안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 11월 28일

담당자	연구관	과 장
서현옥	임화경	손수정

종류[1]: 안전성유효성(안유)

① 회 사 명	신풍제약(주)	② 문서번호	20130154104호(2013.9.16)
③ 제 품 명	아리파이OD정15밀리그램	④ 분류번호	117(정신신경용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(195.0mg) 중 아리피프라졸(별규) 15.0 mg		
⑥ 성 상	노란색의 원형 구강붕해정		
⑦ 신청효능·효과	1. 정신분열병 2. 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 혼재 삽화의 치료 3. 주요우울장애 치료의 부가요법제		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있습니다. 1. 정신분열병 1) 성인 - 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10mg 또는 15mg입니다. 이 약은 정신분열병의 치료 시, 1일 10-30mg의 용량범위에서 조정될 수 있습니다. 투여량은 항정상태에 도달하는 데에 필요한 2주가 되기 전에 증가시켜서는 안됩니다. - 유지요법: 이 약의 정신분열병에서 유지요법은 3개월 이상 다른 항정신병약물 투여로 안정화된 정신분열병 환자를 대상으로 위약 대비 1일 15 mg 용량에서 재발 여부에 대한 임상시험을 통해 유효성이 입증되었습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자들은 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 2) 청소년(13-17세) - 권장용량은 식사와 관계없이 1일 10mg입니다. 청소년(13-17세) 환자에 대해 1일 10mg과 30mg 용량에서 연구되었습니다. 이 때, 초기 1일 용량은 2mg이었으며, 2일 이후에 5mg, 다시 2일 이후에 10mg으로 증량하였습니다. 그 이후는 5mg 단위로 증량하였습니다. 그러나, 1일 30mg 용량은 1일 10mg 용량보다 효과적		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	이지 않았습니다. - 정신분열병 청소년 환자에서 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 합니다. 3) 다른 항정신병약제에서 변경 기존의 항정신병약제로부터 이 약으로 전환하는 경우 기존제제의 용량을 서서히 줄이면서 이 약의 투여를 시작하는 것이 가장 적당합니다. 대부분 항정신병약의 중복 투여기간을 최소화해야 합니다. 2. 양극성 장애와 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료 1) 성인 - 단독요법 및 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 권장 초기용량은 식사와 관계없이 1일 1회 15mg입니다. 임상반응에 따라 1일 30mg까지 증량할 수 있습니다. 임상시험에서 1일 30mg 초과 용량은 평가되지 않았습니다. - 유지요법: 양극성 장애 Ⅰ형에서 유지요법은 최소 6주 이상 이 약(단독요법으로써 1일 15mg 또는 30mg) 투여로 안정화된 환자를 대상으로 한 임상시험을 통해 유효성이 입증되었습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가되어야 합니다. 2) 소아(10-17세) - 단독요법으로서 권장용량은 식사와 관계없이 1일 10mg입니다. 양극성 장애 Ⅰ형을 가진 소아(10-17세) 환자에 대해 1일 10mg 또는 30mg 용량에서 유효성이 입증되었습니다. 초기용량은 1일 2mg이고, 2일 후에 5mg, 다시 2일 후에 10mg으로 증량합니다. 그 이후는 5mg 단위로 증량해야 합니다. - 양극성장애 Ⅰ형의 소아 환자에서 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 합니다. 3. 주요우울장애 치료의 부가요법제 성인 - 기존의 항우울제를 복용하는 성인 환자에 대한 권장 초기용량은 식사와 관계없이 1일 1회 2~5mg입니다. 주요우울장애 치료의 부가요법제로서 이 약의 유효성은 1일 2~15mg에서 확립되었습니다. 이 약은 1주일 이상의 간격으로 5mg 이하의 용량 범위에서 점진적으로 증량하여야 합니다. - 유지요법: 주요우울장애 치료의 부가요법에 대한 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 되어야 합니다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	·복용편의성 개선을 위하여 물 없이 복용이 가능한 구강붕해정 개발
⑪ 약리작용기전	·partial agonist activity at D_2 and 5-HT_{1A} receptors ·antagonist activity at $5HT_{2A}$ receptors
⑫ 국내외 사용현황	▸ **국내** - 아빌리파이정5, 10, 15밀리그람(한국오츠카제약(주), 2002.8.1. 신약허가) - 아빌리파이정2밀리그람(한국오츠카제약(주), 2008.8.6. 허가) - 아빌리파이오디정10, 15밀리그람(한국오츠카제약(주), 2013.9.30. 허가) ▸ **국외** • 미국: - ABILIFY(aripiprazole) Tablets 2, 5, 10, 15, 20, 30('02.11.15) - **ABILIFY DISCMELT(aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets 10, 15('06.6.7)** - ABILIFY(aripiprazole) Oral Solution 1mg/ml ('04.12.10) - ABILIFY(aripiprazole) Injection FOR IM USE ONLY 7.5mg/ml ('06.09.20) • 영국: - Abilify 5, 10, 15, 30 Tablets('05.6.20) - **Abilify 10mg, 15mg Orodispersible Tablets('05.6.20)** - Abilify 1mg/ml Oral Solution('04.6.) - ABILIFY 7.5 mg/ml solution for injection('04.6.) • **일본**: - エビリファイ錠3, 6, 12mg('06.6.) - エビリファイ散1%('06.6) - **エビリファイOD 錠3, 6, 12, 24mg('12.1.18)** - エビリファイ内用液0.1%('09.4 허가)
⑬ 관련조항	▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.4.5)」제2조제8호 및 [별표I] II. 자료제출의약품 중 '3. 함량만의 증감(단일제→단일제)', '7. 동일투여경로 새로운 제형(정제→구강붕해정)' ▸「의약품동등성시험기준(식약처고시 제2013-115호, 2013.4.5)」
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약

