-0.0	-0.6	+2.6	-0.4	+2.5	+2.5
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자 비율						
혈당(≥126mg/dL)	8.3%(52/628)	11.7%(7/60)	12.7%(57/449)	6.8%(32/472)	10.0%(26/260)	5.6%(6/108)

조현병 환자에 대한 비대조, 장기 임상시험(대부분 약물공개 연장 시험)에서 이 약 투여군의 평균 혈당 변화량은 24주차(n=355)에 +1.8 mg/dL, 36주차(n=299)에 +0.8 mg/dL, 52주차(n=307)에 +2.3 mg/dL 이었다. 나. 청소년 / 청소년 및 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화는 유사하였다. 청소년에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 평균 공복 혈당 수치는 위약군(n=95)에서 -1.3 mg/dL, 이 약 40 mg/일 투여군(n=90)에서 +0.1 mg/dL, 이 약 80 mg/일(n=92) 투여군에서 +1.8 mg/dL이었다. / ② 양극성 우울증 / 가. 성인 - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 19와 같다.

표 19. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20-60mg/일	루라시돈 80-120mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)			
	n=148	n=140	n=143
혈당	+1.8	-0.8	+1.8
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자 비율			
혈당(≥126mg/dL)	4.3%(6/141)	2.2%(3/138)	6.4%(9/141)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 장기, 비대조, 약물공개 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 단독요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=129)의 평균 혈당 변화량은 24주차에 +1.2 mg/dL이었다. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험의 결과는 표 20과 같다.

표 20. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 공복 혈당 변화량

	위약	루라시돈 20-120mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)		
	n=302	n=319
혈당	-0.9	-+1.2
혈당이 126 mg/dL 이상으로 상승한 환자 비율		
혈당(≥126mg/dL)	1.0%(3/290)	1.3%(4/316)

환자는 리튬 또는 발프로산의 보조요법으로써 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 참여한 환자(n=88)의 평균 혈당 변화량은 24주차에 +1.7 mg/dL이었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 및 성인 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 공복 혈당 변화는 유사하였다. 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 평균 공복 혈당 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=145)에서 +1.6 mg/dL, 위약군(n=145)에서 -0.5 mg/dL이었다. / 다. 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 공복 혈당 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 이 약을 투여하는 동안 종료 시점에 고혈당으로 전환된 비율은 7%이었다. / (2) 이상지질혈증 / 비정형 항정신병 약물을 투여한 환자에서 바람직하지 않은 지질 변화가 관찰되었다. / ① 조현병 / 가. 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험들의 통합 결과는 표 21과 같다.

표 21. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20mg/일	루라시돈 40mg/일	루라시돈 80mg/일	루라시돈 120mg/일	루라시돈 160mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)						
	n=660	n=71	n=466	n=499	n=268	n=115
총 콜레스테롤	-5.8	-12.3	-5.7	-6.2	-3.8	-6.9
트리글리세라이드	-13.4	-29.1	-5.1	-13.0	-3.1	-10.6
변화를 보인 환자 비율						
총 콜레스테롤(≥240mg/dL)	5.3%(30/571)	13.8%(8/58)	6.2%(25/402)	5.3%(23/434)	3.8%(9/238)	4.0%(4/101)
트리글리세라이드(≥200mg/dL)	10.1%(53/526)	14.3%(7/49)	10.8%(41/379)	6.3%(25/400)	10.5%(22/209)	7.0%(7/100)

조현병 환자에 대한 비대조, 장기 임상시험(대부분 약물공개 연장시험)에서 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 평균 변화량은 이 약 투여군에서 24주차에 -3.8 mg/dL (n=356) 및 –15.1 mg/dL (n=357), 36주차에 -3.1 mg/dL (n=303) 및 -4.8 mg/dL (n=303), 52주차에 -2.5 mg/dL (n=307) 및 -6.9 mg/dL(n=307)이었다. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 공복 혈청 총 콜레스테롤의 평균 변화량은 위약군(n=95)에서 -9.6 mg/dL, 40 mg/일 투여군(n=89)에서 -4.4 mg/dL, 80 mg/일 투여군(n=92)에서 +1.6 mg/dL이었고, 공복 혈청 트리글리세리드의 평균 변화량은 위약군(n=95)에서 +0.1 mg/dL, 이 약 40 mg/일 투여군(n=89)에서 -0.6 mg/dL, 이 약 80 mg/일 투여군(n=92)에서 +8.5 mg/dL이었다. / ② 양극성 우울증 / 가. 성인 - 단독요법 / 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 22와 같다.

표 22. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20-60mg/일	루라시돈 80-120mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)			
	n=147	n=140	n=144
총 콜레스테롤	-3.2	+1.2	-4.6
트리글리세라이드	+6.0	+5.6	+0.4
변화를 보인 환자 비율			
총 콜레스테롤(≥240mg/dL)	4.2%(5/118)	4.4%(5/113)	4.4%(5/114)
트리글리세리드(≥200mg/dL)	4.8%(6/126)	10.1%(12/119)	9.8%(12/122)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 단기간 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 총 콜레스테롤 및 트리글리세리드 평균 변화량은 각각 –0.5 mg/dL (n=130) 및 -1.0 mg/dL (n=130)이었다. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법, 임상시험의 결과는 표 23과 같다.

표 23. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 공복 지질 변화량

	위약	루라시돈 20-120mg/일
베이스라인 대비 평균 변화량 (mg/dL)		
	n=303	n=321
총 콜레스테롤	-2.9	-3.1
트리글리세라이드	-4.6	+4.6
변화를 보인 환자 비율		
총 콜레스테롤(≥240mg/dL)	5.7%(15/263)	5.4%(15/276)
트리글리세라이드(≥200mg/dL)	8.6%(21/243)	10.8%(28/260)

환자는 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 평균 변화량은 –0.9 mg/dL (n=88) 및 +5.3 mg/dL (n=88)이었다. 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 공복 콜레스테롤 평균 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=144)에서 -6.3 mg/dL, 위약군(n=145)에서 -1.4 mg/dL이었고, 공복 트리글리세라이드 평균 변화량은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(n=144) 에서 -7.6 mg/dL, 위약군(n=145)에서 +5.9 mg/dL이었다. / 다. 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 공복 콜레스테롤 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군의 12% (총 콜레스테롤), 3% (LDL 콜레스테롤)이었으며, 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 낮음으로 전환된 비율은 이 약 투여군의 27% (HDL 콜레스테롤)이었다. 공복 트리글리세리드 수치가 베이스라인 시점에 정상이었으나 높음으로 전환된 비율은 12%이었다. / (3) 체중 증가 / 비정형 항정신병 약물 사용 시 체중 증가가 관찰되었다. 체중에 대한 임상적 모니터링이 권장된다. / ① 조현병 / 가. 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험의 통합 결과는 표 24와 같다. / 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.43 kg, 위약군에서 -0.02 kg이었다. 임상시험 3 및 5 ('12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 참조)에서 베이스라인 대비 체중 변화량은 올란자핀에서 +4.15 kg, 쿠에티아핀 서방제제에서 +2.09 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 4.8%, 위약군에서 3.3%이었다.

표 24. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약(n=696)	루라시돈				
		20mg/일(n=71)	40mg/일(n=484)	80mg/일(n=526)	120mg/일(n=291)	160mg/일(n=114)
전체 환자	-0.02	-0.15	+0.22	+0.54	+0.68	+0.60

조현병 환자에 대한 비대조, 장기, 임상시험(대부분 약물공개, 연장 시험)에서 이 약 투여군의 평균 체중 변화량은 24주차에 -0.69 kg (n=755), 36주차에 -0.59 kg (n=443), 52주차에 -0.73 kg (n=377)이었다. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험의 결과는 표 25와 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.5 kg, 위약군에서 +0.2 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 3.3%, 위약군에서 4.5%이었다.

