의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.04.28	접수번호	20230078249, 20230079026
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국오츠카제약(주)		
제 품 명		아빌리파이아심투파이주사720밀리그램(아리피프라졸일수화물) 아빌리파이아심투파이주사960밀리그램(아리피프라졸일수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아리피프라졸일수화물		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		흰색의 현탁액이 무색 반투명한 플라스틱 프리필드시린지에 든 서방형 주사제이다. 1프리필드시린지(720mg/2.4mL, 960mg/3.2mL) 중, 아리피프라졸일수화물(무수아리피프라졸로서 720.0밀리그램, 960밀리그램) 748.8밀리그램, 998.4밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.02.26		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2023.04.27.), 유럽(2024.03.25.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 구강소화기기과	심사담당자	(안유) 주정흔 연구관, 김소희 과장 (기시) 권혁진 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (의료기기 첨부물) 양지훈 심하원, 류지혜 주무관, 유시형 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜진 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 조현병의 치료 2. 양극성장애 1형 유지치료를 위한 단독요법

○ 용법·용량

아리피프라졸을 투여한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립한다. 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주 동안 내약성이 충분히 평가되어야 한다.

이 약의 권장용량은 960mg이며 2개월마다 1회 투여한다. (이전 투여일로부터 56일 이후).

• 경구용 아리피프라졸 투여 중인 환자

경구용 아리피프라졸을 투여하던 환자에서 이 약 투여를 시작하는 경우, 첫 번째 주사와 함께 경구용 아리피프라졸(10mg~20mg)을 14일 동안 계속 병용한다.

• 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여 중인 환자

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 (매달 1회 주사) 400mg을 투여하던 환자에서, 이 약 960mg(2개월마다 1회 투여)은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 다음 예정된 투여 시점에 투여한다. 이 약의 첫 번째 투여는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 두 번째 또는 이후 투여 시점에 투여할 수 있다.

이 약 960mg 투여 시 이상반응이 있는 경우, 720mg 2개월마다 1회로 감량할 수 있다.
2개월마다 투여해야 할 예정 시점 전후로 2주 이내에 이 약을 투여할 수 있다.

2. 투여를 놓친 경우

마지막 투여일로부터 8주 이상 14주 미만의 시간이 경과한 경우, 이 약을 가능한 빨리 투여한다. 2개월마다 1회 투여를 재개한다.
마지막 투여일로부터 14주 이상의 시간이 경과한 경우, 이 약의 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일 동안 병용 투여한다.

3. CYP450 상호작용을 고려한 용량 권장사항

CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer) 및/또는 강력한 CYP3A4 저해제 또는 강력한 CYP2D6 저해제를 14일 이상 병용하는 환자에서의 용량 조절이 필요하다. <표 1 참조>
CYP3A4 저해제 또는 CYP2D6 저해제를 중단하는 경우, 이 약의 투여용량을 이전 용량으로 증량이 필요할 수 있다.
14일 미만으로 CYP3A4 저해제, CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 유도제를 병용하는 환자는 용량 조절

이 권장되지 않는다.

표 1. CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer), CYP2D6 저해제, 3A4 저해제 및/또는 CYP3A4 유도제를 14일 이상 병용투여한 환자에 대한 용량 권장사항

요인	권장 용량
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	720mg (2개월마다 1회)
CYP3A4 저해제를 병용하는 CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	사용을 피한다
이 약 960mg을 투여하는 환자	
이 약과 강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 병용	720mg (2개월마다 1회)
이 약과 강력한 CYP2D6 및 강력한 CYP3A4 저해제를 병용	사용을 피한다
이 약과 CYP3A4 유도제를 병용	사용을 피한다

4. 투여방법

이 약은 둔부근에 근육주사로만 사용한다. 다른 투여 경로로 투여해서는 안 된다. 천천히 프리필드시린지 내 내용물 전량을 둔부근에 근육주사하며, 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의한다. (사용상의 주의사항 '12. 적용상의 주의' 항 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 치매성 노인 정신질환 환자에서의 뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 사고

(1) 사망률 증가

비정형 정신병치료제를 복용하는 치매성 노인 정신질환 환자의 사망 위험성은 위약과 비교 시 증가하였다.

이런 환자를 대상으로 17건의 위약대조 임상시험(평균 시험 기간 : 10주)을 수행한 결과, 약물군의 사망 위험성이 위약군의 1.6배에서 1.7배로 나타났다. 일반적인 10주간의 대조시험 과정에서 위약군의 사망률이 2.6%인데 반해, 약물군의 사망률은 4.5%로 나타났다. 사인은 다양하였지만, 사실상 대부분은 순환기계(예 : 심부전, 급사) 혹은 감염(예 : 폐렴)에 의한 것이었다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약물도 비정형 항정신병약물과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다. 관찰조사에서 사망률 증가는 환자의 특징과 반대로 항정신병약물에 의한 것일 수도 있으나, 불분명하다. 이 약은 치매성 정신질환 환자의 치료에 승인받지 않았다.

(2) 뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 이상반응

두 건의 변동 용량 연구와 한 건의 고정 용량 위약대조 임상시험에서 경구용 아리피프라졸을 투여한 환자(평균연령 : 84세, 범위 : 78~88세)에서 사망례를 포함한 뇌혈관계 이상반응(예 : 뇌졸중, 일과성 허혈 발작)의 증가가 있었다. 고정용량 연구에서, 이 약을 투여한 환자에서 통계적으로 유의한 뇌혈관계 이상반응과 용량 반응 관계가 있었다. 이 약은 치매성 정신질환의 치료에 대해 승인받지 않았다.

(3) 알츠하이머병과 관련된 정신질환을 가진 노인환자에서의 안전성

알츠하이머병과 관련된 정신질환을 겪는 노인환자를 대상으로 한, 위약대조 10주간의 경구용 아리피프라졸 임상시험 3건에서(n=938, 평균연령 : 82.4 세, 연령대 : 56 ~ 99), 위약 군에 비해 아리피프라졸 군에서의 발생률이 2배 이상이고, 그 발생률이 3% 이상인, 투여 후 발생한 이상반응은, 기면(위약 2%, 아리피프라졸 5%), 졸림(진정 포함)(위약 3%, 아리피프라졸 8%), 실금(주로 요실금)(위약 1%, 아리

피프라졸 5%), 과도한 타액 분비(위약 0%, 아리피프라졸 4%), 어지러움(lightheadedness)(위약1%, 아리피프라졸 4%)이 있었다.
치매를 동반한 정신질환 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 만약 이러한 환자에게 이 약이 처방될 경우에는, 특별히 우발적 손상이나 흡인으로 이어지기 쉬운 연하곤란 및 과도한 졸림에 주의를 기울여야 한다.

2) 자살성향 및 항우울제
주요우울증이나 기타 정신과적 질환을 앓는 소아, 청소년 및 젊은 성인에 대한 단기간 연구에서, 항우울제가 위약에 비해 자살 생각과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야 한다.
단기간의 연구에서 24세를 초과한 성인에서는 위약과 비교 시, 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 기타 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련되어 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 다른 비정상적인 행동 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도해야 한다. 이 약은 우울증에 대해 소아에서의 사용은 승인되지 않았다.
상당기간 동안 항우울제가 치료 초기에, 특정 환자에게 자살성향의 발생이나 우울증의 악화에 기여할 소지가 있다는 염려가 있었다. 즉, 주요 우울증 및 기타의 정신 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 항우울제의 단기 위약대조 임상시험을 종합 분석한 결과, 항우울제(SSRI 및 기타)가 위약에 비해 자살 생각과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킴이 나타났다.
24세를 초과하는 성인에 대한 단기간 임상시험에서는 위약에 비해 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았으며, 65세 이상 성인에 대한 임상시험에서는 위약에 비해 감소함을 나타냈다.
특히 치료 초기 수개월 간 또는 용량 증감 시, 항우울제를 복용 중인 환자들의 임상적인 악화, 자살성향 및 비정상적인 행동의 변화 여부를 적절하게 모니터링하고 주의 깊게 관찰해야 한다.
주요우울장애뿐 아니라 정신질환 및 비정신질환성 적응증으로 항우울제를 복용하는 성인과 소아 환자에게, 불안, 초조, 공황발작, 불면증, 자극 과민성, 적개심, 공격성, 충동, 정좌불능증(정신운동성 안절부절), 경조증 및 조증과 같은 증상들이 나타날 수 있다.
이러한 증상들의 발생과 우울증의 악화 및 자살 충동과의 연관성은 확립되지 않았지만, 자살성향 발생의 전조증상일 수 있다는 우려가 있다.
우울증의 지속적인 악화, 갑작스러운 자살성향 또는 우울증 악화나 자살성향의 전조가 될 만한 증상을 보이는 환자들에게, 이러한 증상들이 심각하고 갑작스럽게 나타나고 현재 증상과 다른 것일 경우에는 특히 약물 중단의 가능성을 포함한 약물치료의 변경을 고려해야 한다.
항우울제를 복용하는(주요우울장애, 정신질환 혹은 비정신질환) 환자의 가족 및 보호자들은 초조, 과민성, 행동의 이상 변화, 상기 증상 및 자살성향에 대하여, 면밀히 관찰하고, 발견 즉시 의료인에게 보고해야만 한다. 가족과 보호자는 매일 이 같은 관찰을 해야 하고, 과량 투여의 위험을 방지하기 위해 경구용 아리피프라졸은 최소량부터 처방되어져야 한다.
양극성장애 환자의 선별 : 주요우울장애삽화는 양극성장애의 초기단계에서 나타날 수 있다. 통제된 시험을 통해 입증된 것은 아니지만, 양극성장애의 소지가 있는 환자에게 위 증상을 치료하기 위하여 항우울제를 투여하였을 때, 양극성장애의 혼재성 삽화나 조증증상이 촉발될 수 있다. 이러한 증상들이 전환(conversion)과 연관되어 있는지는 밝혀지지 않았다.
우울 증상을 보이는 환자들에게 항우울제 투여할 때, 이들이 양극성장애의 위험성을 가지고 있는지

여부를 판단하기 위한 적절한 선별이 선행되어야 한다. 이 선별 과정에는, 자살, 양극성장애, 우울증에 대한 가족력이 포함된 정신질환력의 검토가 포함된다. 이 약은 소아 우울장애환자 치료를 위한 사용에는 승인받지 않았다.

3) 신경 이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome)

아리피프라졸을 포함한 항정신병약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)이라는 치명적일 수 있는 증상군이 나타날 수 있다. 아리피프라졸 치료 시 소수의 NMS가 전세계에 걸친 시판 전 임상에서 발생했다. NMS의 임상증상은 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화 및 자율신경 불안정의 증거(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 심장 율동 장애)이다. 추가로 크레아틴 인산 활성 효소 상승, 미오글로빈뇨(횡문근 융해) 및 급성 신부전 등의 징후가 나타날 수 있다.

이러한 증후군이 있는 환자에 대한 진단평가는 복잡하다. 진단을 내리는데 있어서 중대한 의학적 질병(예, 폐렴, 전신감염 등)과 치료하지 않았거나 부적절히 치료한 추체외로 징후 및 증상(EPS)이 모두 포함된 임상적 증상이 있는 환자는 제외하는 것이 중요하다. 감별진단시 고려할 다른 중요한 사항에는 중추 항콜린 독성, 열사병, 약물열 및 원발 중추신경계 병리가 있다.

NMS 발생시에는

가. 항정신병약물과 치료에 필수적이지 않은 다른 약물의 투여를 즉각적으로 중지하고,

나. 강도 높은 대증치료 및 의학적 모니터링을 실시하며,

다. 병발한 중대한 의학적 문제 중 특별한 치료법이 있는 문제에 대해서는 해당치료를 실시해야 한다. 병발증이 없는 NMS에 대한 약물요법에 대해서는 일반적인 합의가 이루어지지 않았다.

만일 환자가 NMS에서 회복된 후 항정신병약물 치료를 요구하는 경우, 약물치료의 재시도는 주의 깊게 고려해야 한다. NMS의 재발이 보고된 바 있으므로 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

4) 지연 운동 이상증 (Tardive Dyskinesia)

항정신병약물로 치료받는 환자에서 잠재적으로 비가역적, 비자발적인, 이상운동 증후군이 발생할 수 있다. 이 증후군은 고령자, 특히 여성 고령자에서 가장 많이 발생하지만, 어떠한 환자에서 이 증후군이 발생할 가능성이 있는지에 대해 이환율에 의존하여 항정신병약물 투여 초기에 예측하는 것은 불가능하다. 지연 운동 이상증 유발 가능성에 있어서 항정신병약물 제품 간에 차이가 있는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

지연 운동 이상증 발생 위험 및 비가역적이 될 가능성은 치료기간이 길어질수록 및 해당환자에 투여한 항정신병약물의 총 누적용량이 증가할수록 증가된다고 알려져 있다. 그러나, 그 빈도는 더 낮지만, 낮은 용량에서 상대적으로 짧은 기간을 투여 후에도 발생할 수도 있다.

항정신병약물의 투여를 중지하면 증후군은 일부 또는 전부 완화될 수 있다. 그러나 항정신병 치료 자체가 증후군의 증상 및 징후를 억제(또는 부분 억제)할 수도 있으므로 이로 인해 근원적인 진행을 감춰버릴 수도 있다. 증상억제가 증후군의 장기 진행에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

이러한 사실을 고려할 때, 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 일반적으로 만성 항정신병 치료는 (1) 항정신병약물에 반응한다고 알려져 있고 (2) 만성 질환으로 고통받는 환자 중, 잠재적 유해성이 더 적은 동등한 효과의 대체약물이 없거나 부적절한 환자에 대해서만 사용해야 한다. 장기투여가 필요한 환자에서는, 만족할만한 임상반응을 가져올 수 있는 최저용량과 최단투여기간으로 투여해야 한다. 지속적으로 투여해야 할 지에 대한 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다.

이 약 투여 환자에서 지연 운동 이상증의 증상 및 징후가 나타나면, 약물 투여 중지를 고려해야 한다. 그러나, 어떤 환자에서는 이러한 증후군이 있음에도 불구하고 이 약 투여가 필요할 수도 있다.

5) 고혈당증 및 당뇨병
비정형 항정신병약물을 투여한 환자에 대하여 당뇨성 케톤산증이나 고삼투압성 혼수 또는 사망이 연관된 고혈당증이 몇 례 보고된 바 있다. 아리피프라졸을 투여한 환자에게서는 고혈당증에 대한 보고가 있었다. 비정형 항정신병약물의 사용과 혈당 이상 간의 관계는, 조현병 환자에서 당뇨병 위험이 증가할 가능성과 일반인에게서 당뇨병 발병이 증가할 가능성으로 인해 평가가 어렵다.
비정형 항정신병약물의 사용과 고혈당 관련 이상반응과의 상관관계는 완전히 알려지지 않았다.
그러나 역학연구에서, 비정형 항정신병약물을 투여한 환자에게 투여 이후 발생한 고혈당 관련 이상반응의 증가가 있었다.
이 연구들의 시행 당시 이 약이 발매되지 않았으므로, 이 약이 이런 위험도 증가와 관련이 있는지는 알 수 없다. 비정형 항정신병약물 투여 환자에 대해 고혈당 관련 이상반응을 정확히 예측할 수는 없다.
당뇨병환자는 이 약을 포함한 비정형 항정신병약물을 복용할 때 혈당 조절이 악화되지 않는지 정기적인 관찰이 필요하다. 당뇨 위험요인을 지닌 환자(예 비만, 당뇨병의 가족력)가 비정형 항정신병약물을 복용하기 시작할 때는 초반과 투여 후 정기적으로 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다.
이 약을 포함한 비정형 항정신병약물을 투여할 경우, 다음증, 다뇨, 다식증, 쇠약과 같은 고혈당 징후에 주의를 기울여야 하며, 비정형 항정신병약물 투여를 시작한 당뇨병 확진을 받았거나 당뇨병 위험 소인을 가진 환자는 혈당조절이 악화되는지를 정기적으로 관찰해야 한다. 이 약을 포함한 비정형 항정신병약물로 치료 도중 고혈당 증상을 보이는 환자는 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다. 몇몇의 경우, 고혈당증은 비정형 항정신병약물을 중단하고 사라졌으나 몇 명의 환자는 원인으로 추정되는 약물을 중단한 이후에도 항당뇨병 치료를 계속해야 했다.

6) 정맥혈전색전증 위험
항정신병약물 사용 시 정맥혈전색전증(VTE)이 보고된 예가 있다. 항정신병약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전색전증 위험성이 종종 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전색전증을 일으킬 수 있는 모든 위험 요인을 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
아리피프라졸 또는 이 약의 첨가제에 과민성이 알려진 환자 (과민 반응은 가려움증 및 두드러기로부터 아나필락시스 반응까지 다양함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 기립성 저혈압 환자(5. 일반적 주의 참조)
2) 발작/경련의 기왕력이 있거나 역치를 낮추는 상태(예: 알츠하이머 치매 등) 환자(5. 일반적 주의 참조)
3) 인지력과 운동수행능력의 장애 가능성이 있는 환자(5. 일반적 주의 참조)
4) 심부체온이 증가할 상태의 환자(예: 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 작용이 있는 병용약제 복용 또는 탈수되기 쉬운 환자 등)(5. 일반적 주의 참조)
5) 연하곤란 및/또는 흡인성 폐렴환자(5. 일반적 주의 참조)
6) 자살 성향 가능성이 있는 환자(1. 경고 참조)
7) ADHD(주의력결핍과잉행동장애) 환자(치료목적으로 이 약이 사용되지 않도록 주의한다.)
8) 중증의 간장애 환자
9) 임부 및 수유부

4. 이상반응

1) 임상시험에서 발생한 이상반응

임상시험은 각기 다른 조건에서 수행되었기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없으며, 실제 관찰된 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

성인의 조현병 치료 및 양극성장애 1형 유지 치료를 위한 단독요법에서 이 약의 안전성은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 적절하고 잘 통제된 연구에 의해 뒷받침된다. 이러한 연구의 안전성 데이터는 아래에 제시되어 있다.

(1) 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 및 경구용 아리피프라졸의 안전성 데이터 베이스

조현병 및 다른 질환에 대한 여러 용량의 임상시험에 참여한 환자로서, 경구용 아리피프라졸에 대해 약 8,578 인-년(patient-years)간 노출된 16,114명의 성인 환자를 대상으로 경구용 아리피프라졸의 안전성을 평가하였다. 총 3,901명의 환자들은 최소 180일 동안, 2,259명의 환자들은 최소 360일 동안 경구용 아리피프라졸 치료를 받았고, 933명의 환자들은 최소 720일 동안 아리피프라졸 치료를 지속했다.