붙임 1. 시정사항 - 아리파이OD정15밀리그램, 신풍제약(주)

<시정사항>
용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음을 알려드립니다.

○ **용법용량**중 '이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있습니다.'를 삭제하고 다음 항목을 추가 기재함

4. 주의할 점
이 약의 개봉 시 정제가 부서지지 않도록 주의하며, 개봉 즉시 건조한 손으로 정제를 혀 위에 올려 놓습니다. 정제는 타액중에서 빠르게 붕해되므로 음료 없이 복용할 수 있습니다.

○ **사용상의 주의사항**중 다음 항목을 추가 기재함

14. 적용상의 주의
복용 전 포장을 열지 않습니다. 포장을 연 즉시, 마른 손으로 정제를 꺼내어 혀 위에 올려놓으면 침에 의해 빠르게 붕해됩니다. 구강붕해정은 물 없이 복용할 수 있으며 필요시 물과 함께 복용할 수 있습니다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 아리파이OD정15밀리그램, 신풍제약(주)

<제출자료의 범위; 「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조제2항>

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성(완제)		독성*									약리			임상		외국현황	국내현황
			장기가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
										국소	의존성	항원성	면역							
3. 함량만의 증감(단일제→단일제)	○	○	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△*	×	○	○

* 현재 허가심사중인 '아리파이OD정10밀리그램'과 '3. 함량만의 증감(단일제→단일제)' 및 주4.를 적용하여 5~20mg 범위에서 약물동태학적 선형소실 입증자료와 아리파이OD정10mg과 15mg간의 비교용출시험 자료 제출

[심사자 종합의견]