표 25. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약(n=111)	루라시돈 40 mg/일(n=109)	루라시돈 80 mg/일(n=104)
전체 환자	+0.2	+0.3	+0.7

② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험의 결과는 표 26과 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.29 kg, 위약군에서 -0.04 kg이었다. 종료 시점에 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 2.4%, 위약군에서 0.7%이었다.

표 26. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약(n=151)	루라시돈 20-60mg/일(n=143)	루라시돈 80-120mg/일(n=147)
전체 환자	-0.04	+0.56	+0.02

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기 임상시험에서 단독요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 평균 체중 변화량은 -0.02 kg (n=130)이었다. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험의 결과는 표 27과 같다. 평균 체중 증가량은 이 약 투여군에서 +0.11 kg, 위약군에서 +0.16 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 3.1%, 위약군에서 0.3%이었다.

표 27. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약(n=307)	루라시돈 20 - 120 mg/일 (n=327)
전체 환자	+0.16	+0.11

환자는 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 단기간 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자의 24주차의 평균 체중 변화량은 +1.28 kg (n=86)이었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험의 결과는 표 28과 같다. 평균 체중 변화량은 이 약 투여군에서 +0.7 kg, 위약군에서 +0.5 kg이었다. 종료 시점에서 체중이 7% 이상 증가한 환자 비율은 이 약 투여군에서 4.0%, 위약군에서 5.3%이었다.

표 28. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 평균 체중 변화량(kg)

	위약(n=170)	루라시돈 20 - 80 mg/일 (n=175)
전체 환자	+0.5	+0.7

다. 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아에 대한 3건의 단기, 위약대조 임상시험에 참여했던 소아 환자를 등록한 장기, 약물공개 임상시험에서 54% (378/701)가 104주 동안 이 약을 투여받았다. 베이스라인 대비 104주째 평균 체중 증가량은 5.85 kg이었다. 정상적인 성장에 대해 보정하기 위해, 연령 및 성별이 일치하는 인구기준과 비교하여 어린이 및 청소년의 자연적인 성장을 정규화하는 z-scores를 도출하였다(표준편차(Standard deviation, SD)로 측정). Z-score 변화량 <0.5 SD는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 고려하였다. 이 임상시험에서 약물공개 베이스라인 대비 104주째 z-score 평균 변화량은 체중에 대해 -0.06 SD, 체질량지수(BMI)에 대해 –0.13 SD이었으며, 이는 체중 증가에 대한 정규 곡선에서 편차가 작았음을 의미한다. / 7) 고프로락틴 혈증 / 도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약은 프로락틴 수치를 상승시킨다. 고프로락틴 혈증은 시상하부의 생식선자극호르몬방출호르몬(GnRH)의 분비를 억제하여 뇌하수체 생식선 자극 호르몬 분비를 감소시킬 수 있다. 이에 따라 여성 및 남성 환자 모두 생식선 스테로이드 합성이 손상되어 생식 능력이 저해될 수 있다. 프로락틴 수치를 상승시키는 화합물에 대해 유루증, 무월경, 남성의 여성형 유방, 발기 불능이 보고되었다. 생식선 기능 저하증과 관련이 있고 장기간 지속되는 고프로락틴 혈증은 여성 및 남성 환자 모두에서 골밀도 감소를 유발할 수 있다('4. 이상반응' 항 참조). 따라서 환자들에게 유루증, 무월경, 여성형 유방, 발기 불능과 같은 프로락틴 증가의 징후 및 증상에 대해 상담해 주어야 하며, 만약 환자들이 이러한 징후 및 증상을 경험하는 경우에는 의료전문가의 진료를 받도록 권고해야 한다. / 세포 외 조직 배양 실험에서 사람 유방암의 약 3분의 1이 프로락틴 의존적이었으며, 이는 이전에 유방암이 확인된 환자에게 이러한 약물들의 처방을 고려할 때 잠재적으로 중요한 요인이다. 프로락틴 분비를 증가시키는 화합물에서 흔히 볼 수 있듯이, 랫드와 마우스로 수행한 루라시돈의 발암성 연구에서 유선 종양의 증가가 관찰되었다('12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 참조). 현재까지 임상시험이나 역학 연구에서 이 계열 약물의 만성 투여와 사람에서 종양 형성과의 연관성은 나타나지 않았고, 결론을 내리기에 사용 가능한 증거는 제한적이다. / (1) 조현병 / ① 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +0.4 ng/mL, 위약군에서 –1.9 ng/mL이었으며, 남성에서 +0.5 ng/mL, 여성에서 -0.2 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 29와 같다.

표 29. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20mg/일	루라시돈 40mg/일	루라시돈 80mg/일	루라시돈 120mg/일	루라시돈 160mg/일
전체 환자	-1.9(n=672)	-1.1(n=70)	-1.4(n=476)	-0.2(n=495)	+3.3(n=284)	+3.3(n=115)
여성	-5.1(n=200)	-0.7(n=19)	-4.0(n=149)	-0.2(n=150)	+6.7(n=70)	+7.1(n=36)
남성	-1.3(n=472)	-1.2(n=51)	-0.7(n=327)	-0.2(n=345)	+3.1(n=214)	+2.4(n=79)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 2.8%, 위약군에서 1%이었다. 여성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 5.7 %, 위약군에서 2.0%이었다. 남성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 1.6 %, 위약군에서 0.6%이었다. / 조현병 환자에 대한 비대조, 장기, 임상시험(대부분 약물공개 연장 시험)에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 24주차에 -0.9 ng/mL (n=357), 36주차에 -5.3 ng/mL (n=190), 52주차에 -2.2 ng/mL (n=307)이었다. / ② 청소년 / 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서, 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +1.1 ng/mL, 위약군에서 +0.1 ng/mL이었으며, 남성에서 +1.0 ng/mL, 여성에서 +2.6 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 30과 같다.

표 30. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 40 mg/일	루라시돈 80 mg/일
총 환자	+0.10 (n=103)	+0.75 (n=102)	+1.20 (n=99)
여성	+0.70 (n=39)	+0.60 (n=42)	+4.40 (n=33)
남성	+0.00 (n=64)	+0.75 (n=60)	+1.00 (n=66)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.5%, 위약군에서 1.0%이었다. 여성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 1.3%, 위약군에서 0%이었다. 남성에서 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 1.6%이었다.

(2) 양극성 우울증 / ① 성인 / 가. 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법, 임상시험에서 베이스라인 대비 종료시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 20 ~ 60 mg/일 투여군에서 +1.7 ng/mL, 이 약 80 ~ 120 mg/일 투여군에서 +3.5 ng/mL, 위약군에서 +0.3 ng/mL이었다. 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 남성에서 +1.5 ng/mL, 그리고 여성에서 +3.1 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 31과 같다.

