

전문의약품

향정신성

데이비고® 필름코팅정 5mg, 10mg(렘보렉산트)

경구용

이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어주십시오.

이 약은 「약류 관리에 관한 법률」에 따라 향정신성의약품으로 관리되는 약입니다. 이 약은 반드시 의사의 지시에 따라 정해진 용법과 용량대로 복용해야 하며, 임의로 복용량을 늘리거나 줄이거나, 복용 횟수를 변경해서는 안 됩니다. 만약 오남용을 경험하거나 약의 효과가 없다고 생각될 경우 반드시 의사와 상담하여 주시길 바랍니다.

[원료약품 및 분량]

5mg 정: 이 약 1정 중,

유효성분: 렘보렉산트(별규) 5mg

동물유래성분: 유당수화물(소,우유)

기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03F42222), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스

10mg 정: 이 약 1정 중,

유효성분: 렘보렉산트(별규) 10mg

동물유래성분: 유당수화물(소,우유)

기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색(03F43101), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

- 5mg 정: 한 면에 LEM, 다른 한 면에는 5가 음각된 연노랑색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
- 10mg 정: 한 면에 LEM, 다른 한 면에는 10이 음각된 주황색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

[효능·효과]

수면 개시 또는 수면 유지가 어려운 성인 불면증 치료

[용법·용량]

성인 : 이 약의 권장 용량은 1일 1회 5mg이며, 취침 직전에 복용한다(기상하고자 하는 시간보다 최소 7시간 전에 복용). 환자의 임상적 반응 및 내약성에 따라 10mg까지 증량할 수 있다.

수면 중 일시적으로 깨어나 업무와 같은 활동을 할 가능성이 있는 환자는 이 약을 복용하면 안 된다.

- 식사와 함께 혹은 식사 직후 복용하는 경우 수면 개시까지의 시간이 지연될 수 있다[사용상의 주의사항 중, 전문가를 위한 정보 참조].

- 간장애 환자 : 중등증 간장애 환자에서 이 약의 최대 권장 용량은 취침 전 1 일 1 회 5mg 이다. 중증 간장애 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 중, 4. 일반적 주의 및 전문가를 위한 정보 참조].

- 이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제/유도제는 병용하지 않도록 한다. 이 약과 약한 CYP3A 저해제와 병용 시 이 약의 최대 권장용량은 취침 전 1 일 1 회 5mg 이다[사용상의 주의사항 중, 5. 상호작용 및 전문가를 위한 정보 참조].

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 기면증 환자
- 2) 이 약의 주성분 또는 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 중추신경 억제제를 병용하는 환자

다른 중추신경 억제제(예: 벤조디아제핀, 오피오이드, 삼환계 항우울제, 알코올)와의 병용 시 중추신경 억제 위험이 증가하여 주간 기능 저하를 일으킬 수 있다. 이 약과 중추신경 억제제를 병용할 경우, 이 약 또는 병용 약물의 용량 조절이 필요할 수 있다. 이 약과 다른 불면증 치료제의 병용 투여는 권장되지 않는다. 이 약과 알코올의 병용 시 상가작용이 나타날 수 있으므로, 환자에게 이 약 복용 중에는 음주하지 않도록 권고한다[5. 상호작용 참조].

- 2) 호흡 기능이 저하된 환자

경증에서 중증의 폐쇄성 수면 무호흡(OSA) 및 중등증에서 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자에서 이 약을 연구하였다. 호흡 기능이 저하된 환자에게 이 약 처방 시 호흡 기능에 미치는 영향을 고려해야 한다[4. 일반적 주의 참조].

- 3) 우울증 환자

불면증 환자 대상 임상시험에서 자살 생각이나 자살 행동 발생률에 대한 설문지 평가 결과, 위약

투여군보다 이 약 투여군에서 높았다(이 약 10mg군 0.3%, 이 약 5mg군 0.4%, 위약군 0.2%).

주로 우울증 환자에게 수면제를 투여한 경우, 우울증 악화와 자살 생각 및 행동(자살 완료 포함)이 보고되었다. 이러한 환자는 자살 경향이 나타날 수 있으므로 보호 조치가 필요할 수 있다. 이러한 환자에서 의도적인 과량 투여가 더 흔하게 발생하므로, 한 번에 가능한 한 최소 투여량을 처방한다.

환자, 가족 및 간병인은 자살 생각과 행동을 포함한 우울증 악화 징후에 대해 주의를 기울여야 한다. 새로운 행동 징후나 우려되는 증상이 나타날 경우, 신중하고 즉각적인 평가가 필요하다.

다른 수면진정제들과 마찬가지로, 우울 증상이 있는 환자들에게 사용 시에는 주의해야 한다. 기존에 잠재해 있던 우울증이 이 약을 투여하는 중에 나타날 수 있다. 불면증은 우울증의 한 증상일 수 있으므로, 불면증이 지속될 경우 환자의 질환에 대해 다시 진단해야 한다.

4) 다른 동반 질환으로 인한 수면 장애가 의심되는 환자

수면 장애는 의학적 및/또는 정신과적 질환의 표면적 증상일 수 있으므로, 환자를 신중한 평가 후에만 불면증 치료를 시작한다. 7~10일간의 치료 후에도 불면증이 완화되지 않으면, 주요 정신과적 및/또는 의학적 질환이 존재할 가능성에 대해 평가해야 한다. 불면증의 악화 또는 새로운 인지적 또는 행동적 이상 증상의 발현은 발견되지 않았던 정신과적 또는 의학적 기저질환에 의해 나타날 수 있으며, 이 약과 같은 수면 촉진 약물 치료 과정에서 나타날 수 있다.

3. 이상 반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

성인(18세~88세) 불면증 환자(1418명) 대상 두 건의 대조 임상시험(시험 1: E2006-G000-303 및 시험 2: E2006-G000-304)에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 시험 1에서 처음 6개월(위약 대조)은 이 약 5mg 또는 10mg을 매일 밤 한 번씩 투여하였고, 이후 6개월(평행군 연장 기간)은 처음부터 이 약을 투여한 환자는 같은 용량을 계속 복용하였고, 위약을 투여한 환자는 이 약 5mg 또는 10mg으로 다시 무작위 배정하여 매일 밤 한 번씩 복용하였다. 시험 1에서 434명의 환자가 1년 동안 이 약으로 치료받았다. 시험 2는 이 약 5mg 또는 10mg을 매일 밤 한 번씩 투여한 30일간의 위약 및 활성 대조 임상시험이었다.

(1) 치료 중단을 초래한 이상반응

시험 1(첫 30일)과 시험 2에서 이상반응으로 인한 치료 중단 빈도는 이 약 10mg 또는 5mg 투여군에서 각각 2.6%와 1.4%였고, 위약군에서는 1.5%였다. 이 약 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 졸림(10mg군 1.0%, 5mg군 0.7%, 위약군 0.4%)과 악몽(10mg군 0.3%, 5mg군 0.3%, 위약군 0%)이었다.

