

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.04.20.	접수번호	20150069611 20150069625
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)		한국오츠카제약(주)		
제 품 명		아빌리파이메인테나주사 300, 400밀리그램(아리피프라졸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아리피프라졸일수화물		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1프리필드시린지(1.5mL, 2.0mL) 중 아리피프라졸일수화물 312, 416 밀리그램(아리피프라졸로서 300, 400mg)		
신청 사항	효능효과	조현병의 급성치료 및 유지요법		
	용법용량	1. 이 약은 근육주사로만 투여합니다. 이 약의 시작 및 유지용량은 매달 400mg입니다.(이전 투여 후 26일 보다 빠르면 안됩니다.) 아리피프라졸을 복용한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립합니다. 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주 동안 내약성이 충분히 평가되어야 합니다. 이 약의 첫 투여 후, 아리피프라졸의 치료농도에 도달하기 위해 이전에 복용하고 있던 용량에서 적절히 조절하여 경구용 아리피프라졸을 14일간 계속하여 복용합니다. 이미 아리피프라졸에 대한 내약성이 확인되었고 다른 경구용 항정신병 약물에 안정화된 환자는 항정신성 약물치료농도를 유지하기 위해 투여 시작 후 복용하고 있는 항정신병약물을 14일간 계속 복용합니다. 400mg 투여 시 이상반응이 있는 경우, 매달 1회 300mg으로 감량을 고려합니다. 2. 투여를 놓친 경우 1) 두 번째 또는 세 번째 투여를 놓친 경우,		

	· 마지막 투여로부터 4주 이상 5주 미만의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 투여합니다. · 마지막 투여일로부터 5주 이상의 시간이 경과한 경우, 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일 동안 병용투여합니다. 2) 네 번째 이상 투여를 놓친 경우, · 마지막 투여로부터 4주 이상 6주 미만의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 투여합니다. · 마지막 투여로부터 6주 이상의 시간이 경과한 경우, 다음 투여와 함께 다시 경구용 아리피프라졸을 14일동안 병용투여합니다. 3. CYP450 상호작용을 고려한 용량 조절 CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)와 14일 이상 강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 이 약 400mg을 투여 받는 환자가 병용하는 경우 300mg으로 용량조절이 권장됩니다.(표1) 14일 이상 강력한 CYP3A4 저해제 또는 강력한 CYP2D6 저해제를 이 약과 병용하는 것은 아리피프라졸의 농도가 높아질 수 있으므로 피합니다(강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 이 약 400mg을 투여하는 환자가 병용하는 경우 제외)(표1) CYP3A4 또는 CYP2D6 저해제를 중단하는 경우, 이 약의 투여용량은 증가할 필요가 있습니다. 아리피프라졸의 혈중농도가 감소하고 유효농도보다 낮아질 수 있으므로, 14일 이상 CYP3A4 유도제를 이 약과 병용하는 것은 피합니다. 14일 미만으로 CYP3A4 저해제, CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 유도제를 병용하는 환자는 용량조절이 권장되지 않습니다. 표 1. CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)와 CYP2D6 저해제 또는 CYP3A4 저해제 및/또는 CYP3A4 유도제를 14일 이상 병용투여한 환자에 대한 용량조절
--	---

		용량 조절 요인	투여용량
		CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	
		CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)	300mg
		CYP3A4 저해제를 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.
최종 허가 사항	허가일자	2015.12.23.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		- 미국: Otsuka, ABILIFY MAINTENA for extended-release injectable suspension, '13.3.28. 허가 - 유럽 : Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Abilify maintena 400mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection, '13.11.15. 허가	
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자 송주경, 고용석, 최영주
심사부서		순환계약품과 구강소화기과	심사담당자 (안유) 백주현, 김호정, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환 (구강) 유원영, 이수경, 성홍모 (代박해대)
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 (약무주사) 정명훈 (GMP 심사관) 신동한

* 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

정신분열병(조현병)의 치료

○ 용법·용량

1. 성인 : 이 약은 근육주사로만 투여한다. 이 약의 권장되는 시작 및 유지용량은 매달 400mg이다(투여 간격은 26일 이상이어야 한다).

아리피프라졸을 복용한 적이 없는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전 경구용 아리피프라졸로 내약성을 확립한다. 경구용 아리피프라졸의 반감기로 인하여 2주동안 내약성이 충분히 평가되어야한다.

이 약의 첫 투여 후, 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.

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 병용투여한다.

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 병용투여한다.

3. CYP450 상호작용을 고려한 용량 조절

CYP2D6 대사저하 환자는 아리피프라졸의 혈중농도가 높아지므로 용량조절이 필요하다.