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제는 임상시험에서 2,128명의 성인 조현병 환자에 대해 안전성이 평가되었고, 약 2,633 인-년(patient-year)으로 노출되었다. 전체 1,229명의 환자가 180일 이상(연속 7회 이상 주사), 935명의 환자가 1년 이상(연속 13회 이상 주사) 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에 노출되었다.

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제는 임상시험에서 804명의 성인 양극성장애 1형 환자에 대해 안전성이 평가되었고, 약 530 인-년(patient-year)으로 노출되었다. 전체 419명의 환자가 180일 이상(연속 7 회 이상 주사), 287명의 환자가 1년 이상(연속 13회 이상 주사) 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에 노출되었다.

(2) 이 약(아리피프라졸 2개월 지속형 주사제)의 안전성 데이터 베이스

조현병 또는 양극성장애 1형 성인 환자를 대상으로 한 이 약의 32주 공개 라벨 임상시험에서, 266명의 환자가 이 약 960mg(132명) 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg(134명)을 투여 받도록 무작위 배정되었다. 총 132명의 환자가 이 약을 최소 1회 이상 투여 받았으며, 총 114명의 환자가 이 약을 최소 2회 연속 투여 (4개월 치료) 받았고, 총 104명의 환자가 이 약을 최소 4회 연속 투여(8개월 치료) 받았다. 이 약 960mg 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg을 투여 받은 총 266명의 환자 중 185명은 조현병 환자였고 81명은 양극성장애 1형 환자였다. 아래에서 제시된 이 약의 주사 부위 반응은 공개 라벨 임상시험을 기반으로 하고 있다(이 약의 주사 부위 반응 참조).

(3) 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제와 관련한 이상반응

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 치료 상태 및 기간은 이중 눈가림 및 공개 임상시험을 포함하였다. 아래 표시된 안전성 정보는 성인 조현병 환자를 대상으로 시행한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 12주 이중 눈가림 위약대조 임상시험의 결과이다.

① 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 조현병을 대상으로 한 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 매우 흔하게 관찰된 이상반응

조현병에 대한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 위약대조 임상시험에 근거하여, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제와 관련된 매우 흔하게 발생한 이상반응(발생률 5%이상, 위약 대비 2배 이상 발생)은 체중 증가(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 16.8%, 위약 7.0%), 정좌 불능(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 11.4%, 위약 3.5%), 주사 부위 통증(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 5.4%, 위약

0.6%) 및 진정(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 5.4%, 위약 1.2%)이었다.

② 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 조현병을 대상으로 한 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응

다음 결과는 조현병 환자에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg 또는 300mg과 위약을 비교한 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에 근거하였다. 표2는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 대상자의 2% 이상 또는 위약군보다 높은 비율로 보고된 이상반응이다(위약과 동일 또는 그 미만인 비율로 발생한 이상반응은 포함하지 않았다.).

표 2. 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 성인 조현병 환자에 대한 12주 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응

기관계분류	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 (n=167)	위약 (n=172)
위장관 장애		
변비	10	7
입 건조	4	2
설사	3	2
구토	3	1
복부 불편감	2	1
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 통증	5	1
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염	4	2
임상 검사		
체중 증가	17	7
체중 감소	4	2
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	4	1
등허리 통증	4	2
근육통	4	2
근골격 통증	3	1
신경계 장애		
정좌 불능	11	4
진정	5	1
어지러움	4	2
떨림	3	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
코 막힘	2	1

인구학적 정보 차이

이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 인구 통계학적 하위그룹의 조사는 위약의 2배 이상, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 대상자에서 5%이상이 경험한 이상반응에 대해 수행되었다(예, 체중 증가, 정좌 불능, 주사 부위 통증 및 진정). 이 분석에서 연령, 성별, 인종에 기초하여 안전성 차이에 따른 이상반응 발생률에 차이가 있다는 증거가 나타나지 않았으며, 65세 이상 대상자는 거의 없었다.

이 약의 주사 부위 반응

이 약은 공개 라벨, 반복 투여, 무작위배정, 평행군 다기관 임상시험에서 조현병 또는 양극성장애1형 환자 266명을 대상으로 평가되었다.

공개 라벨 임상시험에서 주사 부위 관련 이상반응(주사 부위 통증으로 보고된 모든 이상반응)을 보

고한 환자의 백분율은 이 약 960mg군에서 19%, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg군에서 9%였다. 두 치료군 모두에서 대부분의 주사 부위 통증은 이 약 960mg (21/24명) 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg (7/12명)의 첫 투여 시에 발생하였으며, 이후 후속 투여 시에 빈도가 감소하는 것으로 보고되었다. 시각통증척도(visual analog scale: 0=통증 없음 ~ 100=참을 수 없는 통증)를 사용하여 환자가 보고한 주사 부위 통증에 대한 전반적 평균 점수는 마지막 투여 시 두 치료군에서 유사하였다: 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg군에서 마지막 투여 시 1.3점이었으며 이 약 960mg군에서 첫 투여 시 0.8점, 마지막 투여 시 1.4점이었다.

추체외로 증상(EPS)
성인 조현병에 대한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 단기 위약대조 임상시험에서, 정좌 불능과 관련한 사례를 제외하고 보고된 EPS관련 사례의 발생률은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 환자에게 9.6%, 위약을 투여한 환자에게 5.2%이었다. 정좌 불능과 관련된 사례의 발생률은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 환자에게 11.5%, 위약을 투여한 환자에게 3.5%이었다.

근육 긴장 이상증
근육 긴장 이상증의 증상인 근육군의 지속적인 비정상적 수축이 약물 치료 처음 며칠 동안 민감한 사람에게 발생할 수 있다. 근육 긴장 이상증 증상은 때때로 목구멍긴장으로 진행되는 목 근육 연축, 삼킴 곤란, 호흡 어려움 및/또는 혀 돌출을 포함한다. 이러한 증상들은 저용량에서 발생할 수 있는 반면, 1세대 항정신병약물의 고용량과 고효능에서 더 자주 심각하게 나타난다. 급성 근육 긴장 이상의 위험도 상승은 남성과 젊은 연령 군에서 관찰되었다. 성인 조현병에 대한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 단기 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 1.8%, 위약에서 0.6%이었다.

중성구 감소증
성인 조현병에 대한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 단기 위약대조 임상시험에서 중성구 감소증(절대 중성구수 ≤1.5 x10^3/μL)의 발생률은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 5.7%, 위약에서 2.1%이었다. 1000/μL미만인 절대 중성구수 (예, 0.95 x10^3/μL)는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 1명의 환자에서 관찰되었고, 다른 관련된 이상반응 없이 자연스럽게 해결되었다.

③ 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 임상시험 평가 중에 관찰된 기타 이상반응
다음 목록에는 1) 허가 정보에서 이전 표 또는 다른 부분에 이미 기재되어 있는 반응, 2) 약물로 인한 원인이 희박한 반응, 3) 충분한 정보가 아닌 일반적 반응, 4) 유의한 임상적 영향을 가지고 있다고 간주되지 않는 반응, 5) 위약과 동일하거나 그 미만인 비율로 발생한 경우 포함하지 않았다.

- 혈액 및 림프계 장애: 혈소판 감소증
- 심장 장애: 서맥, 동성빈맥, 빈맥
- 내분비 장애: 저프로락틴 혈증
- 눈 장애: 시야 흐림, 안 운동 발작
- 위장관 장애: 상복부 통증, 소화 불량, 구역, 부은 혀(swollen tongue)
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 흉부 불편감, 피로, 보행 장애, 주사 부위 반응(홍반, 경화, 가려움증, 부기(swelling), 발진, 염증, 출혈을 포함), 자극 과민성, 발열
- 간담도 장애: 약물-유발 간 손상
- 면역계 장애: 약물 과민성
- 감염 및 기생충 감염: 비인두염

- 임상 검사: 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 콜레스테롤 감소, 혈압 감소, 혈액 중성 지방 감소, 심전도 T파 이상, 심전도 QT 연장, 간 효소 증가, 간 기능 시험 이상
- 대사 및 영양 장애: 식욕 감소, 고인슐린혈증, 비만
- 근골격 및 결합 조직 장애: 관절 경직, 근육 단일 수축, 횡문근 융해, 개구 장애
- 신경계 장애: 운동 완만, 경련, 미각 이상, 추체외로 장애, 과다 수면, 기면, 기억 이상, 경구 하악 근육 긴장 이상증
- 정신 장애: 불안, 불면증, 안절부절, 초조, 이갈이, 정신병적 장애, 자살생각, 공격성, 성욕 과다, 공황 발작
- 신장 및 요로 장애: 당뇨, 빈뇨, 요실금
- 생식계 및 유방 장애: 사정 지연
- 혈관 장애: 고혈압

(4) 경구용 아리피프라졸 임상시험에서 보고된 이상반응
다음은 경구용 아리피프라졸의 임상시험에서 보고되었지만, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에 대해서는 위에 보고되지 않은 이상반응을 추가로 나열하였다:
- 심장 장애: 협심증, 심방조동, 방실 차단, 심폐 기능 상실, 심폐-정지, 기외수축, 심근 경색, 심근 허혈, 두근거림, 심실 위 빈맥, 심실 빈맥
- 눈 장애: 복시, 광선 공포증, 눈꺼풀 부종, 광시증
- 위장관 장애: 위 식도 역류 질환, 부은 혀(swollen tongue), 식도염, 췌장염, 위 불편감, 치통
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 무력증, 흉통, 안면 부종, 저체온증, 말초부종, 통증
- 간담도 장애: 간염, 황달
- 면역계 장애: 약물 과민성
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 열사병
- 임상 검사: 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 혈당 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈액 프로락틴 증가, 혈액 요소 증가, 당화 혈색소 증가
- 대사 및 영양 장애: 식욕 부진, 당뇨성 케톤산증, 저나트륨 혈증, 저혈당증, 다음증
- 근골격 및 결합 조직 장애: 움직임 감소, 근육 경직, 근육 긴장, 근육 쇠약, 근골격 경직, 사지통증, 근육 연축
- 신경계 장애: 운동 불능, 무도 무정위 운동, 협응 이상, 운동 감소, 근긴장 저하증, 간대성 근경련, 언어 능력 장애
- 정신 장애: 분노, 성감 이상증, 긴장증, 자살 완료, 섬망, 성욕(리비도) 상실, 살인 생각, 의도적 자해, 적개심, 성욕(리비도) 증가, 수면 보행, 자살 시도, 틱
- 신장 및 요로 장애: 야간뇨, 다뇨, 소변 정체
- 생식계 및 유방 장애: 무월경, 유방 통증, 발기 기능 장애, 남성의 여성형 유방, 월경 불규칙, 지속 발기증
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 호흡 곤란, 코 막힘, 인후두 통증, 기침
- 피부 및 피하 조직 장애: 탈모, 다한증, 광민감성 반응, 가려움증, 발진(홍반성, 탈락성, 전신성, 반상, 반상-구진, 구진 발진; 여드름양, 알러지성, 접촉성, 탈락성, 지루성 피부염, 신경피부염, 그리고 약물 발진을 포함), 두드러기

2) 시판 후 평가 중 발생한 이상사례
(1) 국외 이상사례
경구용 아리피프라졸 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 시판 후 임상시험, 자발적 보고 등

에서 확인된 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 다음과 같다. 알레르기 반응(아나필락시스 반응, 혈관부종, 후두 연축, 가려움증, 두드러기, 또는 구인두 연축)과 혈당 변동, 병적 도박과 성욕항진증, 딸꾹질, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 하지 불안 증후군이 보고되었다.

(2) 경구용 아리피프라졸 국내 시판 후 조사 결과

경구용 아리피프라졸의 조현병에 대한 재심사를 위하여 12,147명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.58%(435명/12,147명, 591건)이었다. 주 이상사례는 정좌불능증 1.09%(132명), 불면증 0.63%(76명), 추체외로 장애 0.32%(39명), 초조 0.27%(33명), 구역 0.26%(31명), 두통 0.21%(26명), 불안 0.15%(18명), 졸림 0.14%(17명), 근육긴장이상 0.13%(16명), 떨림 0.12%(15명), 어지러움 0.12%(15명), 경직 0.10%(12명)등 이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.46%(420명/12,147명, 566건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 정좌불능증 1.08%(131명), 불면증 0.60%(73명), 추체외로 장애 0.32%(39명), 초조 0.27%(33명), 구역 0.25%(30명), 두통 0.17%(21명), 불안 0.15%(18명), 졸림 0.14%(17명), 근육 긴장 이상증 0.13%(16명), 떨림 0.12%(15명), 어지러움 0.12%(14명), 경직 0.10%(12명) 등 이었다. 중대한 이상사례는 초조, 정신증, 인격장애, 공격적 반응, 실없는 웃음, 혼잣말, 말더듬증, 근육 긴장 이상증, 홍반(다형), 골절, 사망이 각각 0.01%(1명)씩 보고되었으며, 이 중 중대한 약물이상반응은 초조 0.01%(1명), 정신증 0.01%(1명), 공격적 반응 0.01%(1명), 실없는 웃음 0.01%(1명), 혼잣말 0.01%(1명), 말더듬증 0.01%(1명), 근육 긴장 이상증 0.01%(1명), 홍반(다형) 0.01%(1명)이었다. 예상하지 못한 이상사례는 말더듬증 0.08%(10명), 운동과다증 0.07%(9명), 수면장애 0.07%(8명), 안구운동발작 0.04%(5명), 두근거림 0.04%(5명), 이상사고 0.03%(4명), 무감각 0.02%(3명), 의도떨림 0.02%(3명), 환각 0.02%(3명), 위기능이상 0.02%(3명), 침흘림(drooling) 0.02%(3명), 배뇨 장애 0.02%(3명) 등 이었으며, 이 중 말더듬증 0.08%(10명), 운동과다증 0.07%(9명), 수면장애 0.07%(8명), 두근거림 0.04%(5명), 안구운동발작 0.03%(4명), 무감각 0.02%(3명), 이상사고 0.02%(3명), 환각 0.02%(3명), 위기능이상 0.02%(3명), 침흘림(drooling) 0.02%(3명), 배뇨 장애 0.02%(3명), 의도떨림 0.02%(2명) 등은 경구용 아리피프라졸과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 조사되었다.

(3) 근육주사용 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 698명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.62%(116/698명, 205건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응의 발현율은 0.72%(5/698명, 5건)로 조현병(조현병 악화)(0.29%; 2건), 정좌 불능(0.14%; 1건), 추체외로 장애(0.14%; 1건), 안 운동 발작(0.14%; 1건)이 보고되었다. 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응의 발현율은 1.29%(9/698명, 9건)로 조현병(조현병 악화)(0.43%; 3건), 우울증(0.29%; 2건), 지각 이상(0.14%; 1건), 전신 건강 상태 악화(0.14%; 1건), 안정제 투여 합병증(0.14%; 1건), 배뇨 주저(0.14%; 1건)가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 대사변화

비정형 항정신병약물이 고혈당증/당뇨병, 이상지질혈증 및 체중증가를 포함한 대사변화에 관련되어 있다고 알려져 있다. 이 계열의 모든 약물이 약간의 대사변화를 일으킨다고 알려져 있으나, 각 약물마다 약물 고유의 위험도 프로필을 보인다.

(1) 고혈당증 및 당뇨병

성인 조현병 환자를 대상으로 실시된 단기 위약대조 무작위배정 시험에서 공복 시 혈당의 평균 변화는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여군에서 +9.8mL/dL(N=88), 위약 투여군에서

+0.7mg/dL(N=59)이었다. 표3은 베이스라인에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여군의 정상(normal) 및 경계선(borderline) 공복혈당의 비율과 공복 시 혈당 측정의 변화를 보여준다.

표 3. 성인 조현병 환자의 12주 위약대조 단일요법 임상시험에서 잠재적으로 임상적 관련이 있는 공복시 혈당 변화를 가진 환자의 비율(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제)

	베이스라인으로부터의 범주 변화 (1회 이상)	치료군	n/N	%
공복 혈당	정상으로부터 높음 (100mg/dL미만에서 126mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	7/88	8.0
		위약	0/75	0.0
	경계선으로부터 높음 (100mg/dL 이상 126mg/dL 미만에서 126mg/dL 이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	1/33	3.0
		위약	3/33	9.1

(N 베이스라인과 베이스라인 이후에 한번 이상 측정결과가 있는 전체 대상자 수, n 잠재적으로 임상적 관련 변화를 가진 대상자 수)

52주 공개 양극성장애 1형 시험에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 치료를 시작한 환자 중 공복시 혈당에서 1.1%의 환자(2명/187명)의 경우 '정상으로부터 높음'으로 변화를 겪었으며, 9.8%의 환자(5명/51명)의 경우 '경계선으로부터 높음'으로 변화를 겪었다. 종합하면 이 시험에서 2.9%의 환자(7명/238명)가 공복 혈당 정상 또는 경계선으로부터 높은 공복 혈당 상태로 변화를 겪었다.

(2) 이상지질혈증

비정형 항정신병약물로 치료받은 환자에서 의도하지 않은 지질의 변화가 관찰되었다.

표4는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 성인 조현병 환자의 단기 위약대조 무작위 시험에서 총 콜레스테롤, 공복 시 중성지방, 공복시 LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 변화를 비율로 보여준다.