시험 1에서 6개월간의 위약 대조 기간 동안 이상반응으로 인한 치료 중단 빈도는 이 약 10mg군에서 8.3%, 5mg군에서 4.1%였으며, 위약군에서는 3.8%였다. 이 약의 중단을 초래한 가장 흔

한 이유이며 치료군 내에서 두 명 이상의 환자에게 발생한 이상반응은 졸림(10mg군 2.9%, 5mg군 1.0%, 위약군 0.6%), 악몽(10mg군 1.3%, 5mg군 0.3%, 위약군 0%), 그리고 두근거림(10mg군 0.6%, 5mg군 0%, 위약군 0%)이었다.

(2) 흔하게 나타난 이상반응

시험 1(첫 30일)과 시험 2에서 가장 흔한 이상반응(즉, 이 약을 투여 받은 환자의 5% 이상에서 보고되었으며 위약군 대비 두 배 이상의 발생률을 보이는 이상반응)은 졸림이었다(10mg군 10%, 5mg군 7%, 위약군 1%).

표1은 시험 1(6개월 대조 시험)과 시험 2(1개월 대조시험)의 첫 30일 동안의 통합 데이터를 기반으로, 이 약을 투여한 환자에서 발생률이 1% 이상이고 위약군 대비 발생률이 높은 이상사례를 나타낸다.

표 1: 시험 1 및 시험 2의 첫 30일 동안 이 약을 투여한 환자 중 1% 이상에서 보고되고 위약군 대비 높은 빈도로 나타난 이상사례

TEAE(Treatment-Emergent Adverse Events)	위약 n=528 (%)	이 약	
		5mg n=580 (%)	10mg n=582 (%)
위장관 장애			
구역	1 (0.2)	8 (1.4)	4 (0.7)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
피로	0	12 (2.1)	9 (1.5)
감염 및 기생충 감염			
비인두염	5 (0.9)	16 (2.8)	10 (1.7)
상기도 감염	5 (0.9)	7 (1.2)	4 (0.7)
요로 감염	6 (1.1)	4 (0.7)	12 (2.1)
근골격 및 결합 조직 장애			
등허리 통증	3 (0.6)	4 (0.7)	6 (1.0)
신경계 장애			
두통	21 (4.0)	35 (6.0)	27 (4.6)
졸림	7 (1.3)	29 (5.0)	49 (8.4)
정신 장애			
이상한 꿈	4 (0.8)	2 (0.3)	6 (1.0)

표 1: 시험 1 및 시험 2의 첫 30일 동안 이 약을 투여한 환자 중 1% 이상에서 보고되고 위약군 대비 높은 빈도로 나타난 이상사례

TEAE(Treatment-Emergent Adverse Events)	위약 n=528 (%)	이 약	
		5mg n=580 (%)	10mg n=582 (%)
약물	2 (0.4)	3 (0.5)	6 (1.0)

(3) 임상시험(시험 1 및 시험 2) 중 보고된 다른 이상반응

- 수면 마비 : 이 약 10mg 및 5mg 투여군 중 각각 1.6% 및 1.3% 보고되었으며, 위약군에서는 보고 사례가 없었다.
- 입면 시 환각 : 이 약 10mg 및 5mg 투여군 중 각각 0.7% 및 0.1% 보고되었으며, 위약군에서는 보고된 사례가 없었다[4. 일반적 주의 참조].
- 복합 수면 행동 : 이 약 10mg 투여군에서 두 건 보고되었다[4. 일반적 주의 참조].

시험 1 및 시험 2의 첫 30일 동안 이 약을 투여한 환자에서 흔하지 않게(>0.1% 이고 <1%) 나타났으나 위약군 대비 높은 빈도로 보고된 이상사례는 다음과 같다. 이들 이상사례와 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다.

- 심장 장애 : 부정맥, 두근거림, 심실 기외수축
- 귀 및 미로 장애 : 이명, 현훈
- 위장관 장애 : 설사, 입 건조, 구토
- 전신 장애 및 투여 부위 병태 : 불편감, 이상한 느낌, 초조한 느낌, 숙취, 말초 부종, 나태, 갈증
- 감염 및 기생충 감염 : 결막염, 인두염, 농뇨
- 검사 : 혈액 칼륨 증가, 혈액 중성지방 증가, 심전도 T파 역전, 심박수 증가
- 대사 및 영양 장애 : 식욕 증가
- 근골격 및 결합 조직 장애 : 근육 쇠약, 골관절염
- 신경계 장애 : 평형 장애, 체위성 어지러움, 조음 장애, 미각 이상, 머리 불편, 기면, 수면 불량, 진정, 실신
- 정신 장애 : 불안, 자기환시, 혼돈 상태, 우울한 기분, 감정 장애, 폭발 머리 증후군, 환측, 사견수면, 급속 안구 운동 수면 이상
- 신장 및 배뇨 장애 : 절박뇨
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 : 기침, 과호흡, 목 가다듬기

- 피부 및 피하조직 장애 : 다한증
- 혈관 장애 : 저혈압

2) 한국인 성인 불면증 환자를 대상으로 수행한 임상시험(시험 3, E2006-J082-204)에서 나타난 이상사례 종류 및 발생빈도는 시험 1 및 시험 2와 유사하였다(표 1 참조).

4. 일반적 주의

1) 불면증 진단은 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(DSM-5) 기준에 따라 이루어져야 하며, 이 약은 불면증 진단과 치료에 경험이 있는 의사의 처방에 따라 사용해야 한다. 안전한 사용을 위해 이 약은 최단기간 동안 투여해야 하며, 지속적 투여 여부에 대해 주기적으로 평가해야 한다.

2) 이 약은 중추신경억제제로, 처방에 따라 사용해도 주간 각성을 저해할 수 있다. 일부 환자에서는 이 약을 중단한 후에도 중추신경억제 효과가 최대 며칠간 지속될 수 있다. 처방의는 환자에게 이 약 복용 다음날 졸림이 발생할 수 있음에 대해 충분히 설명해야 한다.

3) 운전에 대한 영향 : 이 약 10mg을 복용한 일부 임상시험 대상자들의 운전 능력이 저하되었다. 이 약을 복용하는 환자들은 다음 날 아침 운전 능력 저하의 가능성에 대해 주의해야 한다[전문가를 위한 정보 참조].

이 약을 복용한 후 충분한 수면(최소 7시간)을 취하지 않거나 권장량보다 높은 용량을 복용하는 경우 주간 기능 저하의 위험이 증가한다. 이러한 상황에서 이 약을 복용할 경우, 환자들은 운전 및 완전한 정신 집중이 필요한 다른 활동을 피하도록 주의한다[용법·용량 참조].

4) 이 약은 졸림증(drowsiness)을 유발할 수 있으므로 특히 고령 환자의 경우 낙상 위험이 높다.

5) 수면-각성 전환 중 몇 분 동안 움직이거나 말할 수 없는 수면마비와, 생생하고 불안한 지각을 포함한 입면/각성 환각이 이 약을 복용할 때 발생할 수 있다. 의사는 이 약을 처방할 때 환자에게 이러한 사건들에 대해 설명해야 한다. 경미한 허탈 발작과 유사한 증상이 이 약을 복용할 때 발생할 수 있다. 이러한 증상에는 몇 초에서 몇 분까지 지속되는 다리의 힘빠짐이 있으며, 밤이나 낮에 발생할 수 있고, 특정 유발 사건(예: 웃음이나 놀람)과는 관련이 없을 수 있다.

