

오스테도정 6, 9, 12밀리그램 변경대비표 - 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항

항목	변경 전	변경 후
효능효과	헌팅톤 무도병의 증상 개선	1. 헌팅톤 무도병의 증상 개선 2. <u>지연성 운동이상증의 증상 개선</u>
용법용량	<p>1. 투여방법</p> <p>이 약의 용량은 무도병 증상의 감소 및 내약성을 바탕으로 하여 환자별로 개별적으로 결정한다.</p> <p>테트라베나진(이 약과 관련 있는 VMAT2 억제제)에서 약물을 전환한 것이 아닌 환자에게 이 약을 처음 투여하는 경우, 이 약의 권장 시작용량은 <u>1일 1회 6 mg</u>이다.</p> <p>이 약의 용량은 1주일 간격으로 1일 6 mg씩 증량하며, <u>권장용량범위는 1일 6 mg-48 mg</u>, 최대 권장용량은 1일 48 mg다.</p> <p>총 1일 용량이 12 mg 이상인 경우, 2회로 나누어 투여한다.</p> <p>이 약은 식사와 함께 투여한다.</p> <p>이 약은 통째로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 분할하지 않는다. (이하 생략)</p>	<p>1. 투여방법</p> <p>이 약의 용량은 무도병 <u>또는 지연성 운동이상증의</u> 증상의 감소 및 내약성을 바탕으로 하여 환자별로 개별적으로 결정한다.</p> <p>테트라베나진(이 약과 관련 있는 VMAT2 억제제)에서 약물을 전환한 것이 아닌 환자에게 이 약을 처음 투여하는 경우, 이 약의 권장 시작용량은 <u>1일 12mg (6mg씩 1일 2회)</u>이다.</p> <p>이 약의 용량은 1주일 간격으로 1일 6 mg씩 증량하며, 최대 권장용량은 1일 48 mg이다.</p> <p>총 1일 용량이 12 mg 이상인 경우, 2회로 나누어 투여한다.</p> <p>이 약은 식사와 함께 투여한다.</p> <p>이 약은 통째로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 분할하지 않는다. (좌동)</p>
사용상의 주의사항	<p>3. 이상반응</p> <p>헌팅톤 무도병 증상을 가진 환자를 대상으로 하는 무작위 배정, 12주, 위약 대조 임상시험(이 약 및 위약 투여군 각 45명)에서 이 약 투여군의 8% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 졸음, 설사, 구강건조 및 피로였다. 이 약을 투여받은 환자의 4% 이상에서 발생하고 위약을 투여 받은 환자보다 발생률이 높았던 이상반응은 표2.에 요약되어 있다.</p> <p>표2. 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 경험하고 위약군보다 발생률이 높은 헌팅톤 무도병 환자에서의 이상반응 (표 생략)</p> <p>7%의 환자가 하나 이상의 이상반응으로 인하여 시험 약물의 용량을 감량</p>	<p>3. 이상반응</p> <p>1) <u>헌팅톤 무도병 환자</u></p> <p>헌팅톤 무도병 증상을 가진 환자를 대상으로 하는 무작위 배정, 12주, 위약 대조 임상시험(이 약 및 위약 투여군 각 45명)에서 이 약 투여군의 8% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 졸음, 설사, 구강건조 및 피로였다. 이 약을 투여받은 환자의 4% 이상에서 발생하고 위약을 투여 받은 환자보다 발생률이 높았던 이상반응은 표2에 요약되어 있다.</p> <p>표2. 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 경험하고 위약군보다 발생률이 높은 헌팅톤 무도병 환자에서의 이상반응 (표 생략)</p> <p>7%의 환자가 하나 이상의 이상반응으로 인하여 시험 약물의 용량을 감량</p>

하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 어지럼증(4%)이었으며, 2%의 환자는 초조로 인해 중단하였다.

하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 어지럼증(4%)이었으며, 2%의 환자는 초조로 인해 중단하였다.

2) 지연성 운동이상증 환자

총 2건의 12주, 위약 대조(고정 용량, 용량 증량) 임상시험에 410명의 지연성 운동이상증 환자가 참여하였다. 환자 연령은 18~80세로 지연성 운동이상증과 함께 기분장애(33%) 또는 조현병/조현정동장애(63%)를 진단 받았다. 이 연구에서 이 약은 1일 12mg~48mg이 투여되었으며 모든 환자는 복용 중이던 항정신병 약물을 안정적인 용량으로 유지하였다 (연구 시작 시 각각 71%와 14%가 비정형 혹은 정형 항정신병 약물을 복용 중이었다).