표 31. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20 - 60 mg/일	루라시돈 80 - 120 mg/일
전체 환자	+0.3 (n=147)	+1.7 (n=140)	+3.5 (n=144)
여성	0.0 (n=82)	+1.8 (n=78)	+5.3 (n=88)
남성	+0.4 (n=65)	+1.2 (n=62)	+1.9 (n=56)

환자는 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-60 mg/일 투여군, 루라시돈 80-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.
프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.0%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.6%, 위약군에서 0%이었고, 남성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었다. / 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기간 단독요법으로 투여받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=130)의 프로락틴 변화량 중앙값은 24주차에 -1.15 ng/mL이었다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 20 ~ 120 mg/일 투여군에서 +2.8 ng/mL, 위약군에서 0.0 ng/mL이었으며, 남성에서 +2.4 ng/mL, 여성에서 +3.2 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴 변화량의 중앙값은 표 32와 같다.

표 32. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20 - 120 mg/일
전체 환자	+0.0 (n=301)	+2.8 (n=321)
여성	+0.4 (n=156)	+3.2 (n=162)
남성	-0.1 (n=145)	+2.4 (n=159)

환자는 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 용량이 가변적인 루라시돈 20-120 mg/일 투여군 또는 위약군에 무작위배정되었다.
프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0.0%, 위약군에서 0.0%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었고, 남성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0%이었다. / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 비대조, 약물공개, 장기 임상시험에서, 이 약을 단기간 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 투여 받고 이어서 장기 임상시험에 계속 참여한 환자(n=88)의 프로락틴 변화량의 중앙값은 24주차에 -2.9 ng/mL이었다. / ② 소아(만 10 ~ 17세) 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서까지 프로락틴 변화량의 중앙값은 이 약 투여군에서 +1.10 ng/mL, 위약군에서 +0.50 ng/mL이었으며, 남성에서 +0.85 ng/mL, 여성에서 +2.50 ng/mL이었다. 용량에 따른 프로락틴의 변화량의 중앙값은 표 33과와 같다.

표 33. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 베이스라인 대비 프로락틴 변화량의 중앙값 (ng/mL)

	위약	루라시돈 20 - 80 mg/일
전체 환자	+0.50 (n=157)	+1.10 (n=165)
여성	+0.55 (n=78)	+2.50 (n=83)
남성	+0.50 (n=79)	+0.85 (n=82)

프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 0.6%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 여성 환자 비율은 이 약 투여군에서 0%, 위약군에서 1.3%이었다. 프로락틴 상승이 정상 상한치의 5배 이상인 남성 환자는 이 약 투여군 및 위약군에서 없었다. ③ 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애를 가진 소아 환자에 대한 104주, 약물공개 임상시험에서 베이스라인 대비 종료 시점에서 혈청 프로락틴 변화량의 중앙값은 전체 환자에서 –0.20 ng/mL, 여성에서 -0.30 ng/mL, 남성에서 -0.05 ng/mL이었다. 약물공개 치료 중 어느 시점에서든 프로락틴 수치가 현저히 높은(정상 상한치의 5배 이상) 환자 비율은 전체 환자에서 2%, 여성에서 3%, 남성에서 1%이었다. 이 임상시험에서 여성에게 나타난 이상반응 중 프로락틴과 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 유루증(0.6%)이다. 남성 환자 중에서는 한 명의 환자에서 성욕 감소(0.2%)가 보고되었고, 발기 불능, 남성의 여성형 유방, 유루증은 보고되지 않았다. / 8) 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 무과립구증 / 항정신병 약물을 투여하는 동안 백혈구 감소증/중성구 감소증이 보고되었다. 이 계열의 다른 약물에서는 치명적 사례를 포함한 무과립구증이 보고되었다. / 기존의 낮은 백혈구 수치 및 약물 유발 백혈구 감소증/중성구 감소증의 과거력은 백혈구 감소증/중성구 감소증의 위험 요소이다. 이러한 위험 요소가 있는 환자는 처음 이 약 투여 시 수개월 동안 전체 혈구 수를 자주 모니터링 해야 하며, 백혈구 감소의 첫 징후가 나타나면 다른 원인 요인이 없는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다. / 중성구 감소증이 있는 환자에 대해서는 발열 또는 기타 감염 증상 또는 징후가 있는지 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 이러한 증상 또는 징후가 발생하면 즉시 치료해야 한다. 중증의 중성구 감소증(절대 중성구 수 <1000/mm³)이 발생한 환자는 이 약 투여를 중단하고, 회복될 때까지 백혈구 수를 추적 관찰해야 한다. / 9) 기립성 저혈압 및 실신 / 이 약은 α1-아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압 및 실신을 유발할 수 있다. 이와 관련된 이상반응으로는 어지러움, 가벼운 현기증, 빈맥, 서맥이 포함된다. 이러한 위험은 일반적으로 치료 시작과 용량 증량 중에 가장 크다. 이러한 이상반응의 위험이 높은 환자 또는 저혈압으로 인한 합병증 발생 위험이 높은 환자에는 탈수, 혈량 저하, 항고혈압제 치료, 심혈관 질환(예; 심부전, 심근경색, 허혈 또는 심전도 이상)의 과거력, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 환자 또는 항정신병 약물을 처음 투여하는 환자가 포함된다. 이러한 환자에서는 초회 용량을 감량하고 서서히 용량 증량하며, 기립성 활력 징후에 대한 모니터링을 고려해야 한다. / 활력 징후 측정에 의해 평가한 기립성 저혈압은 다음과 같은 활력 징후 변화로 정의된다: 수축기 혈압이 20 mmHg 이상 감소하고, 앉았다 일어설 때 또는 누운 자세에서 일어날 때 맥박이 10 bpm 이상 증가한다. / (1) 조현병 / ① 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이상사례로 보고된 기립성 저혈압 및 실신의 발생률(이 약 투여군 발생률, 위약군 발생률)은 기립성 저혈압[0.3% (5/1,508), 0.1% (1/708)] 및 실신[0.1% (2/1,508), 0% (0/708)]이었다. 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 40 mg 투여군에서 0.8%, 이 약 80 mg 투여군에서 2.1%, 이 약 120 mg 투여군에서 1.7%, 이 약 160 mg 투여군에서0.8%, 위약군에서 0.7%의 빈도로 발생하였다. / ② 청소년 / 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이상사례로 보고된 기립성 저혈압 발생률은 이 약 투여군에서 0.5% (1/214)이었고, 위약군에서 0% (0/112)이었다. 실신 사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 40 mg 투여군에서 0%, 이 약 80 mg 투여군에서 2.9%, 위약군에서 1.8%의 빈도로 발생하였다. / (2) 양극성 우울증 / ① 성인 / 가. 단독요법 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 60 mg 투여군에서 0.6%, 이 약 80 ~ 120 mg 투여군에서 0.6%, 위약군에서 0%의 빈도로 발생하였다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 120 mg 투여군에서 1.1%, 위약군에서 0.9%의 빈도로 발생하였다. / ② 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 기립성 저혈압 및 실신 이상사례는 보고되지 않았다. 활력 징후로 평가한 기립성 저혈압은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군에서 1.1%, 위약군에서 0.6%의 빈도로 발생하였다. / 10) 낙상 / 이 약은 졸림, 기립성 저혈압, 운동 및 감각 불안정을 유발할 수 있으며, 이는 낙상 및 이에 따른 골절 또는 기타 부상으로 이어질 수 있다. 이러한 효과를 악화시킬 수 있는 질병이나 상태를 가졌거나 약물을 투여하는 환자의 경우, 항정신병 약물 투여를 시작할 때 낙상 위험을 평가해야 하며, 장기간 항정신병 약물을 투여받는 환자의 경우, 주기적으로 낙상 위험을 평가해야 한다. / 11) 발작 / 이 약은 다른 항정신병 약물과 마찬가지로 발작 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태(예; 알츠하이머성 치매)이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 발작 역치를 낮추는 상태는 만 65세 이상 환자에서 더 빈번히 나타날 수 있다. / (1) 조현병 / 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 발작/경련은 이 약 투여군에서 0.1% (2/1,508), 위약군에서 0.1% (1/708) 발생하였다. / (2) 양극성 우울증 / ① 단독요법 / 성인 및 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 발작/경련을 경험한 환자는 없었다. / ② 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 발작/경련을 경험한 환자는 없었다. / 12) 인지 및 운동 장애의 가능성 / 이 약은 다른 항정신병 약물과 마찬가지로 판단력, 사고력, 운동 능력 손상 가능성이 있다. 이 약을 통한 치료가 환자에게 바람직하지 않은 영향을 주지 않는다는 것이 합리적으로 확실해질 때까지 자동차를 포함하여 위험한 기계를 작동하는 것에 대해 환자를 주의시켜야 한다. / 이 약의 임상시험에서 졸림은 과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림을 포함한다. / (1) 조현병 ① 성인 / 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군은 17.0% (256/1,508)에서 졸림이 보고되었고(이 약 20 mg/일은 15.5%, 이 약 40 mg/일은 15.6%, 이 약 80 mg/일은 15.2%, 이 약 120 mg/일은 26.5%, 이 약 160 mg/일은 8.3%), 위약군은 7.1% (50/708)에서 졸림이 보고되었다. / ② 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 투여군은 14.5% (31/214)에서 졸림이 보고되었고(이 약 40 mg/일은 15.5%, 이 약 80 mg/일은 13.5%), 위약군은 7.1% (8/112)에서 졸림이 보고되었다. (2) 양극성 우울증 / ① 성인 / 가. 단독요법 / 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 단독요법 임상시험에서 이 약 20 ~ 60 mg 투여군의 7.3% (12/164), 이 약 80 ~ 120 mg 투여군의 13.8% (23/167) 및 위약군의 6.5% (11/168)에서 졸림이 보고되었다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 위약대조, 보조요법 임상시험에서 이 약 20 ~ 120 mg 투여군의 11.4% (41/360) 및 위약군의 5.1% (17/334)에서 졸림이 보고되었다. / ② 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군의 11.4% (20/175) 및 위약군의 5.8% (10/172)에서 졸림이 보고되었다. / 13) 체온 조절 장애 / 심부 체온을 감소시키는 신체 능력의 장애는 항정신병 약물에 기인한다. 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여, 또는 탈수되기 쉬운 환자와 같이 심부 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 수 있는 환자에게 이 약을 처방할 때는 적절한 관리가 권고된다. / 14) 조증/경조증 활성화 / 항우울제 치료는 조증 또는 경조증 삽화의 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 특히 양극성 장애가 있는 환자에서 그러하다. 환자에서 이러한 삽화가 발생하는지 모니터링 해야 한다. / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 및 (리튬 또는 발프로산에 대한) 보조요법 임상시험에서 이 약 투여군 및 위약군의 1% 미만에서 조증 또는 경조증 삽화가 발생하였다. / 15) 연하 곤란 / 식도 운동 장애 및 흡인은 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머성 치매 환자에서 이환 및 사망의 흔한 원인이다. 이 약 및 다른 항정신병 약물은 흡인성 폐렴의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용되어야 한다. / 16) 파킨슨병 또는 루이소체 치매를 동반한 환자에서 신경학적 이상반응 / 파킨슨병 또는 루이소체 치매를 동반한 환자는 항정신병 약물에 대한 민감도가 증가하는 것으로 보고되었다. 이러한 민감도 증가에 대한 징후는 혼동, 둔화, 빈번한 낙상을 동반한 자세 불안정, 추체외로 증상 및 신경 이완제 악성 증후군에 부합하는 임상적 특징을 포함한다.