6) 복합 수면 행동(Complex sleep behaviours)

수면 보행, 수면 운전, 그리고 완전히 깨지 않은 상태에서의 다른 행동(예: 음식 준비 및 섭취, 전화 통화, 성행위)을 포함한 복합 수면 행동이 이 약과 같은 수면제 복용 시 보고되었다. 이러한 행동은 수면제 복용 경험이 있는 환자는 물론 수면제 복용 경험이 없는 환자에게도 나타날 수 있다. 환자들은 이 사건을 대체로 기억하지 못한다. 복합 수면 행동은 이 약의 첫 복용 혹은 재복용 후에 발생할 수 있으며, 알코올 및 다른 중추신경 억제제의 병용 여부와 관계없이 발생할 수 있다[5. 상호작용 참조].

수면 보행 경험이 있거나 없는 환자 모두에서 복합 수면 관련 행동이 보고되었으나 일부 취약한 환자는 이 약 치료 중에 복합 행동을 경험할 위험이 증가할 수 있다. 수면에 영향을 미치고 잤은

각성을 유발하는 것으로 알려진 다른 장애(예: 수면 무호흡, 주기성 사지 운동 장애, 하지 불안 증후군)가 있는 환자도 복합 수면 관련 행동의 위험이 증가할 수 있다.

복합 수면 행동을 경험할 경우 이 약의 복용을 즉시 중단한다.

7) 특수 집단

(1) 간장애 환자

이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았다. 이 집단에서의 사용은 권장되지 않는다[용법·용량, 전문가를 위한 정보 참조].

중등증의 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 노출량(AUC 및 C_{max})과 소실 반감기가 증가했다. 중등증 간 장애를 가진 환자에게 용량 조절이 권장된다[용법·용량, 전문가를 위한 정보 참조].

경증 간장애(Child-Pugh A) 환자에서 이 약의 노출량(AUC)이 증가했지만 소실 반감기는 변하지 않았다. 경증 간장애 환자는 졸림 증가 위험이 높을 수 있다[전문가를 위한 정보 참조].

(2) 신장애 환자

중증 신장애(요중 크레아티닌 청소율 ≤ 30 mL/min/1.73m²) 환자에서 이 약의 노출량(AUC)이 1.5 배 증가했다. 중증 신장애 환자는 졸림 증가 위험이 높을 수 있다. C_{max} 에는 유의미한 영향을 끼치지 않았다. 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다[전문가를 위한 정보 참조].

(3) 호흡 기능이 저하된 환자

① 폐쇄성 수면 무호흡 (OSA)

이 약의 호흡 억제 효과는 37명의 경증 OSA(수면 1시간 당 무호흡-저호흡 지수 15회 미만) 환자를 대상으로 한 무작위, 위약 대조, 2기, 교차 시험에서 이 약 10mg을 8일 연속으로 투여한 후 평가하였다. 이 약 10mg을 하루 한번 복용했을 때, 8일째 무호흡-저호흡 지수의 평균 차이(이 약-위약)는 -0.06(95% CI: -1.95에서 1.83)이었다. 이 약은 위약과 비교하여 무호흡 발생 빈도가 증가하거나 평균 말초 모세혈관 산소 포화도가 감소하지 않았다.

또한, 33명의 중등증에서 중증 OSA (수면 1시간 당 무호흡-저호흡 지수 15회 이상) 환자를 대상으로 한 무작위, 위약 대조, 2기, 교차 시험에서 이 약 10mg을 8일 연속으로 투여한 후 해당 효과를 평가하였다. 이 약 10mg을 하루 한번 복용했을 때, 8일째 무호흡-저호흡 지수의 평균 차이(이 약-위약)는 -0.80(95% CI: -4.88에서 3.29)이었다. 전반적으로 이 약 투여로 무호흡 발생 빈도가 증가하거나 평균 말초 모세혈관 산소 포화도가 감소하지 않았다.

짧은 시험 기간 등의 시험이 갖는 한계로 인해, 장기 치료를 포함한 OSA 환자에서는 이 약의 임상적으로 유의미한 호흡기계 영향 가능성을 배제할 수 없다[2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].

② 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)

30명의 중등증에서 중증 COPD (1초 강제 호기량(FEV1)/강제 폐활량(FVC) 비율 $\leq 70\%$ 이고 FEV1이 정상 예측치의 $30\% \leq \text{FEV1} < 80\%$) 환자를 대상으로 하는 무작위, 위약 대조, 2기 교차 시험에서 이 약 10mg을 8일 연속으로 투여한 후 이 약의 호흡 억제 효과를 평가하였다. 하루 한번 10mg 복용 후, 8일째 수면 중 평균 말초 모세혈관 산소 포화도 평균 차이(이 약-위약)는 0.47(95% CI: 0.07에서 0.87)이었다.

이 약은 FEV1이 정상 예측치의 30% 미만인 COPD 환자에서는 연구되지 않았다.

호흡 기능이 저하된 환자에서는 이 약의 임상적으로 유의미한 호흡기계 영향 가능성을 배제할 수 없다[2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].

5. 상호작용

이 약과 아래 표 2에 나열된 약물을 함께 투여 시 주의해서 사용해야 한다.

표 2: 이 약과 임상적으로 중요한 약물 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향	
① 강력한, 중등도의, 약한 CYP3A 저해제	
임상적 영향:	강력한, 중등도, 또는 약한 CYP3A 저해제와의 병용은 이 약의 AUC와 $C_{\max}$ 를 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 이 약의 이상반응 위험이 증가할 수 있다[전문가를 위한 정보 참조].
	강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제와 이 약 병용은 피한다[용법·용량 참조]. 약한 CYP3A 저해제와 병용 시 이 약의 최대 권장 용량은 5mg 이다[용법·용량 참조].
예시:	강력한 CYP3A 저해제: 이트라코나졸, 클래리트로마이신 중등도 CYP3A 저해제: 플루코나졸, 베라파밀 약한 CYP3A 저해제: 클로르록사존, 라니티딘
② 강력한 및 중등도의 CYP3A 유도제	
임상적 영향:	강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와의 병용은 이 약의 노출을 감소시킬 수 있으며, 이로 인해 이 약의 효능이 감소할 수 있다[전문가를 위한 정보 참조].
	강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용을 피한다[용법·용량 참조].

예시:	강력한 CYP3A 유도제: 리팜핀, 카르바마제핀, 세인트존스워트 중등도 CYP3A 유도제: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐
③ 알코올	
임상적 영향:	알코올과 동시 복용 시 이 약의 C_{max} 와 AUC를 증가시킨다. 이 약과 알코올을 함께 투여할 경우, 이 약의 t_{max} (투여 후 2시간) 시점에서 알코올 단독 사용에 비해 자세 안정성과 기억력에 미치는 부정적인 영향이 수치적으로 더 크게 나타났다[전문가를 위한 정보 참조].
	이 약과 함께 알코올 섭취는 피한다[2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조].
2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향	
CYP2B6 기질	
임상적 영향:	이 약과의 병용은 CYP2B6 기질 약물의 AUC 를 감소시킬 수 있으며, 이로 인해 병용하는 약물의 효능이 감소할 수 있다[전문가를 위한 정보 참조].
	이 약과 CYP2B6 기질 약물을 병용하는 환자는 적절한 임상 반응을 모니터링한다. 필요에 따라 CYP2B6 기질 약물의 용량 증가를 고려할 수 있다.
예시:	부프로피온, 메타돈

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료가 없다. 이 약은 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게 예상되는 치료상의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용한다.