- '아리파이OD정10밀리그램'과의 함량증감 의약품으로 약물동태학적 선형소실 입증 후, 비교용출시험자료를 제출하였다.
- '아리파이OD정10밀리그램'이 '아빌리파이정'과의 생물학적동등성 및 구강내에서 흡수되지 않음을 입증하였으므로, 제출자료로서 동 제제의 안전성유효성을 입증한 것은 타당하다.
- 허가심사신청시에는 아리피프라졸 구강붕해정의 허가가 없었으나, 허가심사 중 아빌리파이오디정이 허가되었으므로, 아빌리파이오디정의 허가사항을 참고로 하여 허가사항을 작성하였다.
  - 효능효과 중 재심사 중인 자폐장애와 관련된 과민증, 뚜렛장애에 대해서는 효능효과와 용법용량을 인정하지 않았고, 용법용량 중 "주의할 점"을 추가하였다.
  - 사용상의 주의사항의은 자폐장애와 뚜렛장애에 대한 내용이 제외된 허가사항 변경지시(의약품관리총괄과-942호, 2013.4.26)와 통일하되, "14. 적용상의 주의사항" 및 "15. 일반적 주의"의 내용을 추가하였다.

<제출자료 목록>

1. **기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료**
2. **구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료**: 이희진 주무관 검토
3. **안정성에 관한 자료**: 이희진 주무관 검토
   - 장기보존시험(3개월), 가속시험(3개월)
4. **독성에 관한 자료:** 해당없음
5. **약리작용에 관한 자료:** 해당없음
6. **임상시험성적에 관한 자료**
   - 5~20mg 범위의 선형소실 입증자료
   - 비교용출시험결과보고서: 아리파이OD정10mg vs. 아리파이OD정15mg
7. **외국의 사용현황 등에 관한 자료**
8. **국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료**

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

· 복용의 편의성 증대를 통하여 치료의 순응도를 향상시키기 위해 물없이 녹여서 복용할 수 있는 제형으로 구강붕해정 개발

· 개발 당시에는 구강붕해정의 국내 허가가 없었으므로,

- 아리파이OD정10mg을 아빌리파이정10밀리그람(한국오츠카제약)을 대조약으로 하여 생물학적동등성시험을 수행하고, 구강내 흡수여부를 평가하였으며
- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표1]의 주4.에 따라, 원료약품 및 그 분량 변경수준에 따라 아리파이OD정10mg과의 비교용출시험자료를 제출하고, 5~20mg 범위에서의 선형소실 약물동태를 입증하였다.

2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료: 이희진 주무관 검토

3. 안정성에 관한 자료: 이희진 주무관 검토

4. 독성에 관한 자료: 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료: 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

1) 아리파이OD정10mg과 아리파이OD정15mg의 비교용출시험자료(기준및시험방법의 용출시험액)

- 원료약품 및 그 분량: 변경수준 A
- 제조방법 : 변경수준 B
- 비교용출시험결과 동등

시험결과	평 균 용 출 률 (%)									
용출액	최종 시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정기준	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
pH4.0	30	15	85	15	85.6	87.7	-	-	±10	동등

시험결과	개 별 용 출 률(%)				
용출액	최종 비교시점	시험약 평균용출률	시험약 개별용출률범위	평균용출률(%)	판정
pH4.0	15	87.7 (72.7~102.7)	83.1~89.8	±15%	적합

2) 선형소실 약물동태 입증

- Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Health Volunteers*(J.Clin. Pharmacol, 44(2004)179-187)*

· 건강한 성인을 대상으로 실시한 약물동력, 내약성, 안전성 시험

Study 1: 위약 또는 아리피프라졸 정제 5, 10, 15, 20mg를 14일간 반복투여

Study 2: 위약 또는 아리피프라졸 정제 30mg을 14일간 반복투여

(용량 증가: 10mg 2일 → 20mg 2일 → 30mg 10일)

· 시험결과 5~30mg 범위에서 선형소실 약물동태를 나타냄

Table II Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Subjects Taking Aripiprazole for 14 Days in Studies 1 and 2