6. 상호작용 / 1) 강력한 CYP3A4 저해제 / 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 증가시켰다. / 2) 중등도의 CYP3A4 저해제 / 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젬, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 증가시켰다. / 3) 자몽 및 자몽주스 / 자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다. / 4) 강력한 CYP3A4 유도제 / 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와 병용투여 해서는 안된다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 감소시켰다. 5) 중등도의 CYP3A4 유도제 / 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제를 7일 이상 투여한 이후라면 이 약의 용량을 증량해야 한다. 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제 병용투여는 이 약 단독투여 보다 이 약의 노출을 감소시켰다. / 6) 약동학 연구에 따르면 리튬, 발프로산, P-gp 또는 CYP3A4 기질과 병용 투여하는 경우에는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

7. 임부에 대한 투여 / 1) 임신 3기 동안 항정신병 약물에 노출된 신생아는 출산 후 추체외로 및/또는 금단 증상 발생의 위험성이 있다. 임산부에서의 이 약 사용에 대한 연구는 없다. 제한적인 이용 가능한 데이터는 약물 관련 선천적 결손 또는 유산의 위험성에 대한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 동물 생식시험에서 기관 형성 기간 동안 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일의 약 1.5배 및 6배에 해당하는 용량을 투여한 임신한 랫드 및 토끼에서 기형 유발 효과는 관찰되지 않았다. 2) 임신 3기 동안 항정신병 약물에 노출된 신생아에서 초조, 근긴장 항진증, 근긴장 저하증, 진전, 졸림, 호흡 곤란, 섭식 장애와 같은 증상을 포함한 추체외로 및/또는 금단 증상이 보고되었다. 이러한 증상의 중증도는 다양하였다. 일부 신생아는 특별한 치료 없이 몇 시간 또는 며칠 이내에 회복하였고, 다른 신생아들은 장기간의 입원이 필요하였다. 신생아에서 추체외로 및/또는 금단 증상을 모니터링하고 증상을 적절하게 관리해야 한다. 3) 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 동안 이 약 3, 10, 25 mg/kg/일 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일의 0.2배, 0.6배 및 1.5배에 해당하는 용량이다. 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일 의 1.5배에 해당하는 용량까지 기형 유발 또는 배·태자에 대한 영향이 관찰되지 않았다. / 임신한 토끼에게 기관 형성 기간 동안 이 약 2, 10, 50 mg/kg/일 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일의 0.2배, 1.2배 및 6배에 해당하는 용량이다. 동 용량은 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일의 6배에 해당하는 용량까지 기형 유발 또는 배·태자에 대한 영향이 관찰되지 않았다. / 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 및 수유 기간 동안 이 약 0.4, 2, 10 mg /kg/일 용량을 경구로 투여하였다. 동 용량은 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람 최대 임상권장용량(160 mg/일)의 0.02배, 0.1배 및 0.6배에 해당하는 용량이다. 동 용량은 체표면적 mg/m² 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160 mg/일의 0.6배에 해당하는 용량까지 출생 전·후 발생에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

8. 수유부에 대한 투여 / 이 약이 사람 모유로 이행하는지 여부, 수유 중인 유아에 대한 영향, 모유 생산에 대한 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 랫드에서 모유로 이행된다. 모유 수유로 인한 발달 및 건강상의 유익성은 수유부에서의 이 약의 임상적 필요성과 수유 받는 유아에서 이 약 또는 수유부의 기저상태로 인한 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