임신한 랫드와 토끼에게 기관 형성기 동안 렘보렉산트를 경구 투여한 동물 생식 연구에서 AUC 기준으로 사람 최대 권장용량(MRHD) 보다 높은 배수에서만 독성이 관찰되었다. 랫드와 토끼에서 최대무독성용량(NOEL)은 각각 AUC 기준 MRHD의 약 > 100배 및 23배였다. 마찬가지로, 임신 및 수유 중인 랫드에게 렘보렉산트를 경구 투여한 결과, AUC 기준 MRHD 대비 높은 배수에서만 독성이 관찰되었다. NOEL은 AUC 기준 MRHD의 93배였다.

2) 수유부

이 약 10mg을 단회투여한 8명의 모유 수유 여성 시험자료에 따르면, 이 약은 모유로 전달된다. 유아의 평균 일일 경구 용량은 체중 6kg 기준으로 0.0029mg/kg/day이었으며, 유아 상대적용량(relative infant dose)은 모체 복용량의 2% 미만이었다. 이 약이 모유를 통해 수유 중인 유아에게

미치는 영향이나 모유 생산에 미치는 영향 자료는 없다. 모유를 통해 이 약에 노출된 유아는 과도하게 진정되었는지 모니터링해야 한다. 모유 수유가 유아의 발달 및 건강상 미치는 이점은 수유부에게 이 약의 임상적 필요성과 함께 이 약 또는 수유부의 기저 상태가 수유 중인 유아에게 미칠 수 있는 잠재적인 부작용도 고려해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

제3상 대조 임상시험(1418명)에서 65세 이상은 491명, 75세 이상은 87명이었다. 전반적으로, 65세 미만 환자와 65세 이상 환자 간 유효성 결과는 유사했다.

시험 1(초기 30일)과 시험 2를 통합 분석한 결과, 이 약 10mg을 투여한 65세 이상에서 졸림 발생률이 9.8%로, 65세 미만의 7.7%보다 높았다. 이 약 5mg 투여군에서 졸림 발생률은 65세 이상에서 4.9%, 65세 미만에서 5.1%로 유사했다. 위약 투여군에서 졸림 발생률은 연령과 관계없이 2% 이하였다[전문가를 위한 정보 참조]. 이 약 투여로 졸림과 졸림증(drowsiness)이 증가할 수 있다. 특히 노인 환자의 경우 낙상 위험이 높을 수 있으므로, 65세 이상 환자에게 5mg 보다 높은 용량을 사용할 때는 주의가 필요하다.

9. 과량 투여 시 처치

이 약의 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다. 임상약리 시험에서, 건강한 성인에게 최대 75mg(최대 권장 용량의 7.5배)까지 이 약을 반복 투여하였을 때 졸림 빈도가 용량 의존적으로 증가하였다.

이 약 과량 투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여가 발생한 경우, 과량 투여 관리에 대한 일반적인 표준 의료 처치를 실시한다.

이 약의 과량 투여 치료에서 투석의 효과는 확인되지 않았으나, 이 약은 단백 결합률이 높으므로, 혈액 투석이 이 약의 제거에 기여할 것으로 예상되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
- 2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않아야 한다.
- 3) 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

11. 오남용 및 의존성

1) 약물 오남용

'남용(abuse)'이란 사용자의 정신적 또는 신체적 갈망으로 인해 의도적으로 치료 목적이 아닌 용도로 약물을 사용하는 것을 의미한다.

해외에서 실시된 남용 가능성 시험에서, 이 약 10mg, 20mg(최대권장용량의 2배), 30mg(최대권장용량의 3배)에서 졸피뎀(30mg)투여군과는 남용 가능성이 통계적으로 유사하게 나타났으며, 위약군보다 남용 가능성이 통계적으로 유의하게 더 큰 것으로 나타났다. 알코올이나 다른 약물 남용 또는 중독 이력이 있는 경우 이 약에 대한 남용 및 중독 위험이 증가할 수 있으므로, 주의 깊게 관찰한다.

2) 의존성

'신체적 의존성(physical dependence)'이란 반복적인 약물 사용에 신체가 적응한 결과로, 이로 인해 약물을 갑자기 중단하거나 상당한 용량을 감소하는 경우 금단 증상이 나타나는 것을 의미한다.

비임상 및 임상시험에서 신체적 의존성을 평가한 결과, 이 약의 만성 투여는 약물 중단 시 금단 징후 또는 증상을 일으키지 않았다.

<전문가를 위한 정보>

1) 약리작용

(1) 작용 기전

렘보렉산트의 불면증 치료 작용기전은 오렉신 수용체에 대한 길항작용을 통해 이루어지는 것으로 추정된다. 오렉신 신경펩타이드 신호 전달 시스템은 각성 상태에 관여한다. 각성 촉진 신경펩타이드인 오렉신 A 와 오렉신 B 가 수용체 OX1R 및 OX2R 에 결합하는 것을 차단함으로써 각성 충동(wake drive)을 억제하는 것으로 나타났다.

(2) 약력학적 정보

렘보렉산트는 오렉신 수용체 OX1R 및 OX2R 에 결합하며, 경쟁적 길항제로 작용한다(IC₅₀ 값은 각각 6.1nM 및 2.6nM). 렘보렉산트의 주요 대사산물인 M10 은 모약물과 유사한 친화도로 오렉신 수용체 OX1R 및 OX2R 에 결합한다(IC₅₀ 값은 각각 4.2nM 및 2.9nM).

① 심장 전기생리학

건강한 시험대상자를 대상으로 한 두 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다회 용량증량시험에서 얻은 데이터를 활용하여 농도-QTcF 분석한 결과, 렘보렉산트는 최대 권장 용량의 5 배에 해당하는 용량에서도 QTcF 간격을 임상적으로 유의한 수준으로 연장하지 않았다.

② 약물 상호작용

렘보렉산트를 알코올과 함께 투여한 경우, 알코올 단독 투여에 비해 약 2 시간 후 자세 안정성 및 기억력에 미치는 부정적 영향이 수치적으로 더 컸다[5. 상호작용 참조].

2) 약동학적 정보

렘보렉산트를 2.5mg 에서 75mg 단회 투여 후, 기하평균 C_{max} 와 AUC_{0-24h} 증가는 용량 비례보다 약간 적게 증가하였다. 정상상태에서의 렘보렉산트의 축적 정도는 이 용량 범위에서 1.5~3 배로 나타났다.

(1) 흡수

렘보렉산트의 최고혈중농도 도달시간(t_{max})은 약 1-3시간이다.

① 식이 영향

고지방 및 고칼로리 식사(단백질, 탄수화물, 지방을 각각 약 150, 250, 500~600 칼로리 정도 포함)와 함께 복용시, 렘보렉산트의 최고혈중 농도(C_{max})는 23% 감소하고, 총 AUC_{0-inf} 는 18% 증가하며, 최고혈중농도 도달시간 (t_{max})은 2시간 지연되었다.

(2) 분포

렘보렉산트의 분포용적은 1,970L이다. 렘보렉산트의 혈장 단백질 결합률은 시험관 내에서 약 88%이며, 임상시험 검체에서는 약 94%이다. 렘보렉산트의 혈액 대 혈장 농도 비율은 0.65이다.