이 약을 복용한 환자 3% 이상에서 발생하고 위약군보다 발생률이 높았던 가장 흔한 이상반응은 비인두염과 불면증이었다. 지연성 운동이상증 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(연구 1 및 2)에서 환자 2% 이상에서 경험하고 위약군보다 높은 발생률로 나타난 이상반응은 표 3에 요약되어 있다.

표 3. 2개의 위약 대조 임상시험에서 이 약을 12주간 투여 받은 환자의 2% 이상에서 경험하고 위약군보다 발생률이 높은 지연성 운동이상증 환자에서의 이상반응

<u>이상반응</u>	<u>이 약(N=279)</u> %	<u>위약(N=131)</u> %
<u>비인두염</u>	<u>4</u>	<u>2</u>
<u>불면증</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
<u>우울증/기분저하장애</u>	<u>2</u>	<u>1</u>

정좌불능/초조/안절부절증

2

1

이 약을 투여 받은 환자의 4%와 위약군 환자의 2%가 하나 이상의 이상 반응으로 인해 용량을 감량하였다.

4. 일반적 주의

1) ~ 3) (좌동)

4) 정좌불능, 초조 및 안절부절증

이 약은 헌팅톤병 또는 지연성 운동이상증 환자에서 정좌불능, 초조 및 안절부절증의 위험을 증가시킬 수 있다.

헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 정좌불능, 초조 또는 안절부절증이 위약을 투여 받은 환자의 2%에서 보고된 것에 비해 이 약으로 치료받은 환자의 4%에서 보고되었다. 지연성 운동이상증 환자에서는 위약을 투여 받은 환자의 1% 및 이 약으로 치료받은 환자의 2%에서 보고되었다.

(좌동)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약이 헌팅톤 무도병 및 지연성 운동이상증의 증상 개선에 효과를 나타내는 정확한 기전은 알려지지 않았으나, 신경말단에서 모노아민(예, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 및 히스타민)의 가역적인 제거제로서의 효과가 관련 있다고 여겨진다. 이 약의 주요 순환성 대사체(α -HTBZ과 β -HTBZ)는 VMAT2의 가역적 억제제로 모노아민이 소포로 흡수되는 것을 감소시키며, 저장된 모노아민 저장을 감소시킨다.

(좌동)

2) 약동학적 정보 (좌동)

3) 임상시험 정보

(1) 헌팅톤 무도병

4. 일반적 주의

1) ~ 3) (생략)

4) 정좌불능, 초조 및 안절부절증

이 약은 헌팅톤병 환자에서 정좌불능, 초조 및 안절부절증의 위험을 증가시킬 수 있다.

헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 정좌불능, 초조 또는 안절부절증이 위약을 투여받은 환자의 2%에서 보고된 것에 비해 이 약으로 치료받은 환자의 4%에서 보고되었다.

(이하 생략)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약이 헌팅톤 무도병의 증상 개선에 효과를 나타내는 정확한 기전은 알려지지 않았으나, 신경말단에서 모노아민(예, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 및 히스타민)의 가역적인 제거제로서의 효과가 관련 있다고 여겨진다. 이 약의 주요 순환성 대사체(α -HTBZ과 β -HTBZ)는 VMAT2의 가역적 억제제로 모노아민이 소포로 흡수되는 것을 감소시키며, 저장된 모노아민 저장을 감소시킨다.

(이하 생략)

2) 약동학적 정보 (생략)

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 헌팅톤 무도병 증상을 보이는 90명의 외래 환자를 대상으로 수행한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구에서 확립되었다.

(중략)

이 약의 유효성은 헌팅톤 무도병 증상을 보이는 90명의 외래 환자를 대상으로 수행한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구에서 확립되었다.