9. 소아에 대한 투여 / 1) 조현병 / 이 약 40 mg/일 및 80 mg/일은 만 13 ~ 17세 청소년 조현병 환자 326명을 대상으로 한 6주, 위약대조 임상시험에서 안전성 및 유효성이 확립되었다. / 이 약은 만 13세 미만의 소아 조현병 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. / 2) 양극성 우울증 / 이 약 20 ~ 80 mg/일은 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자 347명을 대상으로 한 6주, 위약대조 임상시험에서 양극성 우울증 치료에 대한 안전성 및 유효성이 확립되었다. / 이 약은 만 10세 미만의 소아 양극성 우울증 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. / 3) 발육기 동물에서의 시험 / 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 낮은 용량에서 성장, 육체적 및 신경행동학적 발달에 대한 부작용이 발생하였다. 랫드에게 사람의 아동기, 청소년기 및 청년기에 해당하는 기간인 출생 후 21일부터 91일 까지 루라시돈을 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 160mg/일의 0.2배 부터 10배(수컷), 20배(암컷)에 해당하는 용량인 3, 30, 150 mg/kg/(수컷) 또는 300 mg/kg/일(암컷)의 용량을 경구로 투여하였다. 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 용량에서 대퇴골 길이, 골 무기질 함량, 체중 및 뇌 무게의 용량 의존적 감소와 같은 부작용이 수컷 및 암컷 모두에서 발생하였으며, 0.2배 및 2배에 해당하는 용량에서 과도한 운동이 수컷 및 암컷 모두에서 발생하였다. 암컷에서 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 용량에서 혈청 에스트라디올 감소와 관련된 성적 성숙 도달 지연이 발생하였다. 사망은 젖을 뗀 이후 초기에 모든 성별에서 발생하였으며, 일부 젖을 뗀 수컷의 경우 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 2배에 해당하는 용량에서 단 4회 투여 후 사망하였다. 조직 병리학적 소견으로 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 10배에 해당하는 용량에서 갑상선 콜로이드 증가 및 전립선 감염 증가가 수컷에서 발생하였으며, 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 낮은 용량에서 유선 과형성 및 질 점액 증가, 난소 폐쇄 여포 증가가 발생하였다. 이러한 소견 중 일부는 모든 용량에서 모든 성별에서 관찰된 일시적인 혈청 프로락틴 상승에 기인하였다. 다만, 모든 용량에서 생식에 대한 평가변수(수태능, 수태 지수, 정자 형성, 발정 주기, 임신 기간, 분만, 새끼 출생 수)의 변화는 없었다. 체표면적 mg/m²을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 용량에서 수컷에서는 신경행동학적 변화가 발생하지 않았으며, 암컷에서는 결정할 수 없었다. 수컷 및 암컷 모두에서 성장 및 육체적 발달에 대한 무영향 용량은 체표면적 mg/m2을 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)의 0.2배에 해당하는 용량이었다.

10. 고령자에 대한 투여 / 이 약에 대한 임상시험에서 만 65세 이상의 고령 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 결정할 수 있는 충분한 수의 고령 환자가 포함되지 않았다. 이 약 20 mg/일 투여 시 정신병을 가진 만 65 ~ 85세 고령 환자와 젊은 시험대상자 간에 이 약의 혈중 농도는 유사하였다. 연령만을 고려했을 때 용량 조절이 필요한지 여부는 알 수 없다. / 이 약으로 치료 받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 위약군에 비해 사망 위험이 높다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

11. 신장애 환자에 대한 투여 / 중등증 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 50 mL/분)는 최대 권장용량을 감량해야 한다. 신기능이 손상된 환자(크레아티닌 청소율 < 50 mL/분)는 신기능이 정상인 환자보다 이 약의 노출이 증가하였다. 이 약의 노출 증가는 이 약과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

12. 간장애 환자에 대한 투여 / 중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Score ≥ 7)는 최대 권장용량을 감량해야 한다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Score ≥ 7)는 간기능이 정상인 환자보다 일반적으로 이 약의 노출이 증가하였다. 이 약의 노출 증가는 이 약과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