(3) 대사

렘보렉산트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 부수적으로 CYP3A5에 의해 대사된다. 주요 순환 대사산물은 M10이다.

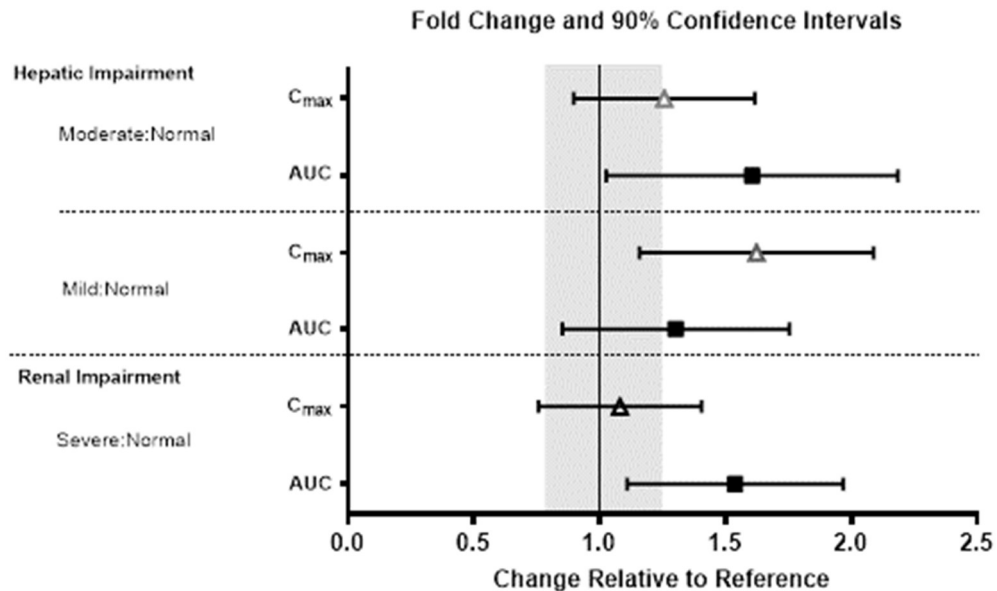
(4) 배설

경구 투여 후, 투여 용량의 57.4%가 대변으로 배출되었고, 29.1%가 소변으로 배출되었다(미변화 체로 배출은 1% 미만). 렘보렉산트 5mg과 10mg의 유효반감기는 각각 17시간과 19시간이다.

(5) 특정 집단에서의 약동학적 정보

연령, 성별, 인종/민족, 또는 체질량지수에 따른 임상적으로 유의한 렘보렉산트의 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 간장애 및 신장애 환자에서 렘보렉산트 노출은 그림1과 같다.

그림 1. 간 및 신기능 장애가 렘보렉산트의 약동학에 미치는 영향



(6) 약물 상호작용 연구

다른 약물이 렘보렉산트의 노출에 미치는 영향은 그림 2 와 같다. 렘보렉산트가 다른 약물의 노출에 미치는 영향은 그림 3 에 요약되어 있다. 렘보렉산트와 강력한 CYP3A 유도제, 강력한 CYP3A 저해제, 중등도의 CYP3A 저해제, 그리고 CYP2B6 기질 간의 약물 상호작용은 임상적으로 중요하다[용법·용량, 5. 상호작용 참조].

생리학 기반 약물 동태(PBPK) 모델링에 따르면, 약한 CYP3A 저해제와의 병용은 렘보렉산트의 노출을 2 배 미만으로 증가시킬 것으로 예측되며[용법·용량, 5. 상호작용 참조], 렘보렉산트는 CYP2C8, CYP2C9, 또는 CYP2C19 기질의 약동학에 미미한 영향을 미칠 것으로 예상된다.

그림 2. 병용 약물이 렘보렉산트 10mg 의 약물 동태에 미치는 영향

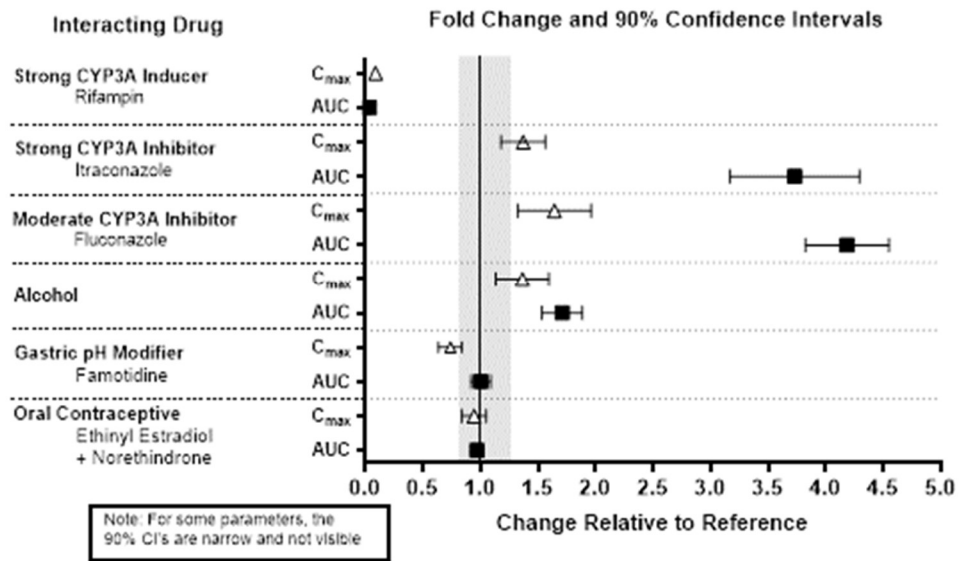
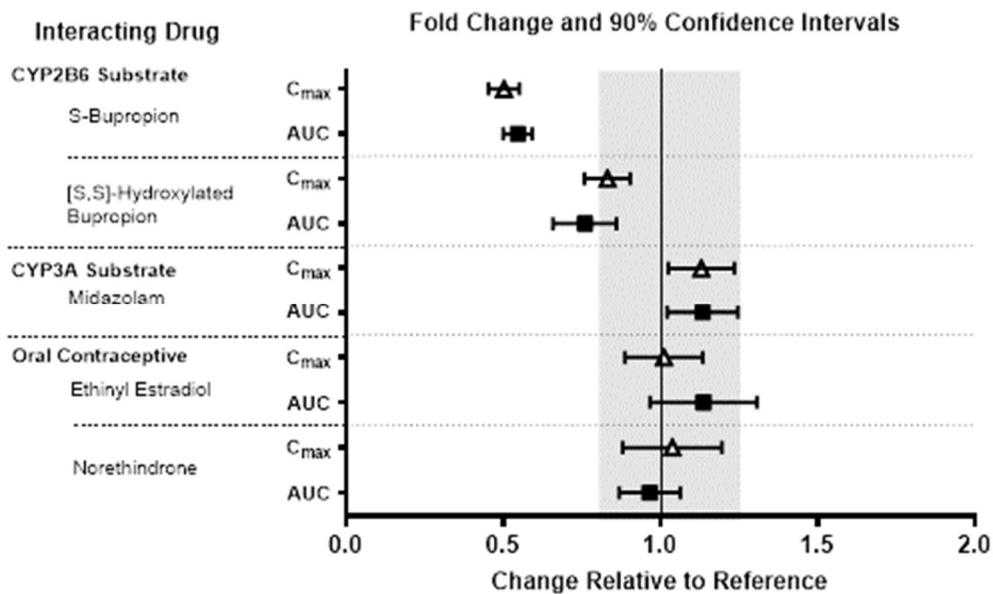