(좌동)

(2) 지연성 운동이상증

이 약의 유효성은 도파민 수용체 길항제 사용으로 유발된 335명의 지연성 운동이상증 성인 외래 환자를 대상으로 수행한 2건의 12주간 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구에서 확립되었다. 환자들은 최소 3개월간 (60세 이상 환자의 경우 1개월간) 도파민 수용체 길항제 (항정신병약물, 메토클로프라미드)를 투여받았다. 일부 환자들은 조현병/조현정동장애 (62%)와 기분장애 (33%)가 함께 진단되었다. 항정신병 약물을 복용하는 환자 중 64%는 비정형적, 12%는 정형적 또는 복합 항정신병 약물을 복용하고 있었으며 24%는 항정신병 약물을 복용하지 않았다. 지연성 운동이상증에 대한 1차 유효성 평가 변수는 비정상불수의운동척도(AIMS) 평가 점수이다. AIMS는 총 12개 항목으로 이루어지며 항목 1~7은 신체 여러 부위에서 발생하는 무의식적 운동의 심함 정도를 평가한다.

7개 항목 중 각 항목은 0~4점으로 평가되며 각 등급은 다음과 같다: 0=없음; 1=최소, 정상적인 범위일 수 있음 (비정상적 운동이 드물게 일어나거나 감지하기 어려움); 2=경미함 (비정상적 운동이 드물게 일어나며 쉽게 감지됨); 3=중등도(비정상적 운동이 자주 발생하며 쉽게 감지됨); 4=심각(비정상적 운동이 거의 지속적으로 발생하거나 강도가 극심함)

AIMS는 항목 1부터 7까지의 합계로 총 0~28점의 범위를 가질 수 있으며 점수가 낮아질수록 증상의 개선을 의미한다.

연구 1은 지연성 운동이상증 성인 환자를 대상으로 한 12주, 위약 대조, 고정용량 임상시험이며 이 약 12mg, 24mg, 36mg 또는 위약군에 1:1:1:1로 무작위 배정되었다. 치료 기간은 4주의 용량 증량 기간, 8주의 유지 기간이 포함되었으며 이후 1주간의 휴약 기간을 가졌다. 이 약은 1일 12mg으로 시작되었고 각 목표용량 1일 12mg, 24mg, 36mg에 이르기까지

지 1주일 간격으로 6mg씩 증량하였다. 환자군(n=222)의 연령은 21~81세(평균 57세)였으며 48%는 남성, 79%는 백인이었다. 연구 1에서 이 약을 투여 받은 환자의 AIMS 총점은 12주 동안 36mg와 24mg 그룹에서 각각 3.3 및 3.2 단위 개선되었으며, 1.4 단위의 개선을 보인 위약군에 비해 통계적으로 의미 있는 개선을 보였다 (표 5). 시험기간 동안 AIMS 총점의 개선은 그림 3에 나타났다. 다양한 인구 집단 간에 유효성에서 실질적인 차이는 없었다. 기준치 대비 12주간 AIMS 총점을 기반으로 한 치료 반응을 분포는 그림 4에 나타났다.

연구 2는 지연성 운동이상증 성인 환자(n=113)를 대상으로 한 12주, 위약 대조, 용량 조절 임상시험이며 환자들은 시험기간 동안 매일 위약 혹은 이 약 1일 12mg으로 시작해 지연성 운동이상증의 증상 치료가 만족스러운 결과를 보이거나, 참기 힘든 이상반응이 나타나거나 혹은 1일 최대용량인 48mg에 이를 때까지 1주일 간격으로 6mg씩 증량하였다. 치료 기간은 6주의 용량 적정 기간, 6주의 유지 기간이 포함되었으며 이후 1주간의 휴약 기간을 가졌다. 환자군의 연령은 25~75세(평균 55세)였으며, 48%는 남성, 70%는 백인이었다. 환자들은 6주에 걸쳐 최적 용량으로 적정되었다. 이 약의 치료 후 평균 용량은 1일 38.3mg였다. 다양한 인구 집단 간에 유효성에서 실질적인 차이는 나타나지 않았다.

연구 2에서 이 약을 투여받은 환자의 AIMS 총점은 시작점과 종말점(12주) 사이에서 3.0단위의 개선을 나타냈으며, 1.6단위의 개선으로 -1.4 단위의 치료효과를 보인 위약군과 비교시 통계적으로 유의하였다. 표 5는 AIMS를 기반으로 이 약의 지연성 운동이상증에 대한 효과를 요약하고 있다.