표 4. 성인 조현병을 대상으로 12주 위약대조 단일요법 임상시험에서 잠재적으로 임상적 관련이 있는 혈중 지질 계수 변화를 가진 환자의 비율(아리피프라졸 1개월 지속형 주사제)

	지질 변화	치료군	n/N	%
총 콜레스테롤	정상으로부터 높음 (200 mg/dL미만에서 240 mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	3/83	3.6
		위약	2/73	2.7
	경계선으로부터 높음 (200mg/dL이상 240 mg/dL미만에서 240 mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	6/27	22.2
		위약	2/19	10.5
	다소 증가 (40 mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	15/122	12.3
		위 약	6/110	5.5
공복시 중성지방	정상으로부터 높음 (150 mg/dL미만에서 200 mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	7/98	7.1
		위약	4/78	5.1
	경계선으로부터 높음 (150mg/dL이상에서 200 mg/dL미만에서	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	3/11	27.3

	200 mg/dL 이상)	위약	4/15	26.7
	다소 증가 (50 mg/dL 이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	24/122	19.7
		위 약	20/110	18.2
공복시 LDL콜레스테롤	정상으로부터 높음 (100mg/dL미만에서 160mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	1/59	1.7
		위약	1/51	2.0
	경계선으로부터 높음 (100mg/dL이상 160mg/dL미만에서 160mg/dL이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	5/52	9.6
		위약	1/41	2.4
	다소 증가 (30mg/dL 이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	17/120	14.2
		위약	9/103	8.7
HDL 콜레스테롤	정상에서 낮음 (40 mg/dL이상에서 40 mg/dL미만)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	14/104	13.5
		위약	11/87	12.6
	다소 감소 (20 mg/dL 이상)	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	7/122	5.7
		위약	12/110	10.9

(N 베이스라인과 베이스라인 이후에 한번 이상 측정결과가 있는 전체 대상자 수, n 잠재적으로 임상적 관련 변화를 가진 대상자 수)

52주 공개 양극성장애 1형 시험에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 치료를 시작한 환자 중 공복시 총 콜레스테롤은 2.1%의 환자(3명/146명)에서, LDL 콜레스테롤은 2.2%의 환자(2명/92명)에서 '정상으로부터 높음'으로의 변화가 보고되었으며, HDL 콜레스테롤은 8.5%의 환자(18명/212명)에서 '정상에서 낮음'으로의 변화가 보고되었다. 공복 시 중성지방은 3.6%의 환자(6명/167명)에서 '정상으로부터 높음'으로 변화를 겪었다. 또한 1.0%의 환자(2명/199명)가 공복 시 중성지방 정상 또는 경계선으로부터 매우 높은 상태로 변화를 겪었다.

(3) 체중 증가

비정형 항정신병약물의 투여 시 체중증가가 관찰되었다. 체중의 임상적인 모니터링이 권고된다.

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에 대한 성인 조현병 환자를 대상으로 실시된 단기 위약대조 임상시험에서 12주 체중의 평균변화는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여군에서 +3.5kg(N=99), 위약 투여군에서 +0.8kg(N=66) 이었다.

표5는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에 대한 단기 위약대조 임상시험에서 체중이 7%이상 증가한 성인 조현병 환자의 백분율을 보여준다.

표 5. 성인 조현병 환자를 대상으로 실시된 12주 위약대조 임상시험에서 체중이 7%이상 증가한 환자의 백분율

	치료군	N	n(%)
7%이상 체중증가	아리피프라졸 1개월 지속형 주사제	144	31(21.5)
	위약	141	12(8.5)

(N 베이스라인과 베이스라인 이후에 한번 이상 측정한 결과가 있는 전체 대상자 수)

52주 공개 양극성장애 1형 시험에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 치료를 시작한 환자 중 1.8%(7명/379명)는 체중 증가로 인해 치료를 중단하였다. 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제는 52주에서 베이스라인으로부터 평균 1.0kg의 체중 증가와 관련되었다. 이 시험에서 환자 중 21.4%(79명/370명)는 체중이 7% 이상 증가했으며 15.4%(57명/370명)는 체중이 7% 이상 감소한 것으로 나타났다.

2) 기립성 저혈압 및 실신

이 약은 알파1-아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 기립성 저혈압 관련 반응에는 어지러움, 빈맥, 그리고 일부 환자에서 실신이 포함될 수 있다. 성인 조현병 환자를 대상으로 한 단기 위약대조 임상시험에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 환자에게 전실신(presyncope)의 이상사례가 1/167(0.6%)로 보고되었고, 위약을 투여한 환자에게 실신과 기립성저혈압은 각각 1/172(0.6%)로 보고되었다. 성인 조현병 환자를 대상으로 한 무작위-중단 (유지)[Randomized-withdrawal (maintenance)] 시험의 안정화 단계에서, 기립과 관련된 이상사례는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제를 투여한 환자에서 4/576(0.7%)로 보고되었고, 기립성 혈압 이상(1/576, 0.2%), 체위성 어지러움(1/576, 0.2%), 전실신(1/576, 0.2%) 및 기립성 저혈압 (1/576, 0.2%)을 포함한다.

성인 조현병 환자를 대상으로 한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 단기 위약대조 임상시험에서 각 치료군에게 유의성 있는 혈압의 기립성 변화(반듯이 누워있을 때 값과 비교하여 심박수 25 bpm 이상 증가를 동반한 20mmHg이상 수축기 혈압 감소로 정의)는 없었다. 성인 조현병 환자를 대상으로 한 무작위-중단(유지) 시험의 안정화 단계에서 혈압의 유의성 있는 기립성 변화의 발생률은 0.2%(1/575)이었다.

심혈관 질환(예, 심부전, 심근경색이나 허혈의 병력, 전도 이상), 뇌혈관 질환, 또는 저혈압에 취약한 상태(예, 탈수, 혈량 저하 및 항고혈압제 치료)가 알려진 환자에게 이 약을 주의해서 사용한다. 저혈압에 취약한 환자의 경우 기립성 활력징후의 모니터링을 고려해야 한다.

3) 백혈구감소증, 중성구 감소증 및 무과립구증

임상시험 및 시판 후 경험에 의하면 백혈구감소증 및 중성구 감소증이 경구용 아리피프라졸을 포함한 항정신병약물과 잠정적으로 연관된 것으로 보고되었다. 무과립구증 또한 보고가 있었다.

백혈구감소증 및 중성구 감소증의 위험인자로 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증 및 중성구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/중성구 감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇 달간 총 혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다.

임상적으로 유의한 중성구 감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의깊게 모니터링하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 중성구 감소증 환자(절대 중성구 수<1000/㎣)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.

4) 발작

다른 항정신병 약물과 같이, 이 약은 발작의 기왕력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태의 환자에 대해서는 주의해야 한다. 발작 역치를 낮추는 상태는 65세 이상 고령자군에서 더 많을 수 있다.

5) 인지 및 운동기능의 손상 가능성

다른 항정신병 약물과 같이 이 약은 판단, 사고 또는 운동기능을 손상시킬 수 있다. 이 약의 치료가 환자들에게 바람직하지 않은 영향을 주지 않음이 확실해질 때까지 환자들에게 자동차를 포함한 위험

한 기계조작을 피하도록 알려준다.

6) 체온조절
항정신병 약물로 인해 심부 체온을 감소시키는 신체능력이 파괴될 수 있다. 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 작용이 있는 병용약제 복용 또는 탈수되기 쉬운 환자 등, 심부체온이 증가할 수 있는 상태의 환자에 대해 이 약을 처방할 때는 적절한 관리가 요구된다.

7) 연하 곤란
이 약을 포함한 항정신병약물의 사용은 식도의 운동장애 및 흡인과 관련되어 있다. 이 약과 다른 항정신병약물은 흡인성 폐렴의 위험이 있는 환자에게 주의하여 사용하여야 한다. (1. 경고 1) 치매성 노인 정신질환 환자에서의 뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 사고 참조)

8) 병적 도박 및 다른 강박 행동
환자들이 아리피프라졸을 투여 받는 동안 강렬한 충동들 (특히 도박에 대한 강렬한 충동)을 느끼고 그러한 충동들이 조절되지 않는 것을 경험할 수 있다는 사실이 시판 후 사례 보고를 통해 제시되었다. 도박에 대한 이력이 있는 환자는 병적 도박의 위험이 증가될 수 있으며 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 덜 흔하게 보고된 다른 강박적인 충동들에는 성적 충동, 쇼핑, 폭식, 기타 충동적 또는 강박 행동들이 있다. 환자들이 이러한 행동들을 비정상적인 것으로 인지하지 못할 수 있기 때문에 의사가 환자 또는 보호자에게 아리피프라졸로 치료받는 동안 도박 충동, 강박적인 성적 충동, 강박적인 쇼핑, 폭식 또는 기타 충동들이 새롭게 또는 강렬하게 나타났는지를 물어보는 것은 중요하다. 충동 조절과 관계된 증상들은 기저 질환과 관계가 있을 수 있음에 주의해야 한다. 모든 사례는 아니지만, 몇 가지 사례의 경우 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중지하였을 때 충동들이 사라졌다. 강박 행동들을 인지하지 못하면 환자 본인이나 타인에게 해를 끼칠 수도 있다. 환자들에게 이러한 충동적 행동들이 나타나면 이 약의 용량을 줄이거나 투여 중지를 고려해야 한다.

9) 낙상
이 약을 포함한 항정신병 약물은 졸림, 기립성 저혈압, 운동 및 감각 불안정을 야기할 수도 있고, 이는 낙상 및 이로 인한 골절 또는 다른 손상에 이르게 할 수도 있다. 이러한 영향을 악화시킬 수 있는 질환, 상태 또는 약물을 복용하고 있는 환자에서는, 항정신병약물 치료를 시작할 때 및 장기간 항정신병약물 치료를 지속하는 경우 주기적으로 낙상 위험에 대한 평가를 수행한다.

6. 상호작용
이 약은 주로 중추신경계에 작용하므로, 이 약을 다른 중추작용 약물이나 알코올과 병용 시에는 주의를 기울여야 한다.

1) 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용을 가지는 약물
표 6에서 이 약과 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 제시한다.
표 6. 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용

병용약물 또는 약물계열	임상근거	임상권고사항
강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 강력한 CYP2D6 저해제	강력한 CYP3A4 및/또는 강력한 CYP2D6 저해제와 경구용 아리피프라졸의 병용투여는 아리피프라졸의 농도를 증가시킨다.	이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 또는 강력한 CYP2D6 저해제를 14일 이상 병용하는 경우, 이 약의 용량을 감량한다.

		이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 및 강력한 CYP2D6 저해제를 14일 이상 병용하는 경우, 이 약의 사용을 피한다.
강력한 CYP3A4 유도제	경구용 아리피프라졸과 카바마제핀의 병용투여는 아리피프라졸의 농도를 감소시킨다.	이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예, 카바마제핀)를 14일 이상 병용투여는 피한다.
항고혈압약	Alpha-아드레날린 수용체 길항작용으로 인해, 아리피프라졸은 특정 항고혈압약의 효과를 증강시킬 가능성이 있다.	혈압을 모니터링하고 적절하게 용량을 조절한다.
벤조디아제핀계열	아리피프라졸 단독일 때보다 경구용 아리피프라졸과 로라제팜을 병용하였을 때 진정의 정도는 높았다. 관찰된 기립성 저혈압은 로라제팜을 단독으로 투여했을 때보다 병용했을 때 높았다.	진정과 혈압을 모니터링하고 적절하게 용량을 조절한다.

2) 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용을 가지지 않는 약물
경구용 아리피프라졸의 약동학 시험에 근거하여, 이 약은 파모티딘, 발프로산, 리튬, 로라제팜과 병용시 용량 조절이 필요하지 않다.
또한 이 약과 병용하는 CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A4의 기질에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 추가적으로 이 약과 병용하는 발프로산, 리튬, 라모트리진, 로라제팜 또는 설트랄린의 용량조절이 필요하지 않다.

7. 임부에 대한 투여

1) 임신후기에 항정신병약물(이 약 포함)에 노출된 신생아에서 추체외로 및/또는 금단증상의 위험이 있다. 환자가 이 약 투여 중 임신했거나, 임신을 계획하는 경우 의사에게 이를 알리도록 한다.
임부에서 이 약의 위험성을 확인할 수 있는 충분한 사용경험은 없다.
동물실험에서 생식독성은 기관형성기에 랫드와 토끼에 대해, 출생 전후에는 랫드에 대해 실시되었다. 랫드와 토끼의 기관형성기에 사람최대권장량(Maximum Recommended Human Dose, MRHD)보다 각각 10배, 11배 높은 용량으로 경구 또는 정맥으로 아리피프라졸을 투여시, 태자사망, 태자 체중감소, 잠복고환, 골격의 골화지연, 골격이상, 횡경막탈장이 있었다. 출생 전후 기간 동안 MRHD보다 10배 높은 용량으로 경구 또는 정맥으로 아리피프라졸 투여시, 임신기간의 연장, 사산, 태자 체중감소, 태자 생존율 감소가 있었다. 임신 중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용하고, 임부에게 이 약이 잠재적인 태아 위험성이 있음을 주지시킨다. 주요 선천적 결손과 유산에 대한 잠재적인 위험율이 알려져 있지는 않으나, 미국의 경우 각각 2-4%, 15-20%이다.

2) 태아/신생아의 이상반응
임신후기에 항정신병약물(경구용 아리피프라졸 포함)에 노출된 신생아에서 초조, 근육 긴장 항진증, 근긴장 저하증, 떨림, 졸림, 호흡 고통 및 섭식장애를 포함한 추체외로 및 금단증상이 보고되었다. 이러한 증상의 중증도는 다양하다. 일부 신생아들은 특별한 치료 없이 수시간 또는 수일 안에 회복되며, 나머지는 입원 연장이 필요했다. 신생아에 대해서는 추체외로 증상 또는 금단증상이 나타나는지 모니터링한다.

3) 동물 자료

근육주사용 아리피프라졸 현탁액에 대한 발생독성시험은 수행되지 않았다.
동물실험에서 경구 또는 정맥으로 투여한 아리피프라졸에 대해 랫드와 토끼의 가능성 있는 최기형성을 포함한 발생독성이 확인되었다.
임신 중인 랫드에 3, 10, 30 mg/kg[체표면적 mg/m^2기준으로 사람 최대권장량(MRHD: maximum recommended human dose)인 30mg/일의 1, 3, 10배 용량]의 아리피프라졸을 기관형성기에 경구투여하였다. 30mg/kg에서 임신기간이 약간 연장되었다. 태자체중감소(30mg/kg), 잠복고환(30mg/kg), 골격의 경화지연(10, 30mg/kg)으로 볼 때, 치료시 태자의 발육이 조금 둔화되었다. 배-태자 생존률에는 영향이 없었다. 출생자의 체중이 감소(10, 30mg/kg)되고, 30mg/kg투여에서 간횡경막 결절과 횡경막 탈장 등의 빈도가 증가하였다(다른 용량에서는 이 시험을 하지 않았다). 30mg/kg에서는 태자에서도 횡경막 탈장이 조금 나타났다. 출생 후에도 10 및 30mg/kg/day에서 질개구(vaginal opening)가 지연되었고, 생식능의 손상(수태능, 황체, 착상수, 태자생존율 감소, 착상 후 손실의 증가 등 암컷 출생자에까지 미칠 수 있는 영향)이 30mg/kg에서 관찰되었다. 다른 모체독성이 30mg/kg에서 관찰되기도 하지만 이러한 발생상의 영향이 모체독성의 부차적인 것이라는 증거는 없다.
임신 중인 랫드에 아리피프라졸을 기관형성기 동안 정맥주사(3, 9, 27mg/kg/day)하였다. 태자의 체중감소와 태자 골격의 경화지연이 일부 모체독성을 유발하는 고용량에서 나타났다.
임신 중인 토끼에서 10, 30, 100 mg/kg/day (AUC 기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 2, 3 및 11배, 체표면적 mg/m^2기준으로 30mg/day 경구 6, 19, 65배 용량)의 용량으로 기관형성기 동안 경구 투여하였다. 100 mg/kg 투여 대상에서 모체의 사료섭취량이 감소하고, 유산률이 증가하였다. 태자 사망률 증가(100 mg/kg), 태자 체중 감소(30, 100 mg/kg)와 비정상적인 골격흉골의 접합, 30, 100mg/kg), 약간의 골격변형(100 mg/kg)이 있었다.
임신 중인 토끼에서 기관형성기 동안 아리피프라졸을 정맥주사(3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day)하였을 때, 모체독성 을 일으킬 수 있는 고용량에서는 태자의 체중감소, 태자의 이상증가(주로 골격), 및 골격경화의 지연을 나타냈다. 태자의 무영향량은 AUC 기준으로 경구 MRHD의 5배인 10mg/kg과 체표면적 mg/m^2기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 6배인 30mg/kg이었다.
3, 10, 30mg/kg/day(mg/m^2기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 1, 3, 10배 용량)의 아리피프라졸을 분만 전후(임신 전 17일부터 분만 후 21일 까지) 랫드에 경구투여 했을 때 30mg/kg에서 경미한 모체독성과 임신기간의 연장이 관찰되었다. 그리고 사산의 증가, 태자 체중감소(성체가 될 때까지 지속)와 생존률 감소 등이 나타났다.
임신 6일전부터 분만 후 20일까지 아리피프라졸을 정맥주사(3, 8, 20mg/kg/day)한 랫드에 대해서 8, 20mg/kg의 용량에 대해 사산의 증가가 나타났고, 조기 출산 태자의 체중과 생존 감소가 20mg/kg에서 나타났다. 이러한 용량은 상당한 모체독성을 보여준다. 출생 후 행동 및 생식 발달에 대해서는 아무런 영향이 없었다.

8. 수유부에 대한 투여

아리피프라졸은 사람의 모유로 이행된다. 이 약으로 인해 수유중인 신생아·영아에 대해 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유를 중단할지 또는 약물을 중단할지에 대한 결정은 산모에 대한 약물의 중요성을 고려하여 이루어져야 한다.

9. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성의 평가는 이루어지지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 고령자가 젊은 성인 대상자와 다르게 반응하는 지 여부를 판단하기에 충분한

수의 65세 이상의 대상자를 포함하지 않았다. 다른 임상적 사용경험과 약물동태 시험에서 고령자와 젊은 환자의 차이를 확인할 수 없었다. 일반적으로, 고령 환자의 용량선택은 주의해야 하고, 통상적으로 고령자에서의 간장, 신장 또는 심장 기능의 감소, 동반 질환 및 다른 약물치료의 높은 빈도를 고려하여 용량범위의 가장 낮은 용량부터 시작하여야 한다.
단회 및 다회 용량 약물동태시험에서, 조현병 환자에 대한 경구용 아리피프라졸의 집단약물동태 분석에서 연령에 대한 영향은 발견되지 않았다. 연령만을 고려한 용량조절은 권고하지 않는다. 이 약은 알츠하이머병과 연관된 정신질환을 가진 환자치료에 대해 승인되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

1) 사람에서의 경험

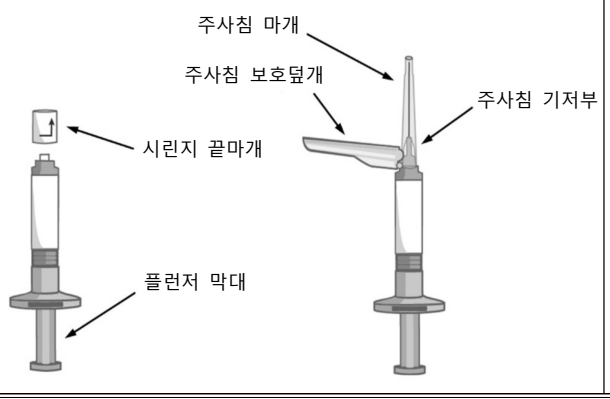
급격히 투여한 최대량으로서 경구용 아리피프라졸을 약 1,260mg까지(최대 권장용량의 42배) 복용한 사례가 있었고, 환자는 완전히 회복되었다.
경구용 아리피프라졸의 과용량(단독 혹은 병용)에서 보고된 흔한 이상반응(전체 과복용 사례 중 5% 이상에서 보고)은 구토, 졸림, 떨림이었다. 경구용 아리피프라졸의 과용량(단독 혹은 병용)시 1명 이상의 환자에서 나타난 다른 임상적으로 중요한 징후나 증상은 산증, 공격성, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 심방세동, 서맥, 혼수, 혼돈 상태, 경련, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 의식 수준 저하, 고혈압, 저칼륨혈증, 저혈압, 기면, 의식 소실, QRS 복합 연장, QT 연장, 흡인성 폐렴, 호흡정지, 뇌전증 지속 상태, 빈맥이 있었다.

2) 과량투여에 대한 처치

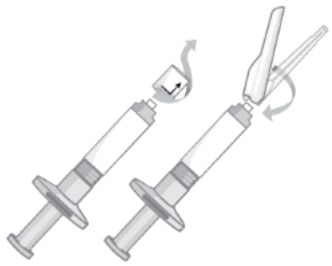
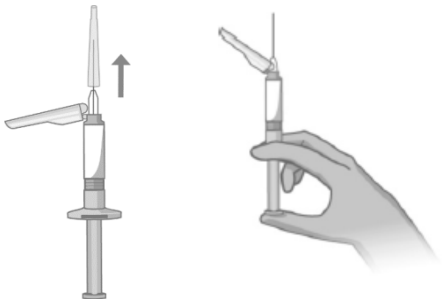
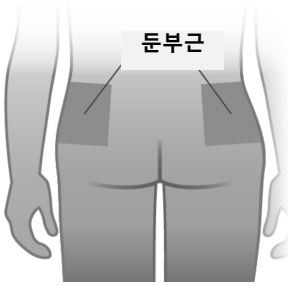
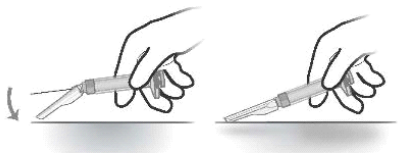
아리피프라졸 과량 투여의 치료에 대한 정보가 따로 있지는 않다. 과량 투여시는 심전도 측정을 하고, QTc 간격의 지연이 있다면 심장에 대한 검사를 시행해야 한다. 다른 경우에 과량 복용에 대한 처치는 기도를 적절히 확보하고, 산소공급 및 환기와 대증요법 등 보조치료에 집중해야 한다. 환자가 회복될 때까지 지속적으로 의학적으로 면밀히 감독하고 모니터링해야 한다.
혈액투석 : 이 약의 과량투여시 혈액투석의 효과에 대한 정보는 없지만, 아리피프라졸의 혈장 단백결합율이 높으므로 혈액투석을 하는 것은 과량 복용에 대한 처치에 유용하지 않을 것 같다.

12. 적용상의 주의

이 약은 둔부근에 근육주사로만 사용한다. 다른 투여 경로로 투여하지 않는다.
투여 전에 육안으로 입자 및 변색에 대해 이 약 프리필드시린지를 확인한다. 현탁액은 불투명하고 우유빛의 흰색인 균질한 현탁액이어야 하며, 현탁액이 변색되었거나 입자가 있을 경우에는 이 약 프리필드시린지를 사용하지 않는다.



제품 구성품:
이 약 (아리피프라졸로서 720mg 또는 960mg) 서방성 주사용 현탁액이 들어 있는 프리필드시린지 1개
22게이지 1.5인치(38mm) 멸균 주사침 1개
21게이지 2인치(51mm) 멸균 주사침 1개

	투여 전 준비사항: 상자에서 이 약 프리필드시린지를 꺼내어 시린지를 손에 10회 이상 두드린다. 그 후 시린지를 10초 동안 강하게 흔들어 균질한 약물이 되게 한다.
	주사침 선택 및 부착: 체형에 따라 주사침을 선택하여 프리필드시린지 끝마개(tip-cap)를 비틀어 당겨 빼고 주사침 기저부를 잡은 채 주사침을 밀어서 안전장치에 완전히 꽂아 시계 방향으로 비틀어 딱 맞도록 한다. 비-비만 환자용: 검은색 주사침 허브(needle hub)가 있는 22게이지, 1.5인치(38mm) 멸균 주사침 비만 환자용: 녹색 주사침 허브가 있는 21게이지, 2인치(51mm) 멸균 주사침
	공기 제거: 이 약 주사를 투여할 준비가 되면, 프리필드시린지를 위로 향하게 들고 주사침 마개를 똑바로 당긴다. 시린지에서 주사침이 느슨해질 수 있으므로 주사침 마개를 비틀지 않는다. 천천히 플런저 막대를 밀어서 현탁액이 주사침의 아랫부분을 채울 때까지 공기를 제거한다
	둔부근 주사: 프리필드시린지의 전체 내용물을 환자의 둔부근에 천천히 근육주사로 주사하며, 주사부위를 문지르지 않는다. 다른 투여 경로로 투여하지 않는다.
	폐기 방법: 편평한 표면에 대고 주사침이 보호덮개 내에 완전히 맞물릴 때까지 안전 보호덮개를 누른다. 사용한 시린지와 사용하지 않은 주사침은 승인된 폐기물 용기에 넣어서 즉시 폐기한다. 사용하지 않은 주사침은 나중에 사용하기 위해 보관해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

약물 남용 및 의존성

아리피프라졸의 남용, 내성 또는 신체적 의존성의 가능성에 대해 사람에게서 체계적으로 연구되지

않았다. 원숭이에 대한 신체적 의존성 연구에서, 갑작스런 투여 중지 후 금단증상이 관찰되었다. 임상시험에서는 약을 얻으려는 행동 경향을 보이지는 않았지만, 이러한 소견은 체계적이지 않았으므로 이러한 제한된 경험을 바탕으로 중추신경작용 약물이 일단 시판되고 나서 어느 정도 오용, 전용 그리고/또는 남용될지 예측하는 것은 불가능하다. 따라서, 환자의 약물남용 기왕력에 대해 주의깊게 평가해야 하고 이러한 환자에 대해서는 아리피프라졸의 오용 또는 남용의 증거(예, 내성 발현, 용량 증가, 약을 얻으려는 행동)가 있는지 면밀히 관찰해야 한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

조현병과 양극성장애 1형 치료에서 아리피프라졸의 작용기전은 알려지지 않았다. 아리피프라졸의 유효성은 도파민 D2와 세로토닌 5-HT_{1A} 수용체에 대한 부분 효현작용과 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대한 길항작용이 복합되어 매개될 수 있다.

(2) 수용체와의 친화성

아리피프라졸은 도파민 D2 및 D3(각각 K_is 0.34, 0.8 nM), 세로토닌 5-HT_{1A} 및 5-HT_{2A} 수용체(각각 Kis 1.7, 3.4 nM)에 높은 친화성을 나타낸다. 도파민 D4, 세로토닌 5-HT_{2c} 및 5-HT_7, 알파1-아드레날린, 히스타민 H_1 수용체에 중등도의 친화성을 나타내며(각각 K_is 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM, 61 nM), 세로토닌 재흡수 부위(K_i=98 nM)에 중등도의 친화성을 나타낸다. 아리피프라졸은 콜린성 무스카린 수용체에 대해 뚜렷한 친화성이 없다(IC_{50}>1000nM). D2, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} 이외에 수용체에서의 활성은 아리피프라졸의 다른 이상반응 중 일부를 설명할 수 있다(예, 아리피프라졸에서 관찰되는 기립성 저혈압은 아드레날린 알파1 수용체에 대한 길항 작용으로 설명될 수 있다).

2) 약동학적 정보

이 약의 활성은 주로 모약물인 아리피프라졸과 그보다 적게 그 주요 대사체인 탈수소-아리피프라졸에 기인하는 것으로 추정된다. 주요 대사체인 탈수소-아리피프라졸은 모약물과 유사하게 D_2 수용체에 친화성을 보이며 혈장 모약물 노출의 약 29%를 나타낸다.

이 약은 2개월 동안 아리피프라졸을 전달한다. 이 약은 허가 용량 범위에서 선형 약동학(PK)를 가진다. 정상상태의 아리피프라졸 노출은 4번째 용량에서 도달되었다. 이 약 (960mg, 2개월마다 1회 투여)과 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제(400mg, 매달 1회 투여) 간에 정상상태에서의 혈장 노출을 비교하였다. 아리피프라졸의 평균 혈장 농도(C_{avg})는 이 약 및 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 각각 263 ng/mL 및 280 ng/mL이었다. 아리피프라졸의 최고 혈장 농도(C_{max})는 이 약 및 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 각각 342 ng/mL 및 344 ng/mL이었다.

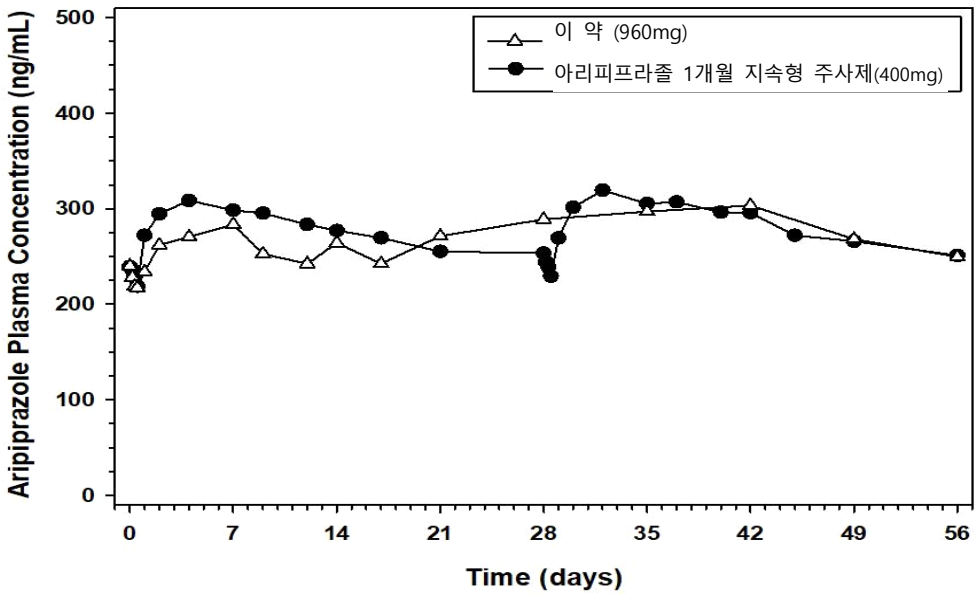


그림 1. 이 약 960mg의 4번째 투여 후 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg의 8번째 투여 후 아리피프라졸의 평균 혈장 농도

3) 임상시험 정보

(1) 조현병

성인의 조현병 치료에 대한 이 약(2개월마다 1회 투여)의 유효성은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 적절하고 잘 통제된 연구에 근거하고 있다.

조현병 치료에 대한 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 유효성은 1건의 급성 재발(relapse) 성인 조현병 환자를 대상으로 한 12주 단기임상시험과 1건의 성인 조현병 환자를 대상으로 한 장기, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 중단(유지) 시험을 통해 확립되었다.

① 단기 유효성

급성 재발(relapse) 성인 조현병 환자를 대상으로 한 12주 단기임상시험, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 정신적 징후 및 증상을 평가하는 일차 평가 지표는 PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)이었다. 일차 평가 변수는 베이스라인부터 10주까지의 PANSS 총 점수의 변화였다.

이 단기임상시험의 선정 기준은 조현병의 DSM-IV-TR 기준을 만족하는 성인 입원 환자를 포함하였다. 또한 시험에 참여한 모든 환자는 스크리닝과 베이스라인에서 PANSS 총 점수≥ 80 및 4개의 특정 정신병적 증상(개념의 와해, 환각 행동, 의심/피해감 또는 이상한 사고 내용)에서 각 PANSS 점수> 4 로 정의되는 급성 정신병적 삽화를 경험해야 했다. 주요 이차 평가 변수는 베이스라인부터 10주까지의 CGI-S(Clinical Global Impression-Severity) 평가 척도 변화였다. 시험 참여 시 환자들의 평균 PANSS 총 점수는 103(범위 82～144), CGI-S 점수는 5.2(markedly ill)이었다.

아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 (n=167)과 위약 (n=172) 대조 12주 임상시험(n=339)에서 환자들은 0, 28, 56일에 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg 또는 위약을 투여받았다. 용량은 단회 기준 400mg에서 300mg 범위 내 감량/증량이 가능하였다. 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제는 10주 말에 PANSS 총 점수개선에 있어 위약 대비 우월하였다.(표 7)

표 7. 조현병 단기 시험(성인)에서의 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 유효성 결과

치료군	일차 유효성 평가 지표 : PANSS 총 점수		
	평균 베이스라인 점수(SD)	베이스라인 대비 LS Mean 변화(SE)	위약 대비 차이a (95% CI)
아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 (400 ~ 300mg)	102.4(11.4)	-26.8(1.6)	-15.1 (-19.4, -10.8)
위약	103.4 (11.1)	-11.7 (1.6)	-

SD: standard deviation(표준편차), SE: standard error(표준오차), LS Mean: least-squares mean(최소제곱평균), CI: unadjusted confidence interval(비보정 신뢰구간)
a 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화 차이(시험약-위약)

또한, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제는 베이스라인부터 10주까지 CGI-S 평균 점수 변화로 나타나는 증상 개선을 나타냈다. 성별, 인종, 나이, 민족성, BMI에 따른 탐색적 하위 그룹 분석 결과는 전체 집단의 결과와 유사했다.

② 장기 유효성
조현병의 증상 조절 유지에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 유효성은 조현병의 DSM-IV-TR 기준을 만족하며 최소 1개의 항정신병약물으로 치료받는 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 중단 시험을 통해 확립되었다. 환자들은 최소 3년의 질병 이력 및 항정신병 치료를 받지 않을 때 재발(relapse) 또는 증상 악화의 이력을 가지고 있었다.

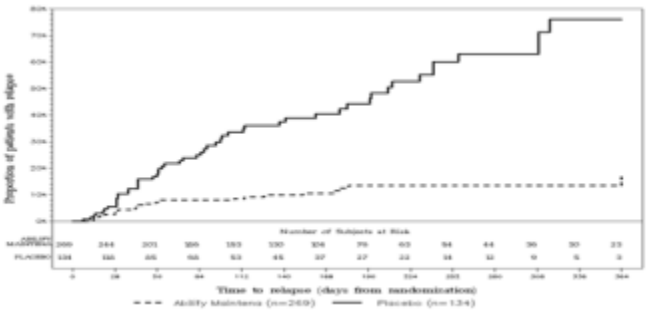
본 시험은 다음의 단계를 포함하였다.
- 4주에서 6주, 공개 라벨, 아리피프라졸 이외에 다른 항정신병약물 치료를 받는 환자를 대상으로 한 경구 전환 단계. 총 633명의 환자가 이 단계에 참여하였다.
- 공개 라벨, 경구용 아리피프라졸의 안정화 단계(목표 용량은 1일 1회 10mg～30mg). 총 710명의 환자가 이 단계에 참여하였다. 환자들은 18세～60세(평균 40세)이었으며 남성이 60%이었다. 평균 PANSS 총 점수는 66(범위 33～124)이며 평균 CGI-S 점수는 3.5(mildly to moderately ill)이었다. 다음 단계로 진행 전, 안정성 기준을 충족해야 했다. 안정성은 4주 연속 방문에서 외래 환자 상태, PANSS 총 점수≤ 80, CGI-S≤ 4(moderately ill), Part 1에서 CGI-SS 점수≤ 2(경증 자살경향성) 및 Part 2에서 CGI-SS 점수≤ 5(minimally worsened), PANSS 항목인 개념의 와해, 의심, 환각 행동, 이상한 사고 내용의 각 항목에서의 점수 ≤4를 모두 충족하는 것으로 정의되었다.
- 최소 12주, 비대조, 단일 눈가림, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 안정화 단계(처음 2주간 경구 아리피프라졸[10mg～20mg/일] 투여와 함께 매 4주 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg 치료). 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 용량은 이상반응으로 인해 300mg으로 감량될 수 있었다. 총 576명의 환자가 이 단계에 참여하였다. 평균 PANSS 총 점수는 59(범위 30～80)이며 평균 CGI-S 점수는 3.2(mildly ill)이었다. 다음 단계로 진행 전, 연속 12주간 안정성 기준(상기 안정성 정의 참조)을 충족해야 했다.
- 재발(relapse)을 관찰하기 위한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 중단 단계. 총 403명의 환자는 안정화 단계 마지막에 투여 받고 있었던 같은 용량의 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제(매 4주 1회 400mg 또는 300mg 투여)과 위약으로 2:1 무작위 배정되었다. 시험 참여 시 환자들의 평균 PANSS 총 점수는 55(범위 31～80), CGI-S 점수는 2.9(mildly ill)이었다. 용량은 단회 기준 300mg에서 400mg 범위 내에서 증량/감량 또는 감량/증량이 가능하였다.