		Aripiprazole Dose (mg/day)				
Day	Parameter (Units)	5 (n = 6)	10 (n = 6)	15 (n = 6)	20 (n = 5)	30[a] (n = 5)
1	t_{max} (h)	3.4 ± 0.9	5.0 ± 2.2	3.5 ± 1.5	6.8 ± 3.0	4.0 ± 2.4
	C_{max} (ng/mL)	27.3 ± 4.9	38.9 ± 6.4	70.8 ± 6.3	65.6 ± 16.5	39.8 ± 5.6
	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	411 ± 59	699 ± 139	1063 ± 104	1238 ± 408	622 ± 113
8[b]	t_{max} (h)	3.5 ± 1.4	3.5 ± 1.4	4.7 ± 2.2	4.6 ± 2.1	2.8 ± 1.1
	C_{max} (ng/mL)	76.7 ± 18.7	149 ± 37	218 ± 47	302 ± 173	406 ± 125
	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1382 ± 359	2664 ± 751	3768 ± 955	5612 ± 3183	7430 ± 2428
14	t_{max} (h)	3.3 ± 1.2	2.8 ± 1.2	3.0 ± 0.6	3.6 ± 1.1	3.0 ± 0.7
	C_{max} (ng/mL)	98.2 ± 28.1	163 ± 53	242 ± 36	393 ± 181	452 ± 132
	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1633 ± 508	2947 ± 910	4430 ± 897	7328 ± 3718	8360 ± 3403
	R[c]	3.97	4.21	4.17	5.92	—[d]
	$t_{1/2}$ (h)	56.1 ± 8.8	52.9 ± 10.4	47.4 ± 9.6	68.1 ± 22.9	59 ± 24.0
	CL/F (L/h)	3.3 ± 1.0	3.6 ± 1.0	3.5 ± 0.7	3.4 ± 1.6	4.0 ± 1.2

Table III Pharmacokinetic Parameters from the Compartmental Analysis of Data in Studies 1 and 2

	Aripiprazole Dose (mg/day)				
Parameter (Units)	5 (n = 6)	10 (n = 6)	15 (n = 6)	20 (n = 5)	30[a] (n = 5)
A (ng/mL)	79.3 ± 32.3	117 ± 54	183 ± 123	191 ± 67	144 ± 124
B (ng/mL)	15.8 ± 2.9	35.5 ± 8.6	48.6 ± 15.6	63.1 ± 26.4	29.8 ± 9.2
$t_{1/2}$ (ABS) (h)	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.4
$t_{1/2}$ (α) (h)	2.6 ± 0.3	2.1 ± 0.4	4.5 ± 0.6	2.4 ± 0.7	2.3 ± 1.3
$t_{1/2}$ (β) (h)	71.1 ± 14.2	58.0 ± 7.0	58.7 ± 13.2	78.6 ± 28.2	70.5 ± 27.5
V/F (L)	116 ± 29	134 ± 26	139 ± 40	196 ± 66	132 ± 16
Correlation (R^2)	0.964 ± 0.015	0.979 ± 0.007	0.972 ± 0.011	0.959 ± 0.027	0.987 ± 0.003
k_{10} (h^{-1})	0.028 ± 0.006	0.026 ± 0.005	0.028 ± 0.010	0.019 ± 0.012	0.029 ± 0.012
k_{12} (h^{-1})	0.153 ± 0.024	0.167 ± 0.053	0.140 ± 0.076	0.115 ± 0.036	0.186 ± 0.060
k_{21} (h^{-1})	0.104 ± 0.031	0.155 ± 0.012	0.133 ± 0.072	0.187 ± 0.082	0.159 ± 0.101
AUC_{0-24} (ng•h/mL)[b]	1717 ± 552	3039 ± 855	4256 ± 967	7550 ± 4508	9181 ± 4172

a. Subjects in Study 2 received aripiprazole: 10 mg/day on Days 1 and 2, 20 mg/day on Days 3 and 4, and 30 mg/day on Days 5 through 14.
b. Predicted AUC_{0-24} on Day 14.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 미국: ABILIFY DISCMELT(aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets 10, 15('06.6.7)
- 영국: Abilify 10mg, 15mg Orodispersible Tablets('05.6.20)
- 일본: エビリファイOD 錠3, 6, 12, 24mg('12.1.18)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 아리피프라졸 구강붕해정 허가: 아빌리파이오디정10, 15mg(한국오츠카제약(주), 2013.9.30