13. 과량투여시의 처치 / 1) 시판 전 임상시험에서 이 약에 대한 우발적인 또는 의도적인 과량투여는 한 명의 환자에서 확인되었으며, 이 환자는 이 약 560 mg으로 추정되는 양을 복용하였다. 이 환자는 후유증 없이 회복되었다. 이 환자는 이 약 치료를 재개하여 추가로 2개월 동안 치료를 받았다. / 2) 이 약의 해독제는 알려지지 않았다. 과량투여를 관리하기 위하여 면밀한 의료 감독 및 모니터링을 포함한 지원적인 관리를 제공해야 하며, 여러 가지 약물의 관련 가능성을 고려하여야 한다. / 부정맥 가능성에 대하여 지속적으로 심전도 모니터링을 포함한 심혈관 모니터링을 즉시 시작해야 한다. 항부정맥 치료제 투여 시, 디이소피라마이드, 프로카이나마이드 및 퀴니딘은 이 약을 급성으로 과량 투여한 환자에게 QT 연장 효과에 대한 상가 작용의 이론적 위험을 수반한다. / 이와 유사하게 알파 차단 특성을 가진 브레틸리움도 이 약의 QT 연장 효과에 대한 상가 작용으로 문제성이 있는 저혈압을 유발할 수 있다. / 저혈압 및 순환 허탈을 적절한 방법으로 치료해야 한다. 에피네프린, 도파민 또는 베타-작용제 활성이 있는 다른 교감신경 작용제는 이 약에 의해 유도된 알파 차단 상태에서 베타 자극이 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 사용되어서는 안 된다. 중증의 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. / 위세척(환자의 의식이 없을 경우, 삽관 후 위세척한다.) 및 완화제와 활성탄의 병용투여를 고려해야 한다. / 과량투여에 따른 둔화, 발작 또는 머리와 목의 근긴장 이상증 반응의 가능성은 구토 유도와 함께 흡인의 위험을 초래할 수 있다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항 / 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. / 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 전문가를 위한 정보 / 1) 약리작용 / (1) 작용 기전 / 조현병 및 양극성 우울증의 치료에 대한 이 약의 작용기전은 명확하게 알려지지 않았다. 다만 조현병 및 양극성 우울증에 대한 이 약의 유효성은 중추 도파민 D₂ 수용체와 세로토닌 5-HT₂A 수용체에서의 길항 작용의 복합 작용에 영향을 받을 수 있다. / (2) 약리학적 정보 / 이 약은 도파민 D₂ 수용체와 세로토닌 5-HT₂A 및 5-HT₇ 수용체에 대해 높은 친화력(Ki 값 각 1 nM, 0.5 nM, 0.5 nM) 및 사람 α2C 아드레날린성 수용체에 대해 중등도의 친화력(Ki 값 11 nM)을 가지는 길항제이다. 또한 세로토닌 5-HT₁A 수용체에 대해 부분 효현제(Ki 값 6.4 nM)이고, α2A 아드레날린성 수용체에 대해 길항제(Ki 값 41 nM)이다. 이 약은 히스타민 H₁ 수용체 및 무스카린성 M₁ 수용체에 대해 친화력이 거의 또는 전혀 나타나지 않았다(IC₅₀ > 1,000 nM). / ① ECG 변화 / QTc 간격에 대한 이 약의 영향은 무작위배정, 이중맹검, 다중용량, 평행 QT 정밀 평가시험에서 120 mg/일 또는 600 mg/일의 용량을 투여받고 임상시험을 완료한 43명의 조현병 또는 조현정동장애 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약 120 mg/일 및 600 mg/일 투여군에서 투여 2 ~ 4시간 후 개별 보정 방법(individual correction method)을 이용한 베이스라인 조정 QTc 간격(QTcI)의 최대 평균 증가(상단 단측, 95% CI)는 7.5 (11.7) ms 및 4.6 (9.5) ms이었다. 동 임상시험에서 명백한 용량(노출)-반응 관계는 없었다. / 조현병 및 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 이 약 또는 위약을 투여받은 환자에서 베이스라인 이후 QT 연장이 500 msec를 초과한 경우는 없었다. / 2) 약동학적 정보 / (1) 성인 / 이 약의 활성은 주로 모약물(parent drug)에 의하여 나타난다. 이 약의 약동학적 특성은 총 1일 용량 범위 20 ~ 160 mg/일에서 용량비례적이다. 이 약은 투여 시작 7일 이내에 정상상태 농도에 도달한다. / 이 약 40 mg 투여 후 평균 소실 반감기(%CV)는 18 (7) 시간이었다. / ① 흡수 및 분포 / 이 약은 흡수되어 약 1 ~ 3시간 내에 최고 혈중 농도에 도달한다. 투여된 용량의 9 ~ 19%가 흡수되는 것으로 추정된다. 이 약 40 mg을 투여한 후 평균 겉보기 분포 용적(%CV)은 6,173 (17.2) L이었다. 이 약은 혈청 단백질에 강하게 결합한다(~99%). 음식의 영향에 대한 임상시험에서 이 약을 음식과 함께 투여 시 이 약의 평균 Cmax 및 AUC는 공복상태에서 관찰된 수치 대비 약 3배 및 2배 증가하였다. 이 약의 노출은 350 칼로리에서 1,000 칼로리까지의 식사량 증가에 영향을 받지 않았으며, 식사의 지방 함량과 독립적이었다. 이 약의 안전성과 유효성을 확립하는 임상시험에서 환자는 1일 용량을 음식과 함께 복용하도록 하였다. / ② 대사 및 소실 / 이 약은 주로 CYP3A4를 통해 대사된다. 주요 생체 내 변환 경로는 산화적 N-탈알킬화, 노르보르난 고리의 수산화 및 S-산화이다. 이 약은 2개의 활성 대사체 (ID-14283 및 ID-14326)와 2개의 주요 비활성 대사체(ID-20219 및 ID-20220)로 대사된다. 시험관 내 연구에 따르면 이 약은 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP2E1 효소의 기질이 아니다. 이 약은 CYP1A2의 기질이 아니므로 흡연은 이 약의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. / 수송체 단백질: 시험관 내 연구에서는 이 약이 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP의 기질일 것임을 시사한다. 시험관 내 연구에서 이 약은 임상 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP 수송체 저해 작용이 있을 것으로 예상되지 않는다. 이 약은 임상적으로 유의한 P-gp 억제제가 아니다. 다만 이 약은 BCRP를 억제할 수도 있다. / [¹⁴C]-라벨이 부착된 이 약을 1회 투여한 후 대변에서 약 80% 및 소변에서 9%가 회수되어, 방사선 활성으로 확인한 소변과 대변에서의 총 배설은 약 89%이었다. / 이 약 40 mg 투여 후 평균 겉보기 청소율(%CV)은 3,902 (18.0) mL/분이었다. / ③ 약물 상호작용 / 다른 약물이 이 약 노출에 미치는 영향은 그림 1과 같다. PK 집단 분석에 따르면 리튬 300 ~ 2,400mg/일 또는 발프로산 300 ~ 2,000 mg/일을 이 약과 최대 6주까지 병용 투여 시 이 약 노출에 최소한의 영향이 있었다. / 또한 이 약이 다른 약물의 노출에 미치는 영향은 그림 2와 같다. PK 집단 분석에 따르면 리튬 300 ~ 2,400 mg/일 또는 발프로산 300 ~ 2,000 mg/일을 이 약과 병용 투여 시 리튬 및 발프로산 노출에 최소한의 영향이 있었다.

그림 1. 다른 약물이 루라시돈의 약동학적 특성에 미치는 영향

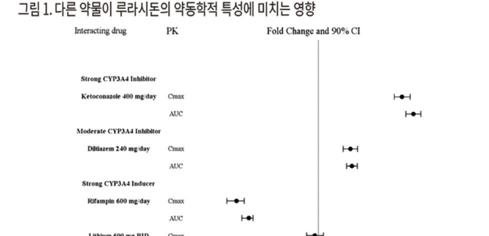
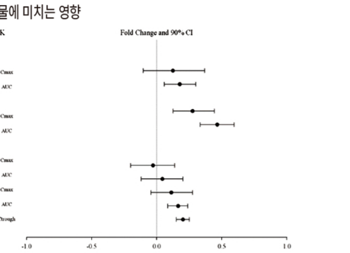
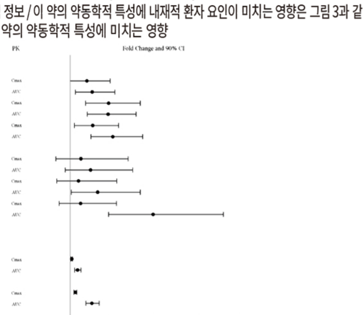


그림 2. 루라시돈이 다른 약물에 미치는 영향



④ 특정 집단에 대한 임상시험 정보 / 이 약의 약동학적 특성에 내재적 환자 요인이 미치는 영향은 그림 3과 같다.

그림 3. 기타 환자 요인이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 영향



(2) 소아 / 만 10 ~ 17세 소아 및 청소년 환자에서 이 약 노출(정상상태 Cmax 및 AUC)은 40 ~ 160 mg 용량 범위에서 성인과 비교했을 때 체중에 대한 보정 없이 전반적으로 유사하였다. / 3) 임상시험 정보 / (1) 조현병 / ① 성인 조현병의 DSM-IV 진단기준을 충족하는 성인 환자(평균 연령 만 38.4세, 만 18 ~ 72세 범위)에 대한 5건의 단기(6주), 위약대조 임상시험에서 조현병 치료에 대한 이 약의 유효성이 입증되었다. 활성 대조군(올란자핀 또는 쿠에티아핀 서방제제)은 분석 민감도를 평가하기 위해 2건의 연구에 포함되었다. / 임상시험에서 정신과 징후 및 증상을 평가하기 위해 다음과 같은 여러 도구가 사용되었다. / - Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)은 조현병에서 약물 치료의 효과를 평가하는 데 사용되는 일반 정신병리학의 다중항목 척도이다. PANSS 총점의 범위는 30 ~ 210점이다. / - Brief Psychiatric Rating Scale derived (BPRSd)는 PANSS에서 파생되었으며, PANSS는 조현병의 더 넓은 범위의 양성, 음성 및 기타 증상을 포함하는 반면BPRSd는 주로 조현병의 양성 증상에 초점을 맞춘 다중항목 척도이다. BPRSd는 18개 항목으로 구성되며, 각 항목은 1점(없음)에서 7점(중증)까지 평가된다. BPRSd 점수 범위는 18 ~ 126점이다. / - The Clinical Global Impression Severity scale (CGI-S)은 임상의가 평가하는 척도로 대상자의 현재 질병 상태를 1 ~ 7점으로 측정한다. / 각 도구에 대한 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 종료 시점에서 총점의 변화량이며, 이 약 투여군 및 활성 대조군에서의 총점의 변화량을 위약군과 비교하였다. / 임상시험의 결과는 다음과 같다. / - **임상시험 1**: 두 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일 또는 120 mg/일)이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=145)에서 두 용량의 BPRSd 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다. / **임상시험 2**: 이 약 80 mg/일의 고정 용량이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=180)에서 이 약에 대한 BPRSd 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다. / - **임상시험 3**: 두 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일 또는 120 mg/일) 및 활성대조군 (올란자핀)이 포함된 6주, 위약대조 및 활성대조 임상시험(n=473)에서 이 약 두 용량 및 활성 대조군의 PANSS 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다. / - **임상시험 4**: 세 개의 고정 용량(이 약 40 mg/일, 80 mg/일 또는 120 mg/일)이 포함된 6주, 위약대조 임상시험(n=489)에서 PANSS 총점 및 CGI-S 점수에 대하여 이 약 80 mg/일 용량에서만 평가 시점에 위약 대비 우월하였다. / - **임상시험 5**: 두 개의 고정 용량(이 약 80 mg/일 또는 160 mg/일) 및 활성대조군(쿠에티아핀 서방제제)이 포함된 대한 6주, 위약대조 및 활성대조 임상시험(n=482)에서 이 약 두 용량 및 활성 대조군의 PANSS 총점 및 CGI-S 점수는 평가 시점에 위약 대비 우월하였다. / 따라서 이 약 40, 80, 120 및 160 mg/일 용량에서 유효성이 확립되었다(표 34).