그림 3. 렘보렉산트 10mg 이 병용 약물의 약물 동태에 미치는 영향



① 생체외 시험

시험관 내 대사 연구 결과, 렘보렉산트와 M10은 CYP3A 유도 및 CYP3A를 약하게 저해할 가능성이 있으며, CYP2B6을 유도할 가능성이 있는 것으로 나타났다. 렘보렉산트와 M10은 다른 CYP 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1)나 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K)를 억제하지 않는다. 렘보렉산트와 M10은 임상적으로 의미있는 농도에서 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP2C19를 유도하지 않는다. 렘보렉산트는 P-gp의 잠재적인 약한 기질이지만, M10은 P-gp의 기질이다. 렘보렉산트와 M10은 BCRP, OATP1B1, 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

3) 임상 시험 정보

(1) 대조 임상시험

이 약의 유효성은 수면 개시 또는 수면 유지가 어려운 성인 불면증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다(시험 1: E2006-G000-303, 시험 2: E2006-G000-304, 시험 3: E2006-J082-204).

시험 1은 DSM-5 진단 기준에 따른 18세 이상의 성인 불면증 환자를 대상으로 한 6개월간의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 시험이었다. 위약(n=325), 이 약 5mg(n=323), 또는 이 약 10mg(n=323) 투여군 중 하나에 무작위 배정되었다. 1차 유효성 평가변수는 치료 시작 전 기저치(baseline)로부터 6개월 후 치료 종료 시점의 로그 변환된 환자보고(주관적) 수면 잠복기(sSOL)의 평균 변화였다. 환자보고(주관적) 수면 잠복기(sSOL)는 환자가 수면을 시도한 시점부터 수면 개시까지의 추산된 시간(분)으로 정의한다. 수면 유지 관련 2차 유효성 평가 변수는 주관적 수면 효율(sSEF)과 주관적 입면 후 각성 시간(sWASO)의 치료 시작 전 기저치부터 치료 종료 시점(6개월)까지의 변화였다. 주관적 수면 효율(sSEF)은 침대에 있는 시간 당 실제 수면 시간의 비율로 정의하며, 주관적 입면 후 각성 시간(sWASO) 수면 시작부터 깨어날 때까지의 각성 시간(분)이다. 1차 유효성 평가변수와 사전에 정의한 2차 유효성 평가변수는 수면 일지를 통해 측정하였다.

시험 1에서 환자들의 인구통계학적 특성은 치료군 간 유사했다. 환자들의 중간 연령은 55세(18세부터 88세)였으며, 68%가 여성, 72%가 백인, 8%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 17%가 일본인, 3.5%가 기타 인종이었다. 고령자(≥ 65 세)는 28%였다.

연령, 인종, 성별에 따른 하위 분석 결과, 이 약에 대한 반응 차이는 보이지 않았다. 시험 1에서 이 약 5mg 및 10mg은 위약 대비 1차 유효성 평가변수인 주관적 수면 잠복기(sSOL)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 3). 이 약 5mg 및 10mg은 주관적 수면 효율(sSEF) 및 주관적 입면 후 각성 시간(sWASO)에서도 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

표 3: 불면증 환자에서 기저치 대비 6개월 동안의 수면 개시 및 수면 유지 변화에 대한 1차 및 2차 유효성 결과(시험 1)

평가변수	치료군	환자수 ITT	베이스라인 평균 ^a (SD)	6개월 LS 평균 ^a (SE)	치료 효과 (95% CI)
수면 개시 sSOL (분)	이 약 5mg*	316	43.0 (31.5)	20.0 (1.1)	0.7 (0.6, 0.8)
	이 약 10mg*	315	45.0 (33.4)	19.2 (1.1)	0.7 (0.6, 0.8)
	위약	318	45.0 (31.8)	27.3 (1.4)	(위약 대비 비율) ^b
수면 유지	이 약 5mg*	316	63.1 (18.2)	75.9 (0.9)	4.5 (2.2, 6.9)

sSEF (%)	이 약 10mg*	315	62.0 (17.2)	75.9 (0.9)	4.7 (2.4, 7.0)
	위약	318	61.3 (17.8)	71.4 (0.8)	(%) ^c
수면 유지 sWASO (분)	이 약 5mg*	316	132.8 (82.5)	87.9 (3.7)	-17.5 (-27.3, -7.6)
	이 약 10mg*	315	136.8 (87.4)	92.7 (3.7)	-12.7 (-22.4, -3.0)
	위약	318	132.5 (80.2)	105.3 (3.6)	(분) ^c

ITT (intention to treat); sSOL (subjective sleep onset latency, 주관적 수면 개시 잠복기); SD (standard deviation, 표준편차); LS (least squares, 최소 제곱); SE (standard error, 표준오차); CI (unadjusted confidence interval, 보정되지 않은 신뢰구간); sSEF (subjective sleep efficiency, 주관적 수면효율); sWASO (subjective wake after sleep onset, 주관적 입면 후 각성 시간)

^a 수면 개시 sSOL 평가변수에 대해, 평균값은 기하평균을 의미한다. 기하평균의 표준편차(SD)는 $GM \times SD$ (로그 변환된 sSOL)로 계산된다. 최소제곱 기하 평균의 표준오차(SE)는 표준편차 계산 방식과 동일하게 계산된다.

^b 수면 개시 sSOL 평가변수에 대해, 치료 효과는 이 약과 위약을 비교하여[6개월 sSOL / 베이스라인 sSOL]의 비율을 의미하며, 비율이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다.

^c 치료 효과는 이 약과 위약 간의 치료 차이를 의미하며, 주관적 수면 효율(sSEF)의 값이 클수록, 주관적 입면 후 각성 시간(sWASO)의 값이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다.

* 다중성 보정을 한 후 위약 대비 통계적으로 유의하게 우월한($p < 0.05$) 용량.

시험 2는 DSM-5 진단 기준에 따른 55세 이상 여성 및 65세 이상 남성 불면증 환자를 대상으로 한 1개월간의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 및 활성 대조, 다기관, 평행군 임상시험이었다. 위약($n=208$), 이 약 5mg($n=266$) 또는 10mg($n=269$) 투여군 중 하나에 무작위 배정되었다.

1차 유효성 평가변수는 치료 시작 전 기저치로부터 치료 종료 시점(29/30일)까지의 수면다원검사(PSG)를 통해 하룻밤 동안 측정된 지속 수면 잠복기(LPS)의 평균 변화였다. 지속 수면 잠복기(LPS)는 조명이 꺼진 시점부터 첫 10분간의 연속 수면까지의 시간(분)이었다. 시험 2에서 2차 유효성 평가변수는 수면다원검사(PSG)로 측정된 수면 효율(SEF) 및 입면 후 각성 시간(WASO)의 치료 시작 전 기저치로부터 치료 종료 시점(29/30일)까지의 평균 변화였다.