일차 유효성 평가 변수는 무작위 배정부터 재발(relapse)까지의 시간이었다. 재발(relapse)은 다음 기준 중 1개 이상의 첫 번째 발생으로 정의되었다.
1) CGI-I≥ 5 (minimally worse) 및

- 무작위 배정 이후 다음 개별 PANSS 항목(개념의 와해, 환각 행동, 의심, 이상한 사고 내용) 중 어느 항목의 > 4점으로의 증가와 함께 그 특정 항목에 대해 ≥ 2의 절대 증가 또는
- 무작위 배정 이후 다음 개별 PANSS 항목(개념의 와해, 환각 행동, 의심, 이상한 사고 내용) 중 어느 항목의 > 4점으로의 증가 및 통합된 4개 PANSS 항목(개념의 와해, 환각 행동, 의심, 이상한 사고 내용)에 대해 ≥ 4의 절대 증가

2) 정신병적 증상 악화로 인한 입원(부분적 입원 포함). 단, 정신 사회학적 이유로 인한 입원은 제외
3) Part 1에서 CGI-SS 4(중증 자살경향성) 또는 5(자살 시도) 및/또는 Part 2에서 6(much worse) 또는 7(very much worse) 또는
4) 임상적으로 유의한 자해, 다른 사람에 대한 상해, 또는 재산 피해를 초래한 폭력 행동

사전 계획된 중간 분석 결과 위약 투여군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여군으로 무작위 배정된 환자에서 재발(relapse)까지의 시간이 통계적으로 유의하게 긴 것으로 입증되었으며, 시험은 유효성 유지가 증명되어 이후 조기 종료되었다. 최종 분석 결과 위약 투여군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여 군으로 배정된 환자에서 재발(relapse)까지의 시간이 통계적으로 유의하게 긴 것으로 입증되었다(그림 2).



* 이 그림은 총 80건의 재발(relapse)을 근거로 한다.

그림 2. 위약 투여 군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 군의 재발(relapse) 환자의 누적 비율 비교(Kaplan-Meier 분석)

주요 이차 유효성 평가 변수인 재발(relapse) 기준을 충족한 환자의 백분율(%)은 위약군(40%)대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 군(10%)에서 통계적으로 유의하게 낮았다.

(2) 양극성장애 1형 유지치료를 위한 단독요법

성인의 양극성장애 1형 유지치료를 위한 단독요법에서 이 약(2개월마다 1회 투여)의 유효성은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 적절하고 잘 통제된 연구에 근거하고 있다. 이러한 적절하고 잘 통제된 연구의 결과는 아래에 제시하였다.

양극성장애 1형의 유지치료에서 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 유효성은 52주, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 중단 시험을 통해 확립되었다. 대상 환자는 시험 참여시 조증 삽화를 경험하고 있으며 양극성장애 1형의 DSM-IV-TR 기준을 충족하고, 다음 중재(입원 및/또는 기분조절제의 치료 및/또는 항정신병약물 치료) 중 최소 하나를 필요로 하는 충분한 중증도의 조증 증상을 동반한 이전에 조증 또는 혼재 삽화를 최소 1회 이상 경험한 성인이었다.

본 시험은 다음의 단계를 포함하였다.

- 4주에서 6주, 공개 라벨, 아리피프라졸 이외에 다른 양극성장애 1형 치료를 받는 환자를 대상으로 한 경구 전환 단계. 총 466명의 환자가 이 단계에 참여하였다.
- 2주에서 8주, 공개 라벨, 경구용 아리피프라졸의 안정화 단계(목표 용량은 1일 1회 15mg～30mg). 총 632명의 환자가 이 단계에 참여하였다. 환자들은 18세～65세(평균 40.7세)이었으며 여성이 60%

이었다. 평균 베이스라인 점수(범위)는 YMRS 총점 16.9, MADRS 총점 5.7, CGI-BP-S 전체 점수 3.4(mildly to moderately ill)이었다. 다음 단계로 진행 전, 안정성 기준을 충족해야 했다. 안정성은 1회 격주 방문에서 외래 환자 상태, YMRS 총 점수≤ 12, MADRS 총 점수≤ 12, 능동적 자살 경향성 없음(능동적 자살 경향성의 정의 : MADRS 항목 10 에서 4점 이상의 점수 또는 C-SSRS(Columbia Suicide Severity Rating Scale)의 질문 4 또는 5에서 "예"로 대답하는 경우)을 모두 충족하는 것으로 정의되었다.

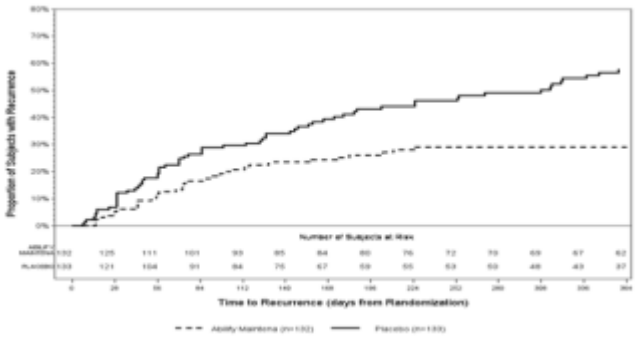
- 최소 12주, 비대조, 단일 눈가림, 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 안정화 단계(처음 2주간 경구 아리피프라졸[10mg～20mg/일] 투여와 함께 매 4주 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 400mg 치료). 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 용량은 이상반응으로 인한 300mg으로 감량이 허용되었다. 총 425명의 환자가 이 단계에 참여하였다. 평균(범위) 베이스라인 점수는 YMRS 총점 5.8, MADRS 총점 3.7, CGI-BP-S 전체 점수 2.1(minimally ill)이었다. 다음 단계로 진행 전, 제6주부터 시작하여 연속 8주간 안정성 기준(상기 안정성 정의 참조)을 충족해야 했다.
- 52주까지 기분 삽화의 재현(recurrence)을 관찰하기 위한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 중단 단계. 총 266명의 환자는 안정화 단계 마지막에 투여 받고 있었던 같은 용량의 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제(매 4주 400mg 또는 300mg 1회 투여)과 위약으로 1:1 무작위 배정되었다. 평균(범위) 베이스라인 점수는 YMRS 총점 2.8(0～12), MADRS 총점 2.7(0～12), CGI-S 전체 점수 1.7(minimally ill)이었다. 용량은 내약성으로 인해 300mg으로 감량할 수 있었으며 단회 400mg으로 복귀할 수 있었다.

일차 유효성 평가변수는 무작위 배정부터 기분 삽화 재현(recurrence)까지의 시간이었다. 재현(recurrence)은 다음 기준 중 1개 이상의 첫 번째 발생으로 정의되었다.

1) 기분 삽화로 인한 입원 또는
2) 다음 중 하나라도 해당되는 경우
- YMRS 총 점수 ≥ 15 또는
- MADRS 총 점수 ≥ 15 또는
- CGI-BP-S(Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity) 점수 > 4 (전체 점수) 또는

3) 질병 (양극성장애 1형) 악화의 중대한 이상사례(SAE) 또는
4) 유효성 부족으로 인한 중단 또는 질병 악화의 이상사례(AE)로 인한 중단 또는
5) 기저 기분 장애 증상 치료를 위해 추가적인 기분 안정제, 항우울제 치료, 항정신병제 및/또는 허용된 용량을 초과하는 벤조디아제핀 증량이 필요한 임상적 악화 또는
6) 능동적 자살 경향성(MADRS 항목 10 에서 4 점 이상의 점수 또는 C-SSRS 의 질문 4 또는 5 에서 "예"로 대답하는 경우로 정의)

분석 결과 위약 투여군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여 군으로 무작위 배정된 환자에서 기분 삽화 재현(recurrence)까지의 시간이 통계적으로 유의하게 긴 것으로 입증되었다(그림 3).



* 이 그림은 총 103건의 재현(recurrence)을 근거로 한다.

그림 3. 위약 투여 군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여 군 환자에서 기분 삽화의 누적 재현률(recurrence rate) 비교(Kaplan-Meier 분석)

기분 유형별 재현(recurrence) 분석 결과 위약 투여군 대비 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여군 환자에서 조증 및 혼재 기분 삽화 재현(recurrence)까지의 시간이 통계적으로 유의하게 긴 것으로 입증되었다. 우울 기분 삽화의 재현(recurrence)까지의 시간을 지연시킴에 있어 치료군 간의 상당한 차이는 없었다. 하위그룹 분석에서 나이, 성별, 인종에 따른 반응성 차이에 관한 명확한 증거는 없었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성, 변이원성, 수정능력 저하

① 발암성

근육 주사용 아리피프라졸 현탁액에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

ICR 마우스 및 SD(Sprague-Dawley) 랫드와 F344 랫드를 대상으로 경구용 아리피프라졸의 전 생애기간 동안의 발암성 시험이 수행되었다. 2년 동안 ICR 마우스를 1, 3, 10, 및 30 mg/kg/day 용량으로, F344 랫드에는 1, 3, 및 10mg/kg/day 용량으로 아리피프라졸을 경구 투여하였다[mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 각각 0.2~5배 및 0.3~3배 용량]. 또한, SD 랫드에 2년 동안 10, 20, 40 및 60mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 경구 MRHD 3~19배 용량)을 경구투여 하였다. 아리피프라졸은 수컷 마우스나 수컷 랫드에게 암을 유발하지 않았다. 암컷 마우스에 3~30mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 0.5~5배 용량) 경구투여시, 뇌하수체선암, 유선암 및 선극세포종의 발생률이 증가했다. 암컷 랫드에 10mg/kg/day (mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 3배 용량) 경구투여시, 유선 섬유선종 발생이 증가했다. 또한 60mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 19배 용량)을 경구투여시 부신피질 암종과 부신피질 선종/암종 복합 발생률이 증가하였다.

다른 항정신병약물을 장기 투여하였을 때 설치류의 뇌하수체와 유선 상에 증식 변화가 관찰되었고 이는 프로락틴에 의해 매개된 것으로 간주된다. 아리피프라졸의 발암성시험에서 혈장 프로락틴은 고려하지 않았다. 13주간의 섭식 투여(Dietary study)에서 유선, 뇌하수체 종양과 연관있는 농도에서 암컷 마우스의 혈장 프로락틴 농도 증가가 관찰되었다. 그러나 암컷 랫드에서의 4주, 13주간의 섭식 투여(Dietary study)에서 유선암과 연관 가능성이 있는 농도에서 혈장 프로락틴은 증가하지 않았다. 설치류에서의 프로락틴이 매개된 내분비암의 발견이 인간의 위험성과 상관관계가 있는지 여부는 아직 밝혀지지 않았다.

② 변이원성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험, 박테리아를 이용한 DNA수복 시험, 마우스 림포마 세포를 이용한 유전자돌연변이 시험 및 Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상 시험, 마우스를 이용한 체내 소핵시험 및 랫드를 이용한 부정기 DNA 합성시험을 통해 아리피프라졸의 변이원성에 관한 시험이 실시되었다. 아리피프라졸 및 대사체(2, 3-DCPP)은 대사활성에 관계없이 Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하였다. 대사체(2, 3-DCPP)는 대사활성이 없는 Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상 시험에서 변이증가를 유발하였다. 마우스를 이용한 체내 소핵시험에서 양성반응이 있었으나, 인간과는 무관한 작용기전에 의한 반응이었다.

③ 수태능 이상

근육 주사용 아리피프라졸 현탁액에 대한 교배 및 수정능력 시험은 수행되지 않았다.

암컷 랫드에서, 아리피프라졸 경구 용량 2, 6, 20 mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 0.6, 2, 6배 용량)을 교배 2주전부터 임신 후 7일까지 투여하였다. 모든 용량에서 발정주기의 불규칙과 황체 증가를 볼 수 있었지만, 수태능에는 이상을 보이지 않았다. 그러나 착상 전 손실이 6, 20 mg/kg/day

에서 나타났고 20 mg/kg/day에서는 태자체중의 감소도 있었다.
수컷은 20, 40, 60mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 각각 6, 13, 19 배 용량)로 아리피프라졸을 교배 9주전부터 교배기까지 경구투여하였다. 60mg/kg/day에서 정자생성 이상과 40, 60 mg/kg/day에서는 전립선위축을 보였으나 수태능의 이상을 보이지 않았다.

(2) 동물 독성
① 경구용 아리피프라졸
알비노 랫드를 대상으로 경구용 아리피프라졸 60 mg/kg/day을 26주간 투여한 반복투여 독성시험과 40, 60 mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 경구 MRHD의 13, 19배, AUC를 기준으로 경구 MRHD의 7, 14배 용량)을 2년간 투여한 발암성시험에서 망막변성이 나타났다. 알비노 마우스와 원숭이에서는 망막 변성이 나타나지 않았다. 발생기전을 파악하기 위한 추가 연구는 실시되지 않았다. 인체에 대한 위험성은 불명확하다.
② 근육 주사용 아리피프라졸
근육 주사로 실험동물에 투여된 아리피프라졸의 독성 프로파일은 동등한 약물의 혈중 수준에서 경구 투여 후 보이는 것과 대체적으로 유사하다. 개를 대상으로 52주 동안 아리피프라졸 2개월 지속형 주사용 현탁액 반복 투여한 결과 유의미한 국소 자극의 임상적 증거가 나타나지 않았으며, 주사 부위에 축적된 약물에 대한 이물형 국소 육아종성 염증 반응이 약간 관찰되었다. 이러한 영향은 투여를 중단하자 점차 해소되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관 (1-30℃), 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국오츠카제약(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 27

자사제조, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Mima Factory, 1-3 Azasatohirano, Mima-cho, Mima-shi, Tokushima 771-2106, Japan

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ (조품제조소)아리피프라졸, 20210513-209-J-844, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Second Tokushima Factory, 제조소 소재지: 224-18 Hiraishi Ebisuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima

○ (조품제조소)아리피프라졸, 20210316-209-J-877, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Saga Factory 제조소 소재지: 5006-5 Aza Higashiyama, Omagari, Yoshinogari-cho, Kanzaki-gun, Saga, Japan

○ (원료의약품)아리피프라졸일수화물, 20250225-209-J-1785, Valdepharm., 제조소 소재

지: Parc Industriel d'Incarville Parc de la fringale CS 10606 27106 Val de Reuil, France

1.4 허가조건

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.04.28.	2023.05.01.	2023.05.01.	-	-
보완요청 일자	2023.07.21.	2023.07.18.	2023.07.19.	-	-
보완접수 일자	2024.03.19.	2024.03.20.	2024.03.19.	-	-
최종처리 일자	2025.02.26.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	X	X	X	X	X	△	○	X	△	X	○	X	○	○	
제출여부		-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○		-	-	○	○	X	X	X	X	X	○	X1)	X	X1)	X	○	X	○	○	
면제사유	1) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제5호나.에 따라 임상시험결과로 갈음																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(아빌리파이아심투파이주사 720밀리그램, 960밀리그램)은 2개월마다 둔부근에 근육주사로 투여하는 아리피프라졸의 지속 방출 주사제(2-month Ready to use Long-acting injectable, 2M RTU LAI)로서, 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」(식약처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품, 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제) 및 새로운 용법·용량에 해당함.
- 아리피프라졸을 주성분으로 한 경구용 정제(아빌리파이정)가 2002.8.1. 국내 허가되었고, 동결건조물이 프리필드 시린지에 충진된 1개월 지속형 주사제인 아빌리파이메인테나주사(Q1M IM depot)는 2015.12.23.에 품목허가됨.
- 조현병 및 양극성 장애 I 형 환자에서 경구용 아리피프라졸 투여 중인 환자에서 신청 품목으로 전환요법 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제에서 신청 품목으로의 전환요법에 대하여 제제 간 약동학적 결과에 기반한 임상적 안전성·유효성 평가자료(PK bridge)를 제출하여 수입 품목허가 신청함.
- 안전성·유효성에 관한 주요 제출자료로서 ▲ 비임상시험자료(비글견 단회투여 및 52주 반복투여 후 26주 회복기가 포함된 국소내성시험자료) ▲ 임상시험자료(① 약물 방출 양상 및 약동학 평가, ② 제제별 생체이용률 비교 및 혈중 적정 약물 농도와 유지 기간, ③ 조현병 및 양극성 장애 I 형 환자 대상 임상시험에서 신청 품목과 경구제제 또는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제와 안전성·유효성 비교, ④ 경구 아리피프라졸 제제에서 이 약으로 전환 평가자료 등)이 제출되었음.
- 투여경로(둔부근 근육주사)에 대한 주성분 초회통과효과 차이, 약물 대사 차이에 따른 약물상호작용에 미치는 영향에 대하여는 아빌리파이메인테나주사 심사 시 검토되었음
- (비임상) 비글견에 52주 동안 신청 품목을 반복 투여(4주마다 근육주사)하였을 때, 유의미한 국소 자극의 임상적 증거는 나타나지 않음
- (임상) 신청 품목 근육주사 시 2개월 동안 아리피프라졸을 방출하며, 정상상태 아리피프라졸 노출은 4번째 용량에서 도달함. 조현병 및 양극성 장애 제 I 형 환자의 유지치료 시 권장되는 아리피프라졸 경구투여 용량 범위는 10~20mg이며, 아리피프라졸 경구투여 용량(10-20mg)과 1개월 지속형 주사제 400mg에 상응하는 신청 품목의 용량은 960mg이었음. 조현병 및 양극성 장애 I 형 환자 대상 핵심 임상시험(031-201-00181)에서 두 제제(2M vs 1M) 간 안전성, 내약성 및 정상상태 노출 평가를 수행한 결과, 신청 품목(960mg) 정상상태 노출이 1개월 지속형 주사제 400mg 노출과 유사하였고, 증상 재발이나 효과 부족으로 치료를 중단한 사례는 두 군 모두 없었음. 또한 예상하지 못한 이상반응은 나타나지 않음.

⇒ 아리피프라졸 제제에서 확보된 약동-임상효과와의 상관관계, 제제 간 약동학적 유사성, 환자 대상 제제 간 안전성·유효성 비교 평가자료 등 제출자료를 종합적으로 검토하였을 때, 신청 품목은 기허가 아리피프라졸 제제와 유사한 효과를 나타낼 것으로 예상되며, 새로운 안전성 관련 문제는 확인되지 않음. 따라서 신청 품목의 전반적 유익성-위해성 프로파일은 기허가된 아리피프라졸 제제와 다르지 않은 것으로 사료됨.

- 신청 허가사항(효용주) 중 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 제출된 자료에 근거하여 일부 시정함.