표 34. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 1차 유효성 결과 (BPRSd 또는 PANSS 총점)

임상시험	투여군	1차 유효성 평가방법 : BPRSd		
		평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량(SE)	위약군과의 차이ᵃ (95% CI)
1	루라시돈 투여군(40mg/일)*	54.2 (8.8)	-9.4 (1.6)	-5.6 (-9.8, -1.4)
	루라시돈 투여군(120mg/일)*	52.7 (7.6)	-11.0 (1.6)	-6.7 (-11.0, -2.5)
	위약군	54.7 (8.1)	-3.8 (1.6)	-
2	루라시돈 투여군(80mg/일)*	55.1 (6.0)	-8.9 (1.3)	-4.7 (-8.3, -1.1)
	위약군	56.1 (6.8)	-4.2 (1.4)	-
		1차 유효성 평가방법 : PANSS		
3	루라시돈 투여군(40mg/일)*	96.6 (10.7)	-25.7 (2.0)	-9.7 (-15.3, -4.1)
	루라시돈 투여군(120mg/일)*	97.9 (11.3)	-23.6 (2.1)	-7.5 (-13.4, -1.7)
	올란자핀 투여군(15mg/일)*ᵇ	96.3 (12.2)	-28.7 (1.9)	-12.6 (-18.2, -7.9)
	위약군	95.8 (10.8)	-16.0 (2.1)	-
4	루라시돈 투여군(40mg/일)	96.5 (11.5)	-19.2 (1.7)	-2.1 (-7.0, 2.8)
	루라시돈 투여군(80mg/일)*	96.0 (10.8)	-23.4 (1.8)	-6.4 (-11.3, -1.5)
	루라시돈 투여군(120mg/일)	96.0 (9.7)	-20.5 (1.8)	-3.5 (-8.4, 1.4)
	위약군	96.8 (11.1)	-17.0 (1.8)	-
5	루라시돈 투여군(80mg/일)*	97.7 (9.7)	-22.2 (1.8)	-11.9 (-16.9, -6.9)
	루라시돈 투여군(160mg/일)*	97.5 (11.8)	-26.5 (1.8)	-16.2 (-21.2, -11.2)
	쿠에티아핀 서방제제 투여군(600mg/일)*ᵇ	97.7 (10.2)	-27.8 (1.8)	-17.5 (-22.5, -12.4)
	위약군	96.6 (10.2)	-10.3 (1.8)	-

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons
ᵃ베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량) / ᵇ민감도 분석을 위하여 포함되었다.
*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

연령(만 65세의 환자는 거의 없었다.), 성별 및 인종에 대한 하위 그룹 분석에서 차이가 있는 반응의 명확한 증거는 나타나지 않았다. / ② 청소년(만 13 ~ 17세) / 조현병에 대한 DSM-IV 기준을 충족하는 만 13 ~ 17세 청소년 환자에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=326)에서 이 약의 유효성이 확립되었다. 환자는 두 개의 고정용량(이 약 40 mg/일 또는 80 mg/일) 또는 위약 중 하나에 무작위 배정되었다. /정신과 징후 및 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 PANSS이었다. 2차 평가 도구는 CGI-S를 사용하였다. / 두 개의 용량 투여군의 PANSS 및 CGI-S 점수 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 평균적으로 80 mg/일 용량은 40 mg/일 용량과 비교하여 추가적인 이점을 제공하지 않았다.
임상시험의 1차 유효성 결과는 표 35와 같다.

표 35. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (PANSS 총점)

투여군	1차 유효성 평가방법 : PANSS		
	평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량(SE)	위약군과의 차이ᵃ (95% CI)
루라시돈 투여군(40mg/일)*	94.5 (10.97)	-18.6 (1.59)	-8.0 (-12.4, -3.7)
루라시돈 투여군(80mg/일)*	94.0 (11.12)	-18.3 (1.60)	-7.7 (-12.1, -3.4)
위약군	92.8 (11.08)	-10.5 (1.59)	-

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons
ᵃ베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)
*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

③ 국내 임상시험(가교시험) / 급성 정신병적 증상을 갖는 한국인 성인 조현병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 제3상 임상시험을 수행하였다. 총 210명의 환자가 이 약 160 mg/일 투여군(n=105) 또는 활성 대조약 쿠에티아핀 XR 600 mg/일 투여군(n=105)에 무작위 배정되었다. / 1차 유효성 평가변수인 'PANSS 총점 변화량'에 대하여 이 약은 활성 대조약 대비 비열등성을 입증하였다. 또한 한국인에서 이 약의 효과는 임상시험 5에서 외국인에서 확인된 효과와 유사하였다.

표 36. 성인 조현병 환자 대상 국내 임상시험에서 1차 유효성 평가 결과(PANSS 총점, PP 군)

투여군	1차 유효성 평가방법 : PANSS		
	평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량(SE)	활성 대조군과의 차이ᵃ (95% CI)
루라시돈 투여군 (160mg/일) (n=74)	100.28 (14.74)	-26.42 (2.02)	-0.91 (-6.35, 4.53)
쿠에티아핀 XR 투여군 (600mg/일) (n=71)	100.72 (16.70)	-27.33 (2.01)	

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval
ᵃ베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이 (활성 대조군 변화량 – 루라시돈 투여군 변화량)

(2) 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화 / ① 성인 / 가. 단독요법 / DSM-IV-TR 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 성인 환자(평균 연령 만 41.5세, 만 18 ~ 74세 범위)에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=485)에서 이 약의 단독요법에 대한 유효성이 확립되었다. 환자는 두 개의 가변용량(이 약 20 ~ 60 mg/일 또는 80 ~ 120 mg/일) 또는 위약 중 하나에 무작위 배정되었다. / 동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS)이며, 이 도구는 10개 항목으로 구성된 임상의에 의해 평가되는 총점의 범위가 0(우울 특징 없음)에서 60(최대 점수)까지인 평가 척도이다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 MADRS 점수 변화량이었다. 주요 2차 평가 도구는 시험대상자의 현재 질병 상태를 측정하는 임상의에 의해 평가되는 평가 척도인 Clinical Global Impression-Bipolar -Severity of Illness scale(CGI-BP-S)이었으며, 이 도구는 7점 척도이며 점수가 높을수록 질병의 중증도가 높은 것과 관련이 있다. / 두 개의 용량 투여군의 MADRS 및 CGI-BP-S 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 임상시험의 1차 유효성 결과는 표 35와 같다. 고용량 범위(80 ~ 120 mg/일)은 저용량 범위(20 ~ 60 mg/일)와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 / DSM-IV-TR 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 성인 환자(평균 연령 만 41.7세, 만 18 ~ 72세 범위)에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=340)에서 이 약의 리튬 또는 발프로산 보조요법에 대한 유효성이 확립되었다. 리튬 또는 발프로산 치료 후에도 증상이 지속된 환자에 대하여 이 약 가변용량 20 ~ 120 mg/일 또는 위약에 무작위 배정하였다. / 동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 MADRS이었다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 MADRS 점수 변화량이었다. 주요 2차 평가 도구는 CGI-BP-S이었다. / 이 약의 리튬 또는 발프로산의 보조요법에 대한 MADRS 및 CGI-BP-S 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다(표 37).