표 5. 연구 1과 연구 2에서 이 약으로 치료받은 환자군의 AIMS 총점의 개선

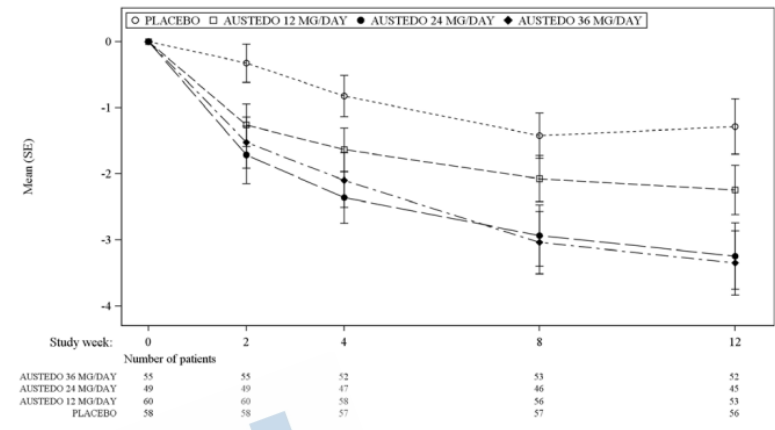
연구	치료군	1차 유효성 평가변수: AIMS 총점
----	-----	----------------------

		<u>평균 기준치 (SD)</u>	<u>기준치로부터 LS 평균치 변화 (SE)</u>	<u>치료효과 (95% CI)</u>
<u>연구 1</u>	<u>이 약 36mg* (n=55)</u>	<u>10.1 (3.21)</u>	<u>-3.3 (0.42)</u>	<u>-1.9 (- 3.09, - 0.79)</u>
	<u>이 약 24mg (n=49)</u>	<u>9.4 (2.93)</u>	<u>-3.2 (0.45)</u>	<u>-1.8 (- 3.00, - 0.63)</u>
	<u>이 약 12mg (n=60)</u>	<u>9.6 (2.40)</u>	<u>-2.1 (0.42)</u>	<u>-0.7 (- 1.84, 0.42)</u>
	<u>위약 (n=58)</u>	<u>9.5 (2.71)</u>	<u>-1.4 (0.41)</u>	
<u>연구 2</u>	<u>이 약 (12-48 mg/day)* (n=56)</u>	<u>9.7 (4.14)</u>	<u>-3.0 (0.45)</u>	<u>-1.4 (-2.6, -0.2)</u>
	<u>위약 (n=57)</u>	<u>9.6 (3.78)</u>	<u>-1.6 (0.46)</u>	

*다중성을 고려할 때 위약군과 통계적으로 유의하게 다른 용량

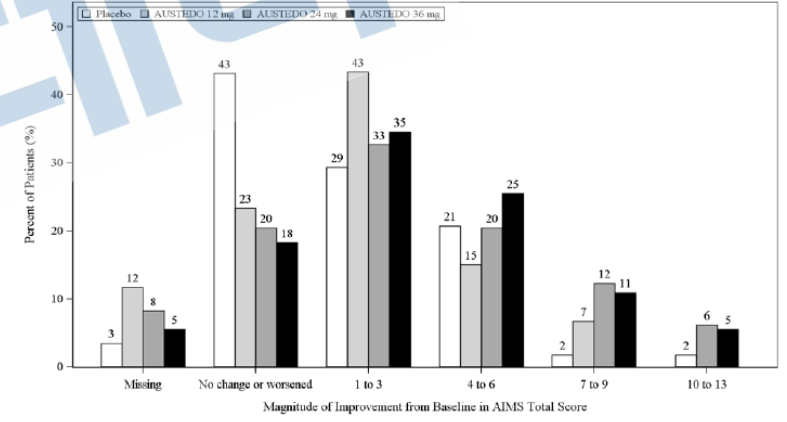
LS 평균치 = least-squares mean (최소제곱평균); SD=Standard deviation (표준 편차); SE=Standard error (표준오차); CI=2-sided 95% confidence interval (양측 95% 신뢰구간)

그림 3. 위약과 비교한 이 약의 기준치로부터 AIMS 총점 변화에 대한 LS 평균치 (연구1)



SE=Standard error (표준오차)

그림 4. 12주차에 AIMS 총점의 개선도가 특정 수치에 도달한 환자의 백분율 (연구 1)



4) 독성시험 정보 (이하 생략)

4) 독성시험 정보 (좌동)