[약어 및 정의]

- 1M : 1-month
- 2M : 2-month
- IM : intramuscular
- LAI : long-acting injectable
- RTU : Ready to use

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아빌리파이아심투파이주사720, 960밀리그램(아리피프라졸일수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 117 정신신경용제
- 약리작용 기전: 도파민 D_2와 세로토닌 5-HT_{1A} 수용체에 대한 부분 효현작용과 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대한 길항작용이 복합되어 매개
- 기타 약물의 간단한 설명: 아리피프라졸 2개월 (2M) 즉시 사용가능한 (Ready to use, RTU) 지속형 주사제(LAI)로 재 용해가 필요하지 않으며, 둔부근에 근육 내 (IM) 주사로 2개월마다 투여하는 것을 목표로 개발됨
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 아리피프라졸 제제 투여 중인 환자의 치료 지속성 및 사용 편의성을 제공(경구 투여 또는 1개월마다 근육주사 → 2개월마다 근육주사)하여 순응도 개선이 예상됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목(아빌리파이아심투파이주사)은 재용해가 필요 없는 단일 챔버형 프리필드 시린지로 제공되는 새로운 제제(2M RTU LAI)임. 기허가된 아빌리파이메인테나주사(1개월 지속형 주사제, 서방성 현탁액 동결건조 분말 주사제로 희석하여 사용)와 동일한 환자 모집단(조현병, 양극성장애 Ⅰ형)에서 둔부근에 근육주사를 통해 2개월마다 투여하는 것을 목표로 함
- 아리피프라졸 RTU LAI 제제는 아리피프라졸 IM depot 제제에 비해 더 높은 아리피프라졸 농도로 설계(1M LAI 200mg/mL vs 2M LAI 300mg/mL)되었으며, 신청 품목은 300mg/mL 농도로 1프리필드시린지 당 2.4mL(아빌리파이아심투파이주사720밀리그램) 및 3.2mL(아빌리파이아심투파이주사960밀리그램) 충진된 아리피프라졸 현탁액임
- 신청 품목은 미국 FDA(2023.4.27. 허가)에서 '조현병의 치료, 양극성장애 Ⅰ형 유지치료를 위한 단독요법', EMA(2024.3.25. 허가)에서는 '아리피프라졸에 안정화된 성인에서 조현병의 유지 치료' 적응증에 대해 허가됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 조현병, 양극성장애 Ⅰ형

1) 조현병

- 조현병은 전세계 인구의 0.5~1%가 앓고 있으며, 우리나라에도 25만에서 50만명이 앓고 있을 것으로 추정됨. 조현병의 경과 및 예후는 매우 다양하나, 청소년기 또는 청년기에 발병이 시작됨
- 일반적인 경과는 전구기, 급성기, 잔류기/안정기임. 전구기는 명백한 정신병적 증상이 나타나기 전 단계로 환자의 일상생활 기능이 변화하는 시점부터 명백한 정신병이 발병하기 전까지의 기간에 해당함. 급성기는 전구기를 지나 망상, 환각, 와해된 행동 및 언어 등 급성 정신병적 증상이 나타나는 시기를 말하며, 잔류기/안정기는 치료를 통해 양성증상이 호전된 후 약한 증상이 남아 있거나 음성증상과 인지기능의 장애가 주된 문제가 되는 시기임
- (증상) 크게 망상, 환청, 부적절한 행동 등과 같은 양성증상, 말수나 행동이 줄어드는 등의 음성증상, 집중력, 판단력 등 사고능력이 떨어지는 인지증상 등으로 나뉠 수 있음
- (치료) 증상 단계에 따라 급성기 치료와 유지치료로 나뉨. 급성기 치료에는 환청, 망상과 같은 정신병적 증상

의 호전으로 목표로 항정신병약물을 복용하고 지지적 정신치료 실시. 급성 증상이 호전되면 유지치료를 진행함. 증상이 호전되더라도 약물치료를 유지하지 않으면 5년 내에 90% 이상 재발함. 재발 시 유지치료 기간이 더욱 길어지고 만성화되므로 재발 방지는 중요함. 뇌의 신경전달물질인 도파민, 세로토닌, 글루타메이트 등의 불균형이 조현병과 관련이 있으며, 이러한 신경전달물질의 균형을 되돌릴 수 있는 항정신병약물을 투여해야 함

2) 양극성장애 Ⅰ형

- 기분장애에 속하는 질환으로 1번 이상의 조증삽화를 경험한 경우 양극성장애 Ⅰ형으로 진단. 전형적인 양극성장애 Ⅰ형의 유병률은 1% 내외이며 남녀 유병률은 같으며, 평균 발병연령은 30세 혹은 그 이전임. 양극성장애는 기분증상과 더불어 인지증상이 동반(15~60%)될 수 있으며, 그 증상으로는 언어 작업기억의 어려움, 행동계획을 수립하는데 어려움, 우선순위 결정에 대한 어려움, 둔하거나 느려지는 사고과정 등이 있음
- (증상) 비정상적이면서 지속적으로 상승된, 팽창된 또는 과민한 기분과 비정상적이면서 지속적으로 증가된 목표 지향적 활동 또는 에너지가 나타남, 기분장애 및 증가된 에너지와 활동이 평소 모습에 비해 변화가 뚜렷하며 심각한 정도로 나타남(과장된 자존심 또는 과대성, 수면욕구 감소, 평소보다 말이 많아지거나 계속 말을 함, 사고의 비약 또는 사고가 질주사는 듯한 주관적인 경험, 주의산만, 초초 등)
- (치료) 가장 핵심적인 치료는 약물치료이며, 이외 정신치료, 가족치료, 전기경련치료 등이 있음. 치료를 위해 기분조절제(리튬, 발프로산 등), 항정신병약물, 항우울제, 수면제, 항불안제 등 사용

(* 출처: 보건복지부 국립정신건강센터 국가정신건강정보포털)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

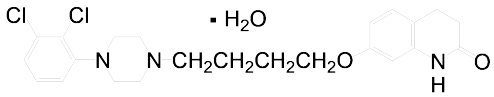
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
아리피프라졸 일수화물	Aripiprazole Monohydrate	$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$: 466.40	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 아리피프라졸일수화물(별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400, 인산이수소나트륨일수화물, 염화나트륨, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험
■ 기타시험(재용해 용액, 용해시간)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40%RH	프리필드시린지	기준 내 적합
가속시험	40℃/20%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여독성시험 1건, 국소내성시험 2건 제출 (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험	SD 랫드	IM	단회	50mg/kg RTU 또는 Abilify Maintena	No	14075	[redacted]
국소내성 시험	비글견	IM	단회 (8일, 29일, 57일에 부검)	300mg/mL(1.4 mL/동물당)→ 420mg 투여	Yes	029242	
	비글견	IM	52주 (+회복기 26주) 49주까지 4주마다 투여. 24주, 52주 및 회복기 26주에 부검	300mg/mL(1.4 mL/동물당)→ 420mg 투여	Yes	030649	

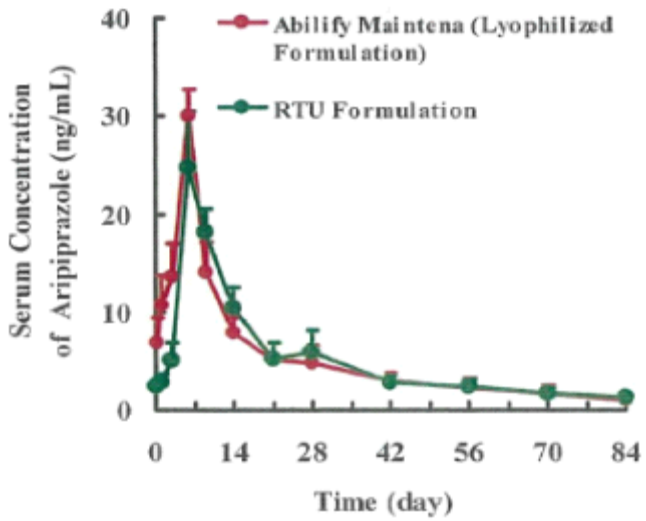
4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- **아리피프라졸 IM 데포 RTU 주사제에 대한 약동학 연구 (Study #: 14075)**

  수컷 SD 랫드(군당 6마리)에 아리피프라졸 RTU 제제(300 mg/mL) 또는 아리피프라졸 IM depot 주사제(Abilify

Maintena, 200 mg/mL)를 단회 IM (50 mg/kg) 주사하였으며, 84일 동안 주기적으로 혈액 검체 수집. 혈청 아리피프라졸 농도는 두 제제 간에 유사하였으며(아래 표 참조), 두 제제 간 PK 파라미터에서 의미 있는 차이는 없었음. 84일째 마지막으로 측정가능한 농도까지 계산한 AUC84d, Cmax 및 tmax는 유사하게 나타남



4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (국소내성)

4.2.6.1. 단회투여 국소내성

- **비글견을 이용한 단회투여 국소내성시험 (Study #: 029243)**

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2.6.2. 반복투여 국소내성

- **비글견을 이용한 반복투여 국소내성시험 (Study #: 030649]**

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비글견에서 단회투여 및 제49주까지 매월(4주) 반복투여 후 국소내성 및 26주 회복 기간 후 주사 부위 변화 가역성을 관찰한 시험결과가 제출됨. 국소내성 반복투여후 26주의 회복기간 이후에도 육아종성 염증이 존재함이 관찰되어 완전히 회복되지는 않았으나(중증도는 감소), 유의한 근육의 손상이나 섬유증식/섬유증 등 조직학적 변성은 확인되지 않았음. 비글견에 52주 동안 신청 품목을 반복투여하였을 때 유의미한 국소 자극의 임상적 증거는 나타나지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 분석방법과 밸리데이션 보고서(study # 018799, 035871)

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2) : 기타 약동학 시험 2건(study # 036018, 036019)

- **랫드에 2M RTU LAI 제제 근육주사 후 적용된 스트레스가 아리피프라졸 혈중농도-시간 프로파일에 미치는 영향 (Study #: 036018)**

- (시험방법) 아리피프라졸 2M RTU LAI 제제를 1회 근육 내 투여한 랫드에 21일간 다양한 스트레스 자극을 가하고, 혈중 아리피프라졸 농도에 대한 영향 조사. 제어, 마취 제어, 물리적 자극, 운동 자극, 전신 열 자극 및 국소 열 자극으로 구성된 총 6개의 시험군 설정. 이러한 스트레스는 시험물질을 투여한 날로부터 연속 21일 동안 적용. 랫드에 아리피프라졸 2M RTU LAI 제제를 50 mg/kg 용량으로 1회 근육 내 투여하였으며, 투여 전과 투여 후 6시간 및 제1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18 및 21일에 투여 후 혈액을 수집하여 혈중 아리피프라졸 측정함. 이러한 자극이 아리피프라졸의 전신 노출 및 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해, Cmax, tmax, AUCt, AUC∞ 및 시간 0부터 무한대까지 평균 체류 시간 (MRT∞)을 결정함
- (시험결과) 스트레스 적용 후 Cmax 또는 AUC의 변화가 2배 미만이었고 평균 체류 시간 및 tmax 값이 6개 시험군 모두에서 유사하였기 때문에 스트레스 요인이 아리피프라졸 노출에 미치는 영향은 미미함.

- **랫드에 2M RTU LAI 제제를 근육주사 후 항염증제가 아리피프라졸 혈중농도-시간 프로파일에 미치는 영향 (Study #: 036019)**

- (시험방법) 랫드에서 7일간 diclofenac sodium 반복 경구투여와 병행하여 OPC-31 2M RTU LAI 제제의 단회 근육 내 투여 후 혈중 OPC-31 농도에 대한 영향 평가. 랫드에 OPC-31 2M RTU LAI 제제를 50 mg/kg 용량으로 1회 근육 내 투여. OPC-31 2M RTU LAI 제제를 투여한 날로부터 7일 동안 디클로페낙나트륨을 2 및 5 mg/kg 용량으로 1일 1회 경구 투여함. 투여 전, 투여 후 6시간, 그리고 제1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18 및 21일에 투여 후 혈중 OPC-31 농도를 측정함. 디클로페낙나트륨 투여가 OPC-31의 전신 노출 및 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해, Cmax, tmax, AUCt, AUC∞ 및 시간 0부터 무한대까지 평균 체류 시간 (MRT∞)을 결정함
  * 아리피프라졸/디클로페낙나트륨 투여량: 50/0(디클로페낙나트륨의 대조군); 50/2(디클로페낙나트륨 저용량); 50/5(디클로페낙나트륨 고용량)
- (시험결과) 저용량에서 디클로페낙은 아리피프라졸의 노출 (Cmax 및 AUC)이나 tmax에 영향을 미치지 않은 반면, 고용량에서는 아리피프라졸에 대한 노출 (Cmax만)이 최소한으로 감소하였고 tmax가 연장됨
  (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 항염증제(디클로페낙) 영향에 대한 시험 결과에서 고용량에서 아리리프라졸 Cmax 감소 및 tmax 연장 경향이 확인되나, 임상적으로 유의한 변화로는 판단되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 당시 제출자료 증명서 제출함(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료로서 임상약리시험 3건(study # 031-201-00104, 031-201-00181, 031-201-00279), 집단 약동학 시험 보고서 3건(study # 31-18-205, 31-21-201, 31-21-202)이 제출됨
- A Randomized, Open Label, Multiple Dose, Parallel Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2 Month Long Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder (Matthew Harlin et al., CNS Drugs, 37:337-350, 2023) ☞ ***SCIE***

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 임상시험에서의 생물학적 방법과 분석버에 대한 보고서(Abbreviated validation of an automated method for the determination OPC-14597 and OPC-14857 in human plasma by HPLC with MS/MS detection) (study # 6825-275)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- study # 031-201-00104, 031-201-00181(pivotal), 031-201-00279 (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[031-201-00104] 조현병이 있는 성인 시험대상자의 둔부근에 아리피프라졸 2M RTU LAI 단회 투여의 PK, 안전성 및 내약성을 확인하기 위한 공개, 단일 용량 증량, 평행군, 1상 임상시험								
1상	031-201-00104(미국 3개 기관)	일차: 조현병이 있는 성인 시험대상자에서 aripiprazole LAI의 단일 용량 증량 투여의 안전성 및 내약성	공개 라벨, 단일 용량, 증량, 평행군, 다기관 임상시험	조현병 성인(18-64세), 코호트당 18명	코호트1: 아리피프라졸 780mg 둔부근 근육내 투여 코호트2: 아리피프라졸 1200mg 둔부근 근육내 투여	단회	**<약동학>** **<안전성>** -이상반응, 신체검사, ECGs, 활력징후, C-SSRS, EPS, VAS, 주사부위 평가, 병용약물	**<안전성>** -780mg, 1200mg 근육내 투여는 내약성 양호 -가장 흔한 TEAEs는 불면증(8명, 22.2%), 주사부위 통증(11명, 30.6%), 두통(4명, 11.1%)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								-주사부위 통증은 1200mg 8명(44.4%), 780mg 3명(16.7)로 용량의존적으로 보고

이전 아리피프라졸에 내약성이 확인된 대상자가 등록, 이전 이력이 없다면 현재 복용중인 항정신병약물에 추가하여
임상시험용의약품 투여 전 14일 이상 경구 아리피프라졸 1일 3회 10mg(총 30mg/일)을 복용하여 내약성 확립하여야 함.
<PK 파라미터-Aripiprazole>
(생략)

<PK 파라미터-Dehydro-Aripiprazole>
(생략)

(※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

☞ *pivotal 시험을 위한 용량 결정시험 해당*

[031-201-00181] 조현병 또는 양극성 장애 I 형이 있는 성인 시험대상자에서 둔부근에 투여한 아리피프라졸 근육내 Depot(Aripiprazole 2M RTU LAI)의 제1b상, 공개, 반복 투여, 무작위배정, 평행군, 안전성, 내약성 및 약동학 임상시험 ⇒ *pivotal*

1b상	031-201-00181(미국 16개 기관)	일차: 1) 조현병 또는 양극성 장애 I 형이 있는 성인 시험대상자에서 aripiprazole 다회 투여시 안전성 및 내약성 2) 마지막 투여의 투여주기 마지막 날 아리피프라졸 농도의 유사성 확립 3) 투여주기동안 아리피프라졸 노출의 유사성 확립 이차: 아리피프라졸 PK 결정 1) Robust 샘플링 대상자에서 아리피프라졸 첫 투여 후 7일과 14일의 아리피프라졸 농도 결정 2) 32주간의 투여기간 동안 아리피프라졸의 유효성에 대한 정보 수집	공개 라벨, 다회 투여, 무작위, 평행군, 다기관	조현병 또는 양극성 장애 성인(18-64세), 시험군 132, 대조군 134명)	시험군: 아리피프라졸 2M LAI 960mg 둔부근 투여 대조군: 아리피프라졸 IM depot 400mg 둔부근 투여	32주 시험군: 2개월 투여(총 4회 투여), 투여간격 56일(±2일) 대조군: 1개월 투여(총 8회 투여), 투여간격 28일(±2일)	**<약동학>** 아리피프라졸(OPC-14597)과 주요 대사체(OPC-14857)의 혈장 농도 및 약동학적 파라미터(Cmax, tmax, AUCt, AUC∞, t1/2, Z, CL/F) **<안전성>** 이상반응, 신체검사, ECGs, 활력 징후, C-SSRS, EPS, VAS, 주사부위 평가 **<유효성>** PANSS, CGI-S, CGI-I, SWN-S, MADRS, YMRS, CGI-BP	총 266명 무작위 배정, 시험군 132명 중 102명(77.3%) 완료, 30명(22.7%) 중단 대조군 134명중 92명(68.7%) 완료, 42명(31.3%) 중단 **<약동학>** -2M LAI 960mg의 4번째 투여후AUC0-56(days)과 1M 400mg 제제 7번째와 8번째 투여후 AUC0-28(days)의 합 비교시 유사함(GMR [90% 신뢰구간]:1.006[0.851, 1.190]) -2M LAI 960mg의 4번째 투여후 C56은 1M 400mg 제제 8번째 투여후 C28과 유사(GMR [90% 신뢰구간]:1.011[0.893, 1.145]) **<안전성>** -2M LAI 960mg 둔부근내 투여는 전반적으로 내약성 양호 -TEAE 발현율은 시험군과 대조군간 유사(71.2%, 70.9%), 가장 빈번한 TEAE는 주사부위통증(시험군 18.2%, 대조군 9.0%으)과 체중 증가(시험군 22.7%, 대조군 20.9%)로

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								중증 또는 중대한으로 평가된 이상반응은 없었음 **<유효성>** -조현병 환자에서 기저치로부터 PANSS와 CGI-S 변화, 양극성 I 형 장애에서 MADRS, YMRS, CGI-BP, 모든 대상자에서 CGI-I, SWN-S 치료 효과 유사

이전 아리피프라졸에 내약성이 확인된 대상자가 등록, 이전 이력이 없다면 현재 복용중인 항정신병약물에 추가하여 임상시험용의약품 첫 투여 최소 14일 전에 3일간 경구 아리피프라졸을 총 3회 복용하여 내약성을 확립하였음.