표 37. 성인 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화를 가진 환자에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (MADRS Scores)

임상시험	투여군	1차 유효성 평가방법 : MADRS		
		평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량(SE)	위약군과의 차이ᵃ (95% CI)
단독요법 임상시험	루라시돈 투여군(20-60mg/일)*	30.3 (5.0)	-15.4 (0.8)	-4.6 (6.9, -2.3)
	루라시돈 투여군(80-120mg/일)*	30.6 (4.9)	-15.4 (0.8)	-4.6 (-6.9, -2.3)
	위약군	30.5 (5.0)	-10.7 (0.8)	-
보조요법 임상시험	루라시돈 투여군(20-120mg/일)*+ 리튬 또는 발프로산	30.6 (5.3)	-17.1 (0.9)	-3.6 (-6.0, -1.1)
	위약군 + 리튬 또는 발프로산	30.8 (4.8)	-13.5 (0.9)	-

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons
ᵃ베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)
*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

② 소아 환자(만 10 ~ 17세) / DSM-5 진단기준을 충족하는 급속 순환(rapid cycling)이 있거나 없고, 정신병적 증상이 없는 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화를 가진 만 10 ~ 17세 소아 환자에 대한 6주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(n=343)에서 이 약의 유효성이 확립되었다. 환자는 이 약 가변용량 20 ~ 80 mg/일 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험 종료 시점에서 대부분의 환자는(67%) 20 mg/일 또는 40 mg/일 용량을 투여받았다. / 동 임상시험에서 우울 증상을 평가하기 위해 사용된 1차 평가 도구는 Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) 총점이었다. CDRS-R은 임상의에 의해 평가되는 평가 척도로 17개 항목으로 구성되며, 총점 범위는 17점 ~ 113점이다. 1차 평가변수는 베이스라인 대비 6주째 CDRS-R 점수 변화량이었다. 2차 평가변수는 CGI-BP-S depression 점수의 베이스라인 대비 변화량이었다. / 이 약의 CDRS-R 총점 및 CGI-BP-S depression 점수의 감소는 6주차에 위약 대비 우월하였다. 1차 유효성 결과는 표 38과 같다.

표 38. 제1형 양극성 장애와 관련된 우울 삽화를 가진 소아 환자(만 10 ~ 17세)에 대한 임상시험의 1차 유효성 결과 (CDRS-R 총점)

투여군	1차 유효성 평가방법 : CDRS-R		
	평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량(SE)	활성 대조군과의 차이ᵃ (95% CI)
루라시돈 투여군 (20 - 80 mg/일)*	59.2 (8.24)	-21.0 (1.06)	-5.7 (-8.4, -3.0)
위약군	58.6 (8.26)	-15.3 (1.08)	

SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, unadjusted for multiple comparisons
ᵃ베이스라인 대비 최소제곱평균 변화량의 차이(투여군 변화량 - 위약군 변화량)
*위약군 대비 통계학적으로 유의하게 우월한 용량

4) 독성시험 정보 / (1) 발암성 / 이 약 30, 100, 300 또는 650 mg/kg/일 용량을 경구 투여한 암컷 마우스에서 이 약은 악성 유선 종양 및 뇌하수체 선종의 발생률을 증가시켰다. 최저 용량에서 혈장 수치(AUC)는 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람과 대략적으로 동일하게 나타났다. 수컷 마우스에서 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람에서의 AUC의 14배의 AUC를 나타내는 시험 최대 용량까지 종양의 증가는 관찰되지 않았다. / 이 약 12 mg/kg/일 및 36 mg/kg/일 용량을 경구 투여한 암컷 랫드에서 이 약은 유선암의 발생률을 증가시켰다. 최저 용량인 3 mg/kg/일 용량은 최대임상권장용량을 투여받는 사람의 AUC의 0.4배 AUC를 나타내는 무영향 용량이었다. 수컷 랫드에서 최대임상권장용량(160 mg/일)을 투여받는 사람에서의 AUC의 6배의 AUC를 나타내는 시험 최대 용량까지 종양의 증가는 관찰되지 않았다. / 설치류에서 항정신병 약물의 만성 투여 후 유선 및 뇌하수체에서 증식성 및/또는 종양성 변화가 관찰되었으며, 이는 프로락틴 매개성으로 간주된다['5. 일반적 주의 7) 고프로락틴 혈증' 참조]. / (2) 변이원성 / 이 약은 in vitro 및 in vivo test battery에서 실험했을 때 돌연변이나 염색체 이상을 일으키지 않았다. Ames 시험, Chiness hamster lung cell (CHL) 세포 및 in vivo 마우스 골수 소핵 검사에서 이 약을 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량 (160 mg/일)의 61배 용량에 해당하는 용량인 2000 mg/kg까지 투여 시 결과는 모두 음성이었다. / (3) 수태능 장애 / 랫드에서 이 약 1.5, 15 및 150 mg/kg/일을 짝짓기 전 연속 15일, 짝짓기 기간 및 임신 7일차까지 경구 투여하였을 때, 발정 주기의 불규칙성이 관찰되었다. 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량 (160 mg/일)의 0.006배에 해당하는 최저 용량(0.1 mg/kg)에서 수태능에 대한 영향은 없었다. 수태능은 최고 용량에서만 감소하였으며, 약물 투여 중지 14일 후에 가역적이었다. 수태능 감소에 대한 무영향 용량은 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량에 해당하는 용량과 대략적으로 동일하였다. / 수컷 랫드에서 이 약을 체표면적 mg/m² 기준으로 사람 최대임상권장용량의 9배까지 해당하는 용량을 짝짓기 전 연속 64일 및 짝짓기 기간동안 경구투여했을 때 수태능에 대한 영향은 없었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30°C)보관 **【포장단위】** 30정/병, 90정/병

【소분제조자】 부광약품주식회사
경기도 안산시 단원구 능안로 47
기술제휴 Sumitomo Pharma

【제조자】 Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe Factory 1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, Japan

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원 (http://www.drugsafe.or.kr → 의약품이상사례보고)에 알리도록 하십시오.
※ 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보 참조
※ 만일, 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환해 드립니다.

국민 건강을 위해 꾸준히 노력해 온 저희 부광약품은 소비자의 편의를 위해 부광약품이 통화료를 부담하는 소비자 상담실을 운영하고 있습니다. 제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 지금 전화해 주십시오.
♣ 소비자 상담실 : TEL 080 – 933 – 2233 ♣ http://www.bukwang.co.kr

※ 이 첨부문서 작성일자(2023년 11월 23일) 이후 변경된 내용은 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.