시험 2에서 인구통계학적 특성은 치료군 간 유사했다. 환자들의 중간 연령은 63세(55세에서 88세)였으며, 86%가 여성, 72%가 백인, 25%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 2%가 기타 인종이었다. 고령자(≥ 65 세)는 45%였다.

시험 2에서 이 약 5mg 및 10mg은 위약 대비 1차 유효성 평가변수인 지속 수면 잠복기(LPS)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 4). 이 약 5mg 및 10mg은 위약 대비 수면 효율(SEF) 및 입면 후 각성 시간(WASO)에서도 통계적으로 유의미한 개선을 보였다.

표 4: 불면증 환자에서 기저치 대비 1개월 동안의 수면 개시 및 수면 유지 변화에 대한 1차 및 2차 유효성 결과(시험 2)

평가 변수	치료군	환자수 ITT	베이스라인 평 균 ^a (SD)	Day 29/30 LS 평균 ^a (SE)	치료 효과 (95% CI)
수면 개시 LPS (분)	이 약 5mg [*]	266	33.0 (27.2)	15.5 (0.8)	0.8 (0.7, 0.9)
	이 약 10mg [*]	269	33.3 (27.2)	14.5 (0.7)	0.7 (0.6, 0.8)
	위약	208	33.6 (25.9)	20.0 (1.1)	(위약 대비 비율) ^b
수면 유지 SEF (%)	이 약 5mg [*]	266	68.4 (11.3)	80.7 (0.5)	7.1 (5.6, 8.5)
	이 약 10mg [*]	269	67.8 (10.8)	82.7 (0.5)	8.0 (6.6, 9.5)
	위약	208	68.9 (9.6)	74.6 (0.6)	(%) ^c
수면 유지 WASO (분)	이 약 5mg [*]	266	113.4 (39.0)	68.3 (2.2)	-24.0 (-30.0, -18.0)
	이 약 10mg [*]	269	114.8 (40.0)	66.9 (2.2)	-25.3 (-31.4, -19.3)
	위약	208	111.7 (37.2)	92.2 (2.5)	(분) ^c
ITT (intention to treat); LPS (latency to persistent sleep, 지속 수면 잠복기); SD (standard deviation, 표준 편차); LS (least squares, 최소 제곱); SE (standard error, 표준 오차); CI (unadjusted confidence interval, 보정되지 않은 신뢰구간); SEF (sleep efficiency, 수면 효율); WASO (wake after sleep onset, 입면 후 각성 시간) ^a 수면 개시 LPS 평가변수에 대해, 평균값은 기하평균을 의미한다. 기하평균의 표준편차(SD)는 GM*SD(로그 변환된 LPS)로 계산된다. 최소제곱 기하 평균의 표준오차(SE)는 표준편차 계산 방식과 동일하게 계산된다. ^b 수면 개시 LPS 평가변수에 대해, 치료 효과는 이 약과 위약을 비교하여 [Day 29/30 LPS / 베이스라인 LPS]의 비율을 의미하며, 비율이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다. ^c 치료 효과는 이 약과 위약 간의 치료 차이를 의미하며, 수면 효율(SEF)의 값이 클수록, 입면 후 각성 시간(WASO)의 값이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다. * 다중성 보정을 한 후 위약 대비 통계적으로 유의하게 우월한(p<0.05) 용량.					

시험 3은 DSM-5 진단 기준에 따른 19세 이상 80세 이하의 한국인 성인 불면증 환자를 대상으로 한 30일 간의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험이었다. 환자들은 위약 (n=13), 이 약 5 mg(n=26) 또는 10 mg(n=26) 투여군 중 하나에 무작위 배정(1:2:2) 되었다.

1차 유효성 평가변수는 치료 시작 전 기저치로부터 치료 종료 시점(제30일)까지의 수면다원검사(PSG)로 평가한 지속 수면 잠복기(LPS)의 평균 변화에 대한 위약 대비 이 약 5mg의 차이였다. 2차 유효성 평가변수는 치료 시작 전 기저치로부터 치료 종료 시점(제30일)까지의 PSG로 평가한 LPS에 대한 위약 대비 이 약 10mg의 차이, 수면 효율(SE)에 대한 위약 대비 이 약 5 mg 및 10 mg의 차이였다. 탐색적 평가변수는 치료 종료 시점(제30일)에 PSG로 평가한 입면 후 각성 시간(WASO)에 대한 위약 대비 이 약 5mg 및 10mg의 차이였다.

시험 3에서 이 약 5 mg 및 10 mg은 1개월 치료 종료 시점에 위약 대비 지속 수면 잠복기(LPS),

수면 효율(SE) 및 입면 후 각성 시간(WASO)에서 전반적으로 개선된 결과를 보였다(표 5). 한국인 환자에서 확인된 유효성 프로파일은 해외 임상시험에서 확인된 프로파일과 대체로 일관되었다.

표 5: 한국인 불면증 환자 대상 국내 임상시험에서 기저치 대비 1개월 동안 수면 개시 및 수면 유지 변화에 대한 주요 유효성 결과(시험 3)

평가 변수	치료군	환자수 FAS	베이스라인 평균 (SD)	제30일 평균 (SD)	치료 효과 (95% CI) ^a
수면 개시 LPS (분)	이 약 5mg	25	73.2 (40.1)	22.3 (34.9)	0.4 (0.2, 0.8)
	이 약 10mg	26	67.6 (63.1)	23.4 (29.1)	0.5 (0.2, 1.0)
	위약	13	85.5 (57.9)	39.4 (36.0)	(위약 대비 비율) ^b
수면 유지 SEF (%)	이 약 5mg	25	69.1 (12.2)	84.1 (11.8)	7.4 (-0.6, 15.4)
	이 약 10mg	26	70.0 (15.7)	85.4 (10.0)	8.2 (0.2, 16.1)
	위약	13	67.6 (16.7)	75.9 (23.3)	(%) ^c
수면 유지 WASO (분)	이 약 5mg	25	89.7 (58.2)	58.0 (46.6)	-31.6 (-63.0, -0.3)
	이 약 10mg	26	85.7 (46.5)	51.2 (40.3)	-35.9 (-67.1, -4.8)
	위약	13	79.7 (82.78)	83.4 (98.6)	(분) ^c

FAS (full analysis set); LPS (latency to persistent sleep, 지속 수면 잠복기); SD (standard deviation, 표준 편차); CI (confidence interval, 신뢰구간); SEF (sleep efficiency, 수면 효율); WASO (wake after sleep onset, 입면 후 각성시간); LSGM (least squares geometric mean, 최소제곱 기하평균); LSM (least squares mean, 최소제곱평균); ANCOVA (analysis of covariance, 공분산분석)

^a 치료 효과는 베이스라인 대비 변화량에 대한 ANCOVA 모델로 추정하였으며, 치료군을 고정효과로, 베이스라인 값을 공변량으로 포함하였다. LPS 분석은 로그 변환값에 기반하였다.

^b LPS의 치료 효과는 이 약과 위약군의 제 30 일/베이스라인의 LSGM 비의 비교값을 의미하며, 비율이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다.

^c SEF 및 WASO의 치료 효과는 이 약과 위약군 간의 LSM 변화량 차이를 의미하며, SEF의 값이 클수록, WASO의 값이 작을수록 개선이 더 크다는 것을 나타낸다.