스크리닝 전 최소 2개월간 임상적으로 안정적이며 다음의 경구용 비정형 항정신병 약물 중 한가지를 스크리닝전 최소 2개월간 안정적인 용량으로 복용(aripiprazole, brexpiprazole, risperidone, olanzapine, quetiapine, paliperidone, cariprazine, lurasidone, ziprasidone, asenapine), clozapine은 허용되지 않음.

양극성 I 형 장애의 경우 현재 복용약물이 스크리닝전 최소 2개월간 안정된 용량인 경우 복용을 지속함(예: lithium, valproic acid, lamotrigine), 항우울제(예: citalopram, escitalopram, sertraline)

임상시험용의약품 첫 투여시점에서 대상자는 7-14일간(oral overlap)의 현재 경구 항정신병약물을 함께 투여함.
-2M RTU Robust PK 검체 채취 일정에 등록된 시험대상자의 둔부근에 aripiprazole 2M RTU LAI 960 mg (10-20 mg 경구용 aripiprazole과 + 7일간 병용) 또는 aripiprazole IM depot 400 mg (10-20 mg 경구용 aripiprazole과 + 14일간 병용)을

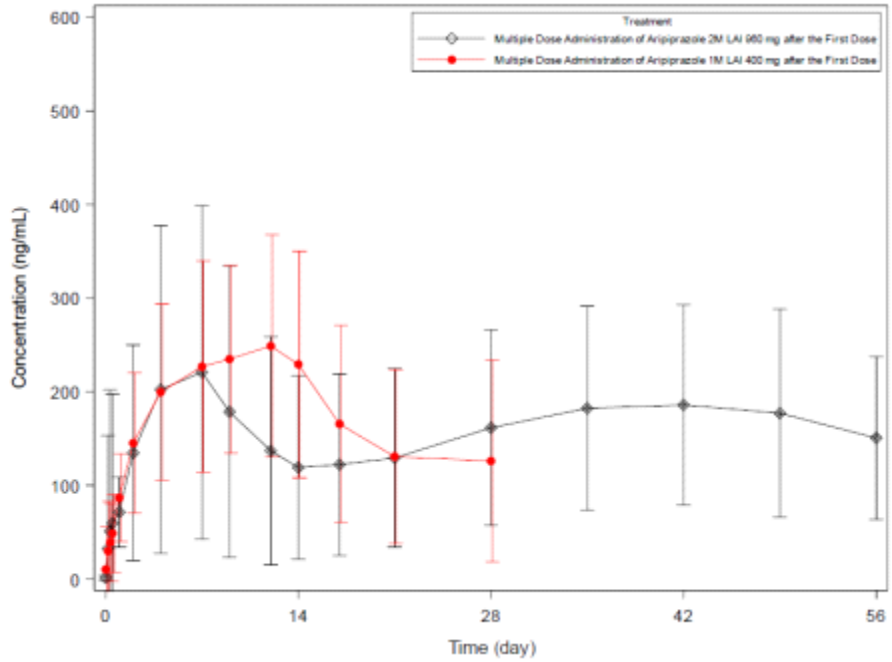
<시험설계>
(생략)

<인구학적 정보>
(표 생략)
→ 이전 투여약물로서 아리피프라졸 경구제 복용: 2M 제제 조현병 28명(30.4%), 양극성 I 형 17(42.5)%, 1M 제제 조현병 22명(23.7%), 양극성 I 형 13(31.7)%/이전 투여약물로서 아리피프라졸 1개월 주사제 복용: 2M 제제 조현병 5명(5.4%), 양극성 I 형 1(2.5)%, 1M 제제 조현병 3명(3.2%)

<약동학 결과>

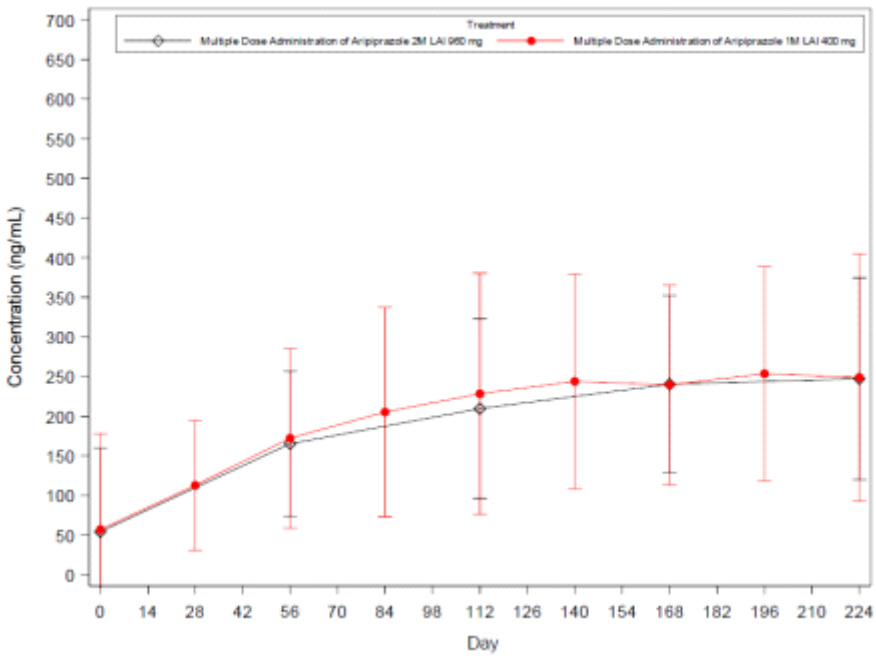
- 최초투여 : 조현병 또는 양극성장애가 있는 시험대상자의 둔부근에 아리피프라졸 2M RTU LAI 960mg(검정색, 42명) 또는 아리피프라졸 IM Depot 400mg(적색, 42명) 최초 투여 후 평균(SD) 아리피프라졸 혈중농도 대 시간 프로파일

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과



☞ 2M 제제와 경구 아리피프라졸을 7일간 병용하였을 때 경구 아리피프라졸 14일간 병용한 1M 제제보다 14일 및 28일에 혈중농도가 낮게 나타남. 마지막 날은 유사하였음. steady state에서는 노출 유사

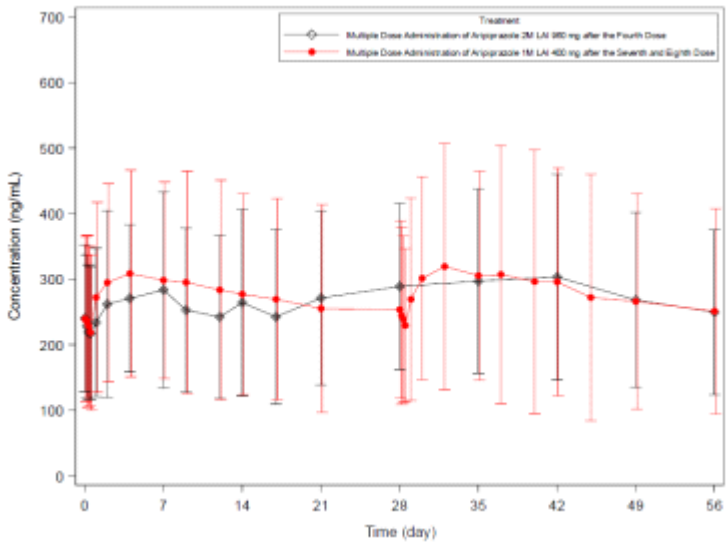
- 반복투여 : 조현병 또는 양극성장애가 있는 시험대상자의 둔부근에 아리피프라졸 2M RTU LAI 960mg(검정색) 또는 아리피프라졸 IM Depot 400mg(적색) 반복투여 후 평균(SD) 아리피프라졸 혈중농도 대 시간 프로파일



☞ 혈중최저농도, 유사하게 유지

- 마지막 투여 후 : 조현병 또는 양극성장애가 있는 시험대상자의 둔부근에 아리피프라졸 2M RTU LAI 960mg(검정색) 또는 아리피프라졸 IM Depot 400mg(적색) 반복투여 후 평균(SD) 아리피프라졸 혈중농도 대 시간 프로파일

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과



<조현병 또는 양극성장애가 있는 시험대상자의 둔부근에 아리피프라졸 2M RTU LAI 960mg 4차 투여 또는 아리피프라졸 IM Depot 400mg 7차 및 8차 투여 후 평균(SD) 아리피프라졸 약동학 파라미터>

PK 파라미터	Aripiprazole 2M RTU LAI 960 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg
	4 차 투여	7 차 투여	8 차 투여
C_{max} (ng/mL)	342 (157)[c]	339 (168)[e]	344 (212)[g]
t_{max} (day)[a]	28.0 (0.930 - 49.0)[c]	6.97 (1.05 - 28.0)[e]	4.07 (0.00 - 28.0)[g]
AUC_{0-56} (ng·day/mL)	14700 (7460)[c]	ND	ND
AUC_{0-28} (ng·day/mL)	7190 (3470)[c]	7760 (4300)[e]	7840 (5170)[g]
AUC_{29-56} (ng·day/mL)	7500 (4200)[c]	ND	ND
PTF%	63.4 (25.1)[c]	ND	48.3 (19.0)[g]
C_{28} (ng/mL)[b]	ND	255 (137)[f]	257 (162)[h]
C_{56} (ng/mL)[b]	250 (128)[d]	ND	ND

ND = 확인되지 않음; PTF% = 최고-최저 변동률.
[a] 중앙값 (최소값 - 최대값).
[b] Robust 및 sparse 검체 채취 일정에 등록된 시험대상자로부터 확인됨.
[c - h] 위와 같은 시험대상자 수 (n): (c) n = 34, (d) n = 96, (e) n = 33, (f) n = 88, (g) n = 32, (h) n = 82.

<아리피프라졸 2M RTU LAI 960mg 4차 투여 또는 아리피프라졸 IM Depot 400mg 7차 및 8차 투여 후 아리피프라졸 약동학 파라미터에 대한 기하평균비 및 90% 신뢰구간>

	PK 파라미터	GMR	90% CI	P-값 [e]
Aripiprazole 2M RTU LAI 960 mg (T) 대 Aripiprazole IM Depot 400 mg (R)	AUC[a]	1.006[c]	0.851 - 1.190	0.0129
	C_{56}/C_{28}[b]	1.011[d]	0.893 - 1.145	0.0011
	C_{max}[b]	1.071[c]	0.903 - 1.270	0.0029

<개별환자 PK 결과>

(※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

<유효성 결과> ※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.
-PANSS 총점(조현병)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

-Clinical Global Impression – Severity(조현병)

Table 11.4.1.2.1-1 Mean Change From Baseline in PANSS Total Score - LOCF (Efficacy Sample - Schizophrenia Subjects)

Trial Week[a]	Statistic	Aripiprazole 2M LAI 960 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg
[redacted]			
Week 32	n	89	85
	Mean (SD)	-2.6 (11.7)	-1.7 (8.5)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.3.1.1.

-Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(양극성 Ⅰ형 장애)

Table 11.4.1.2.3-1 Mean Change From Baseline in MADRS Total Score - LOCF (Efficacy Sample - Bipolar I Disorder Subjects)

Trial Week[a]	Statistic	Aripiprazole 2M LAI 960 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg
[redacted]			
Week 32	n	39	40
	Mean (SD)	-3.5 (9.1)	-3.3 (12.5)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.4.1.1.

-Young Mania Rating Scale(양극성 Ⅰ형 장애)

Table 11.4.1.2.4-1 Mean Change From Baseline in YMRS Total Score - LOCF (Efficacy Sample - Bipolar I Disorder Subjects)

Trial Week[a]	Statistic	Aripiprazole 2M LAI 960 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg
[redacted]			
Week 32	n	39	40
	Mean (SD)	-1.9 (7.1)	-4.7 (7.7)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.4.2.1.

-Clinical Global Impression – Bipolar Version(양극성 Ⅰ형 장애)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 11.4.1.2.5-1 Mean Change From Baseline in CGI-BP Severity of Illness Score for Overall Bipolar Illness - LOCF (Efficacy Sample - Bipolar I Disorder Subjects)

Trial Week[a]	Statistic	Aripiprazole 2M LAI 960 mg	Aripiprazole IM Depot 400 mg
[redacted]			
Week 32	n	39	40
	Mean (SD)	-0.2 (1.0)	-0.6 (1.2)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.4.3.3.1.

-Clinical Global Impression – Improvement(조현병&양극성 Ⅰ형 장애)

Table 11.4.1.2.6-1 Mean CGI-I Score - LOCF (Efficacy Sample - All Subjects)

		Aripiprazole 2M LAI 960 mg			Aripiprazole IM Depot 400 mg		
Trial Week[a]	Statistic	Schizophrenia	Bipolar I Disorder	Total	Schizophrenia	Bipolar I Disorder	Total
[redacted]							
Week 32	n	88	35	123	82	35	117
	Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.1 (1.2)	3.4 (1.1)	3.6 (0.9)	3.2 (1.5)	3.5 (1.1)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.2.1.

-Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment-Short Form(조현병&양극성 Ⅰ형 장애)

Table 11.4.1.2.7-1 Mean Change From Baseline in SWN-S Total Score - LOCF (Efficacy Sample - All Subjects)

		Aripiprazole 2M LAI 960 mg			Aripiprazole IM Depot 400 mg		
Trial Week[a]	Statistic	Schizophrenia	Bipolar I Disorder	Total	Schizophrenia	Bipolar I Disorder	Total
[redacted]							
Week 32	n	89	36	125	84	37	121
	Mean (SD)	0.3 (14.8)	10.3 (16.1)	3.2 (15.8)	-0.8 (16.6)	3.4 (21.4)	0.5 (18.2)

[a]Baseline = last predose evaluation.
Source: CT-5.2.3.1.1.

→PANSS, CGI-S, MADRS, YMRS, CGI-BP, CGI-I, SWN-S로 평가한 유효성 결과에 대하여 1M 제제와 2M 제제간 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않음. 통계적인 차이에 대한 분석은 별도로 이루어지지 않음

[031-201-00279] 조현병 또는 양극성 장애 I형이 있는 성인 시험대상자에서 삼각근 또는 둔부근에 투여한 Aripiprazole 지속형 주사제 (Aripiprazole 1M RTU LAI)의 공개, 단회 및 반복 투여, 약동학, 안전성 및 내약성 임상시험

1상	031-201-0027	일차: 조현병 또는 양극성 장애	2 부 분 , 공 개 라	조현병 또는 양극성	아 리 피 프 라 졸 420mg 1M	단 회 투 여 군: Day1	**<약동학>** - 아 리 피 프 라 졸	총 72명 등록, 52명 PartA, 20명 PartB로 무작위 배정

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	9(미국 4개 기관)	Ⅰ형이 있는 성인 시험대상자에서 둔부근 또는 삼각근으로 aripiprazole 1개월 LAI RTU 420mg 투여의 약동학 이차: 조현병 또는 양극성 장애 Ⅰ형이 있는 성인 시험대상자에서 aripiprazole 1개월 LAI RTU 420mg 단회와 다회 투여시 안전성 및 내약성	벨, 단회투여 및 다회투여, 다기관	장애 Ⅰ형 성인(18-64세)(PartA 단회 각 12명, PartA 다회 각 14명, PartB 단회 각 10명)	LAI RTU →*1M LAI RTU 제제는 아빌리파이 메인테나와 동일한 제제가 아님* PartA: 단회투여 1M (삼각근) 단회투여 1M (둔부근) 다회투여 1M (삼각근) 다회투여 1M (둔부근) PartB: 단회투여 1M (둔부근), 3초이내투여 단회투여 1M (둔부근), 7-8초이내 투여	에 단회 다회투여군: 총 5회 투여 (Day 1, 29, 57, 85, 113일)	(OPC-14597)과 주요 대사체 (OPC-14857)의 혈장 농도 및 약동학적 파라미터 (Cmax, tmax, AUCt, AUC∞, t1/2, Z, CL/F) **<안전성>** -이상반응, 신체검사, ECGs, 활력징후, C-SSRS, EPS, VAS, 주사부위 평가 **<유효성>** -PANSS, CGI-S, SWN-S, MADRS, YMRS, CGI-BP	됨. PartA 단회투여에서 24명 IMP 투여하였으며 20명(83.3) 완료, 4명(16.7%) 중단, PartA 다회투여에서 28명 IMP 투여하였으며 21명(75.0) 완료, 7명(25.0%) 중단, PartB는 20명 IMP 투여하였으며 19명(95.0) 완료, 1명(5.0%) 중단 **<약동학>** -PartA 단회투여에서 삼각근 부위 420m 아리피프라졸 1M LAI RTU 투여는 둔부근에 비하여 AUC0-28, AUC∞가 각각 약 14%, 13% 증가하였고 Cmax가 약 7%감소, tmax 중앙값은 삼각근과 둔부근간 유사(각각 41.97일, 39.05일), t1/2,z도 유사(두 부위 모두 21.4일) -PartB는 3초 이내 시간과 7-8초 이내 느린 주사시간으로 투여후 PK 프로파일 유사

6.4.4. 집단 약동학시험 (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

• study # 31-18-205, 30-21-201, 31-21-202

1) [31-18-205] 성인 시험대상자에서 아리피프라졸 경구투여 및 근육주사(둔부근 또는 삼각근) 시 아리피프라졸의 집단약동학 분석

2) [31-21-201] 성인 시험대상자에서 새로운 지속형 주사제 제형으로 투여한 아리피프라졸의 집단 약동학 분석

- 3가지 모든 제형(경구제, 1M, 2M)에 대한 통합 모델을 얻기 위해 경구용 및 아리피프라졸 IM depot 제형에 대한 기존 pop PK 모델(CSR 31-18-205)을 확장하여 아리피프라졸 RTU LAI의 PK 특성 규명. 경구투여 및 아리피프라졸 IM depot 둔부근 주사에 대한 원래의 popPK 모델에 삼각근 주사 부위를 포함시켜 기존 popPK 모델을 업데이트함(CSR 31-11-287). 집단 PK 분석에 대한 추가 상세사항을 CSR 31-21-201에 제시하였음.
- 목적: 아리피프라졸 RTU LAI의 PK 특성을 규명하는 popPK 모델 개발

3) [31-21-202] 성인 시험대상자에서 아리피프라졸의 새로운 지속형 주사 제형에 대한 투여 전략을 파악하기 위한 모델 기반 시뮬레이션

- 최종 popPK 모델을 사용하여 아리피프라졸 2M RTU LAI에 대한 투여 요법을 파악하고 최적화하기 위해 시뮬레이션을 수행함.

치료 영역 내에서 유효 혈중 농도를 보장하기 위한 아리피프라졸 2M RTU LAI의 투여 요법을 확립하기 위해 아리피프라졸 혈중 농도-시간 프로파일의 시뮬레이션을 수행하였으며, 아리피프라졸 IM depot의 허가된 투여 요법을 비교에 사용하였음.

<시뮬레이션>

- 투여 개시: 실제로 발생할 수 있는 다양한 사례를 다루기 위해 다양한 투여 개시 시나리오를 탐색하였음. 사전 경구용 아리피프라졸 안정화 유무, 아리피프라졸 IM depot에서 전환, 경구용 아리피프라졸 및 경구용 항정신병 의약품으로 안정화된 환자에서 전환
- 정상상태: 960 mg 8주 주기 요법 (Q8W) 아리피프라졸 2M RTU LAI 및 720 mg 아리피프라졸 2M RTU LAI와 400 mg 4주 주기 요법 (Q4W) 아리피프라졸 IM depot의 정상상태 노출 수준 비교
- 유전적 요인: Cytochrome P450 2D6 대사자 상태가 아리피프라졸의 PK에 영향을 미치는 것으로 알려져 있음. 아리피프라졸 IM depot의 권장 시작 용량은 CYP2D6 대사 저하자(PM)에서 4주마다 (Q4W) 300 mg으로, CYP2D6 광범위 대사자 (EM)의 용량보다 25% 낮음. 따라서, CYP2D6 PM에 대해 (960 mg 대비) 비슷하게 25% 더 낮은 용량인 8주마다 (Q8W) 720 mg 아리피프라졸 2M RTU LAI를 탐색하였음..
- 약물-약물 상호작용: CYP2D6 및 CYP3A4가 아리피프라졸 제거에 관여하는 것으로 알려져 있고 집단약동학 모델에서 강력한 CYP2D6 및 CYP3A4 억제제의 영향이 확인되므로 강력한 CYP2D6 및 CYP3A4 억제제의 병용 사용에 대해 저용량을 탐색
- 투약 유연성: 투약 유연성 영향 평가를 위해 조기 투여하거나 늦게 투여하는 투약 시간 위반 시뮬레이션 실시
- 투여누락/지연시 용량: Q8W 투여 구간에서 불완전한 순응 영향 평가를 위한 투여누락/지연시 용량 시뮬레이션
- 약물 과량 방출: 정맥 내 bolus 용량으로 960 mg 아리피프라졸 2M RTU LAI 투여 시뮬레이션 결과, 이론상 가장 심한 형태의 약물과량방출을 나타냄 (즉, 투여 직후에 전체 아리피프라졸 2M RTU LAI 용량의 빠른 흡수)

6.5. 유효성 및 안전성

- 신청 품목(2개월 지속형 주사제)의 안전성·유효성은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제(아빌리파이메인테나주사)의 안전성・유효성을 확장 적용하였음. (※ 민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- study # MMA-344 (Aripiprazole RTU Depot 2 Month Prefilled Syringe Validation Study Report)

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학적 결과에 기반하여 임상적 안전성・유효성 평가를 갈음하기 위하여 1) **최소 유효 혈중농도와 임상효과와의 상관관계, 2) 제제 간(2M vs 1M) 약동학적 유사성 평가, 3) 환자 대상 제제 간 안전성·유효성 비교 평가 자료**가 제출되었음.

  1개월 제제의 3상 임상시험 결과를 바탕으로 한 모델링 분석에서 **아리피프라졸 최소 혈중농도가 95 ng/mL 이상**인 경우에는 95 ng/mL 미만인 환자보다 **조현병 재발 발생 위험**이 4.41배 낮았고(최소 유효 혈중농도의 기준 95 ng/mL 이상은 경구용 아리피프라졸의 최소 유효용량인 10mg/day 투여 후 항정상태에서의 아리피프라졸 최소 혈중농도($C_{min,ss}$) 중앙값 94.0ng/mL을 참고하여 설정), 95-146, 146-200, 200-579 ng/mL 범위로 혈중농도 범위로 구분하였을 때 **95 ng/mL 이상에서는 차별되는 결과 없었음. 최소 유효 혈중농도 이상의 혈중농도를 유지한 경우 유지 치료에서 기대하는 임상적 효과와 관련된 재발 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮아짐**에 따라 **조현병 유지 치료에서의 재발이 아리피프라졸 최소 혈중농도와 상관관계가 있음**이 확인되었음.

  서방성 주사제(depot)는 보통 환자가 경구제제에 안정화된 후 유지 치료를 목적으로 투여하며, 유지 치료에 대한 유효성 평가 변수는 재발/악화를 사용함. 따라서 약동학적 결과에 기반하여 임상적 유효성 평가를 갈음하는 근거로서 **최소 유효 혈중농도**와 **임상 효과(조현병 재발)**의 **상관관계**를 확인하고 **두 제제(2M 및 1M) 간 항정상태**에서의 **약동학적 유사성 평가**(투여간격 종료 시점의 C_{min}과 항정상태 AUC(AUC_{0-tau}값))에서 해당 PK 변수의 90% 신뢰구간 하한의 비율이 **0.8 초과 기준**을 만족하는지를 평가한 것은 **최소 유효혈중농도 유지의 임상적 의미**를 고려할 때 타당하다고 판단됨. 아울러, 031-201-00181 임상시험(핵심임상)에서 환자(정신분열병, 양극성장애)를 대상으로 수행된 안전성·유효성 프로파일의 비교 시 두 제제 간 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음. 질환별 안전성 하

위 분석 결과, 전체 안전성 결과와 다른 특이적인 경향은 확인되지 않음.

비록 경구용 아리피프라졸 제제 투여 중인 환자에서 2M 제제로 시작하는 용법과 관련하여, 핵심 임상시험(2M+ 경구용 아리피프라졸 7일 병용)에서 신청 용법·용량(2M+경구용 아리피프라졸 14일 병용)에 대한 임상적 안전성은 평가되지 않았으나, 실제 환자 투여 후 관찰된 혈중농도, pop PK 시뮬레이션 결과를 종합하여 검토하였을 때, 경구용 아리피프라졸의 초기 병용기간 14일 동안 유의미한 안전성 우려사항은 없을 것으로 사료됨. 따라서, 신청 제제(2M)와 기허가 제제(1M) 간 **유지 치료에 대한 안전성·유효성 프로파일**이 다르다고 판단되지 않음.

첫 번째 투여 후 PK	다회 투여 후 PK
Table 11.5.2.3.2.1-1 Aripiprazole Pharmacokinetic Parameters Following the First Administration of Aripiprazole 2M LAI 960 mg or Aripiprazole IM Depot 400 mg in the Gluteal Muscle of Subjects With Schizophrenia or Bipolar Disorder ND = not determined [a]Median (min - max) [b]Determined from subjects enrolled to the robust and sparse sampling schedules	**Table 11.5.2.3.2.2-1 Mean (SD) Aripiprazole Pharmacokinetic Parameters Following the Fourth Administration of Aripiprazole 2M LAI 960 mg or the Seventh and Eighth Administration of Aripiprazole IM Depot 400 mg in the Gluteal Muscle of Subjects With Schizophrenia or Bipolar Disorder**
두 제제 간 첫 번째 투여 후 AUC_{0-28}, C_{14} 차이 관찰	1M 7회와 8회 투여, 2M 4회 투여 후 항정상태 PK 프로파일 및 파라미터의 유사한 결과 관찰

Table 11.5.2.3.2.1-1

PK Parameter	Aripiprazole 2M LAI 960 mg		Aripiprazole IM Depot 400 mg	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
C_{max} (ng/mL)	286 (203)	37	280 (123)	35
C_7 (ng/mL)	221 (178)	41	227 (113)	42
C_{14} (ng/mL)	119 (98)	38	229 (121)	39
t_{max} (day)[a]	8.58 (3.92 - 55.9)	37	9.04 (3.83 - 27.9)	35
AUC_{0-56} (ng·day/mL)	9180 (4940)	37	ND	-
AUC_{0-28} (ng·day/mL)	4200 (3000)	38	5030 (2580)	35
C_{56} (ng/mL)	165 (91.7)	113[b]	ND	-
C_{28} (ng/mL)	ND	-	112 (82.9)	110[b]

Table 11.5.2.3.2.2-1

PK Parameter	Aripiprazole 2M LAI 960 mg Fourth Dose	Aripiprazole IM Depot 400 mg Seventh Dose	Aripiprazole IM Depot 400 mg Eighth Dose
C_{max} (ng/mL)	342 (157)[b]	339 (168)[d]	344 (212)[f]
t_{max} (day)[a]	28.0 (0.930 - 49.0)[b]	6.97 (1.05 - 28.0)[d]	4.07 (0.00 - 28.0)[f]
AUC_{0-56} (ng·day/mL)	14700 (7460)[b]	ND	ND
AUC_{0-28} (ng·day/mL)	7190 (3470)[b]	7760 (4300)[d]	7840 (5170)[f]
AUC_{29-56} (ng·day/mL)	7500 (4200)[b]	ND	ND
PTF%	63.4 (25.1)[b]	ND	48.3 (19.0)[f]
C_{28} (ng/mL)	ND	255 (137)[e]	257 (182)[g]
C_{56} (ng/mL)	250 (128)[c]	ND	ND

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (미국) ABILIFY ASIMTUFII® extended-release injectable suspension, for intramuscular use (2023.04.27. 허가)
- (유럽) Abilify Maintena 720, 960mg prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe (2024.3.25. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청품목(아빌리파이아심투파이주사) vs 아빌리파이메인테나주사

제품명	아빌리파이심투파이주사 720, 960밀리그램	아빌리파이메인테나주사 300, 400밀리그램
주성분	1 프리필드시린지 중 720mg/2.4mL, 960mg/3.2mL	1 프리필드시린지 중 300mg/1.5mL, 400mg/2.0mL
효능·효과	1. 조현병의 치료 2. 양극성장애 1형 유지치료를 위한 단독요법	1. 조현병의 치료 2. 양극성장애 1형 유지치료를 위한 단독요법
용법·용량	1. 성인: 이 약은 둔부근에 근육주사로 투여해야 하며, 그 외의 경로로 투여해서는 안 된다. 아리피프라졸을 투여한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립한다. 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주 동안 내약성이 충분히 평가되어야 한다.	1. 성인 : 이 약은 근육주사로만 투여한다. 아리피프라졸을 복용한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립한다. 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주 동안 내약성이 충분히 평가되어야 한다.

	이 약의 권장용량은 960mg이며 2개월마다 1회 투여한다. (이전 투여일로부터 56일 이후). 경구용 아리피프라졸 투여 중인 환자 경구용 아리피프라졸을 투여하던 환자에서 이 약 투여를 시작하는 경우, 첫 번째 주사와 함께 경구용 아리피프라졸(10mg~20mg)을 14일 동안 계속 병용한다. 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 투여 중인 환자 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제 (매달 1회 주사) 400mg을 투여하던 환자에서, 이 약 960mg(2개월마다 1회 투여)은 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 다음 예정된 투여 시점에 투여한다. 이 약의 첫 번째 투여는 아리피프라졸 1개월 지속형 주사제의 두 번째 또는 이후 투여 시점에 투여할 수 있다. 이 약 960mg 투여 시 이상반응이 있는 경우, 720mg 2개월마다 1회로 감량할 수 있다. 2개월마다 투여해야 할 예정 시점 전후로 2주 이내에 이 약을 투여할 수 있다. 2. 투여를 놓친 경우 마지막 투여일로부터 8주 이상 14주 미만의 시간이 경과한 경우, 이 약을 가능한 빨리 투여한다. 2개월마다 1회 투여를 재개한다. 마지막 투여일로부터 14주 이상의 시간이 경과한 경우, 이 약의 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일 동안 병용 투여한다. 3. CYP450 상호작용을 고려한 용량 권장사항	시작 용량은 다음의 두 가지 개시요법 중 하나로 투여할 수 있다. · 1회 주사 개시요법: 개시 당일, 아리피프라졸의 치료농도에 도달하기 위해 이전에 복용하고 있던 용량에서 적절히 조절하여 경구용 아리피프라졸(10-20mg)을 14일간 계속하여 복용한다. 이미 아리피프라졸에 대한 내약성이 확인되었고 다른 경구용 항정신병 약물에 안정화된 환자는 항정신성 약물치료농도를 유지하기 위해 이 약 투여 시작 후 복용하고 있는 항정신병약물을 14일간 계속 복용한다. · 2회 주사 개시요법: 개시 당일, 이 약 400mg을 각각의 다른 주사부위에 2회 주사하고 ('4. 투여방법' 항 참조), 이와 함께 경구용 아리피프라졸 20mg을 1회 투여한다. 2회 주사 개시요법은 이전 경구용 아리피프라졸을 안정화된 용량으로 투여 중인 환자에서 이 약으로 전환 시에 투여할 수 있다. 이 약의 권장되는 유지용량은 매달 400mg이다(투여 간격은 26일 이상이어야 한다). 400mg 투여 시 이상반응이 있는 경우, 300mg으로 감량을 고려한다. 2. 투여를 놓친 경우 1) 두 번째 또는 세 번째 투여를 놓친 경우, · 마지막 투여일로부터 4주 이상 5주 미만의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 투여한다. · 마지막 투여일로부터 5주 이상의 시간이 경과한 경우, 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일동안 병용투여하거나, 또는 각각의 다른 주사부위에 2회 주사하고 이와 함께 경구용 아리피프라졸을 20mg 단회 투여한다. 이후 다시 매달 주사일정을 재개한다. 2) 네 번째 이상 투여를 놓친 경우, · 마지막 투여일로부터 4주 이상 6주 미만의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 투여한다. · 마지막 투여일로부터 6주 이상의 시간이 경과한 경우, 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일동안 병용투여하거나, 또는 각각의 다른 주사부위에 2회 주사하고 이와 함께 경구용 아리피프라졸 20mg 단회 투여한다. 이후 다시 매달 주사일정을 재개한다. 3. CYP450 상호작용을 고려한 용량 조절 CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)는 아리피프라졸의 혈중농도가 높아지므로 용량조절이

CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer) 및/또는 강력한 CYP3A4 저해제 또는 강력한 CYP2D6 저해제를 14일 이상 병용하는 환자에서의 용량 조절이 필요하다. <표 1 참조>

CYP3A4 저해제 또는 CYP2D6 저해제를 중단하는 경우, 이 약의 투여용량을 이전 용량으로 증량이 필요할 수 있다.

14일 미만으로 CYP3A4 저해제, CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 유도제를 병용하는 환자는 용량 조절이 권장되지 않는다.

표 1. CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer), CYP2D6 저해제, 3A4 저해제 및/또는 CYP3A4 유도제를 14일 이상 병용투여한 환자에 대한 용량 권장사항

요인	권장 용량
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	720mg (2개월마다 1회)
CYP3A4 저해제를 병용하는 CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	사용을 피한다
이 약 960mg을 투여하는 환자	
이 약과 강력한 CYP2D6 또는 강력한CYP3A4 저해제를 병용	720mg (2개월마다 1회)
이 약과 강력한 CYP2D6 및 강력한 CYP3A4 저해제를 병용	사용을 피한다
이 약과 CYP3A4 유도제를 병용	사용을 피한다

4. 투여방법

필요하다.

CYP2D6 대사저하 환자와 14일 이상 강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 이 약 400mg을 투여받는 환자가 병용하는 경우 300mg으로 용량조절이 권장된다(표 1).

14일 이상 강력한 CYP3A4 저해제 또는 강력한 CYP2D6 저해제를 이 약과 병용하는 것은 아리피프라졸의 농도가 높아질 수 있으므로 피한다(강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 이 약 400mg을 투여하는 환자가 병용하는 경우 제외)(표 1).

CYP3A4 또는 CYP2D6 저해제를 중단하는 경우, 이 약의 투여용량은 증가할 필요가 있다.

아리피프라졸의 혈중농도가 감소하고 유효농도보다 낮아질 수 있으므로, 14일 이상 CYP3A4 유도제를 이 약과 병용하는 것은 피한다.

14일 미만으로 CYP3A4 저해제, CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 유도제를 병용하는 환자는 용량조절이 권장되지 않는다.

표1. CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)와 CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 저해제 및/또는 CYP3A4 유도제를 14일 이상 병용투여한 환자에 대한 용량조절

용량조절 요인	투여용량
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	
CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	300mg
CYP3A4저해제를 병용하는 CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	사용을 피한다
이 약 400mg을 투여하는 환자	
강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제	300mg
CYP2D6 및 CYP3A4 저해제	사용을 피한다
CYP3A4 유도제	사용을 피한다
이 약 300mg을 투여하는 환자	
강력한 CYP2D6 또는 CYP3A4 저해제	사용을 피한다
CYP2D6 및 CYP3A4 저해제	사용을 피한다
CYP3A4 유도제	사용을 피한다

4. 투여방법

깊은 삼각근 또는 둔부근에 근육주사로만 사용한

	이 약은 둔부근에 근육주사로만 사용한다. 다른 투여 경로로 투여해서는 안 된다. 천천히 프리필드시린지 내 내용물 전량을 둔부근에 근육주사하며, 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의한다. (사용상의 주의사항 '12. 적용상의 주의' 항 참조)	다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안된다. 부주의로 인해 혈관에 주사되지 않도록 주의한다. 희석 후 즉시 주사기 내 내용물 전량을 매달 1회 주사한다. 차회 주사시 반대쪽 삼각근 또는 둔부근에 번갈아 주사한다. 2회 주사 개시요법으로 이 약을 시작하는 경우, 다른 두 근육에 있는 두 개의 다른 부위에 주사한다. 동일한 삼각근 또는 둔부근에 2회를 동시에 주사하지 않는다('사용상의 주의사항'항 참조).

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

○ 해당없음