(2) 특별 안전성 시험

① 한밤중 안전성 (Middle of the Night Safety)

건강한 여성(≥55세) 또는 남성(≥65세) 대상 무작위배정, 위약 및 활성 대조 시험에서 이 약의 한밤중 안전성에 대해 평가하였다. 이 시험에서는 8시간 취침 시작 후 4시간 뒤에 예정된 각성 시 자세 안정성, 소리 자극에 반응하여 깨어나는 능력, 그리고 주의력 및 기억력을 평가하였다. 자세 안정성은 운동 실조 검사기(ataxia meter)를 사용하여 신체의 흔들림을 평가하여

측정하였다. 이 약 5mg 및 10mg의 야간 복용은 위약 대비 4시간 후 균형 장애(신체 흔들림 영역으로 측정)를 유발하였다.

한밤중에 소리에 반응하여 깨어나는 능력은 1000Hz의 소리를 최대 105dB까지 전달하는 청력계를 사용하여 평가하였다. 이 약(5mg 또는 10mg)과 위약 간의 소리에 반응하여 깨어나는 능력에는 유의한 차이가 없었다.

한밤중 각성(복용 후 4시간) 시 주의력과 기억력을 평가하기 위해 이 약 5mg 또는 10mg을 복용한 대상자들에게 컴퓨터 기반 수행 평가 검사(computerized performance assessment battery)를 실시하였다. 이 약은 위약 대비 주의력과 기억력 측정에서 용량 의존적인 악화를 초래하였다.

환자들은 한밤중의 자세 불안정성, 주의력 및 기억력 손상 가능성에 대해 주의해야 한다.

② 다음 날의 자세 안정성 및 기억력에 대한 영향

이 약이 다음 날의 자세 안정성과 기억력에 미치는 영향은 건강한 대상자와 55세 이상의 불면증 환자를 대상으로 한 두 개의 무작위배정, 위약 및 활성 대조 시험에서 평가하였다.

다음 날 자세 안정성이나 기억력에 대해 이 약(5mg 또는 10mg)과 위약 간의 유의미한 차이는 없었다.

③ 운전에 대한 영향

이 약의 야간 투여가 다음 날 아침의 운전 능력에 미치는 영향을 24명의 건강한 고령자(≥ 65 세, 중간 연령 67세; 남성 14명, 여성 10명)와 24명의 성인(중간 연령 49세; 남성 12명, 여성 12명)을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성 대조, 4기 교차 시험에서 이 약 복용 약 9시간 후 평가하였다. 주요 운전 능력 평가 지표는 측위의 표준 편차(Standard Deviation of Lateral Position, SDLP)의 변화였다. 평가는 이 약을 한번 복용한 후의 첫날 밤과 이 약을 8일 연속 복용한 후 실시하였다. 이 약 5mg 및 10mg이 성인 또는 고령자에서 위약과 비교할 때 통계적으로 유의하게 다음 날 아침 운전 능력 저하를 초래하지는 않았지만, 이 약 10mg을 복용한 대상자 일부에서는 운전 능력이 저하되었다.

이 약에 대한 민감성은 개인 차가 있으므로 10mg을 복용하는 환자들은 다음 날 아침 운전 능력 저하의 가능성에 대해 주의해야 한다.

④ 반동성 불면증

시험 1과 2에서 모두에서 스크리닝기간 동안 기록된 수면 일지의 주관적 수면 잠복기(sSOL)와 주관적 입면 후 각성 시간(sWASO)을 치료 중단 후 2주 동안과 비교를 통해 반동성 불면증을 평가하였다. 투약군 평균과 반동성 불면증이 있는 환자의 비율 분석 결과, 이 약은 치료 중단 후 반동성 불면증과 관련이 없는 것으로 나타났다.

⑤ 금단 효과

12개월 및 1개월 동안의 안전성 및 유효성 대조 시험(각각 시험 1과 시험 2)에서, 이 약 5mg 또는 10mg을 복용한 환자들을 대상으로 시험 약물 중단 후 금단 증상을 Tyrer 벤조디아제핀 금단 증상 설문지(Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire)를 통해 평가하였다. 두 용량 모두 이 약 중단 후 금단 효과의 증거가 발견되지 않았다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

렘보렉산트를 2년 동안 30, 100, 300mg/kg/일(수컷) 및 10, 30, 100mg/kg/일(암컷) 경구투여한 랫드에서 종양 발생률이 증가하지 않았다. 이 용량은 AUC 기준으로 사람 최대 권장 용량(MRHD)의 80배를 초과한 용량이다. 또한, 렘보렉산트는 50, 150, 500mg/kg/일의 경구 용량으로 26주 동안 투여한 Tg ras H2 마우스에서 종양 발생률이 증가하지 않았다.

(2) 유전독성

렘보렉산트는 시험관 내 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험이나 체외 마우스 림포마 TK 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 체내 랫드 소핵시험에서도 염색체의 구조적이상(clastogenic)을 유발하지 않았다.

(3) 생식발생독성시험

암컷 랫드에 렘보렉산트를 30, 100 또는 1000mg/kg/일의 용량으로 교배 전후와 임신 6일째까지 경구투여하였다. 이 용량은 AUC를 기준으로 사람 최대 권장 용량(MRHD)의 약 12배에서 500배 초과에 해당한다. AUC를 기준으로 MRHD의 60배(100mg/kg/일)에서 불규칙한 발정 주기와 임신을 감소가 관찰되었고, AUC기준 MRHD의 >500배(1000mg/kg/일)에서 황체 수, 착상 수, 생존 배아 수의 감소가 관찰되었다. NOAEL(최대무독성용량)인 30mg/kg/일에서 노출량은 AUC 기준으로 MRHD의 약 12배에 해당한다. 수컷 랫드는 30, 100 또는 1000mg/kg/일의 용량으로 교배 전후에 경구 투여되었어도, 생식 능력(수태능)에 영향을 미치지 않았다. 가장 높은 용량은 AUC 기준으로 MRHD의 약 138배에 해당한다.

(4) 기타 시험

렘보렉산트를 10 또는 30mg/kg 용량으로 마우스에 경구투여 시 초콜릿을 제공했을 때 나타나는 허탈 발작과 유사한 행동 특성이 관찰되었다. 초콜릿은 발작 수면 마우스에서 허탈 발작 발생을 증가시키는 것으로 알려진 자극물이다.

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위]

28정(14정/PTP X 2)/상자

[교환방법]

사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 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 한국에자이㈜ 홈페이지 (<http://www.eisaikorea.com>) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr/>) 의약품 검색을 통해 확인할 수 있습니다.

[제조의뢰자]

Eisai Co., Ltd. 4-6-10 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 일본

[제조사]

Eisai Manufacturing Limited European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, 영국

[수입자]



서울특별시 강남구 봉은사로86길 6 빌딩레베쌍트 10층 TEL)02-3451-5500

- 부작용 신고·피해구제 상담은 한국의약품안전관리원 (1644-6223)으로 문의하여 주시기 바랍니다 (피해구제 상담 전용번호: 14-3330).
- 제품의 사용기한은 외부용기에 표기
- 첨부문서 작성연월일: 2026년 06월 23일