CYP2D6 대사저하 환자(poor metabolizer)와 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 사용한다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안된다. 부주의로 인해 혈관에 주사되지 않도록 주의한다. 회석 후 즉시 주사기 내 내용물 전량을 매달 1회 주사한다. 차회 주사시 반대쪽 삼각근 또는 둔부근에 번갈아 주사한다.(사용상의 주의사항 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 행한 결과, 약물군의 사망 위험성이 위약군의 1.6배 에서 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 항정신병약도 비정형 항정신병약과 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 임상 시험에서 경구용 아리피프라졸을 투여한 환자(평균연령 : 84세, 범위 : 78~88세)에서 사망례를 포함한 뇌혈관계 이상반응(예 : 뇌졸중, 일과성허혈발작)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), 위약군에 비해 아리피프라졸 군에서의 발생률이 2배 이상이고, 그 발생률이 3% 이상인, 투여 후 발생한 이상반응은, 기면(lethargy)(위약 2%, 아리피프라졸 5%), 졸림(somnolence)(진정 포함)(위약 3%, 아리피프라졸 8%), 실금(주로 뇨실금)(위약 1%, 아리피프라졸 5%), 과도한 침분비(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 우발적인 상해나 흡인으로 이어지기 쉬운 연하곤란 및 과도한 졸음에 주의를 기울여야한다.

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 고려 중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야한다.

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 모니터링 되어야

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, 주요우울증 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 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 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 주의깊게 관찰해야 한다.

주요우울장애 뿐 아니라 정신질환 및 비정신질환성 적응증으로 항우울제를 복용하는 성인과 소아 환자에게, 근심, 동요, 공황발작, 불면, 과민성, 적개심, 공격성, 충동, 정좌불능(정신운동성 안절부절(증)), 경조증 및 조증과 같은 증상들이 나타날 수 있다.

이러한 증상들의 발생과, 우울의 악화 및 자살 충동과의 연관성은 확립되지 않았지만, 자살성향 발생의 전조증상일 수 있다는 우려가 있다.

우울증의 지속적인 악화, 갑작스러운 자살성향 또는 우울증 악화나 자살성향의 전조가 될만한 증상을 보이는 환자들에게, 이러한 증상들이 심각하고 갑작스럽게 나타나고 현재 증상과 다른 것일 경우에는 특히 약물 중단 가능성을 포함한 약물치료의 변경을 고려해야 한다.

항우울제를 복용하는(주요우울장애, 정신질환 혹은 비정신질환) 환자의 가족 및 보호자들은, 초조, 흥분, 행동의 이상 변화, 상기 증상 및 자살성향에 대하여, 면밀히 관찰하고, 발견 즉시 의료인에게 보고해야만 한다. 가족과 보호자는 매일 이같은 관찰을 해야 하고, 과량 투여의 위험을 방지하기 위해 경구용 아리피프라졸은 최소량부터 처방되어야 한다.

양극성장애 환자의 선별 : 주요우울장애삽화는 양극성장애의 초기단계에서 나타날 수 있다. 통제된 시험을 통해 입증된 것은 아니지만, 양극성장애의 소지가 있는 환자에게 위증상을 치료하기 위하여 항우울제를 투여하였을 때, 양극성장애의 혼재성 삽화나 조증 증상이 촉발될 수 있다. 이러한 증상들이 전환(conversion)과 연관되어 있는지는 밝혀지지 않았다.

우울증상을 보이는 환자들에게 항우울제 투여할 때, 이들이 양극성장애의 위험성을 가지고 있는 지 여부를 판단하기 위한 적절한 선별이 선행되어야 한다. 이 선별과정에는, 자살, 양극성장애, 우울증에 대한 가족력이 포함된 정신질환력의 검토가 포함된다. 이

약은 소아 우울장애환자 치료를 위한 사용에는 승인받지 않았다.

3) 신경이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome)

이 약을 포함한 항정신병약의 투여와 관련하여 신경이완제 악성 증후군(NMS)이라는 치명적일 수 있는 증상군이 나타날 수 있다. 이 약 치료 시 소수의 NMS가 전세계에 걸친 시판 전 임상에서 발생했다. NMS의 임상증상은 초고열(hyperpyrexia), 근강직(muscle rigidity), 정신 상태 변화 및 자율신경 불안정의 증거(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 심부정맥)이다. 추가로 creatine phosphokinase 상승, 미오글로빈뇨(횡문근 용해) 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. 항정신병약과 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 항정신병약 치료를 요구하는 경우, 약물치료의 재시도는 주의 깊게 고려해야 한다. NMS의 재발이 보고된 바 있으므로 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

4) 지연성 운동이상증(Tardive Dyskinesia)

항정신병약으로 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 항정신병약 투여 초기에 예측하는 것은 불가능하다. 지연성 운동이상증 유발 가능성에 있어서 항정신병약 제품 간에 차이가 있는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

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

항정신병약의 투여를 중지하면 증후군은 일부 또는 전부 완화될 수도 있지만 지연성 운동이상증 환자에 대한 치료법은 알려져 있지 않다. 그러나 항정신병치료 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 지연성 운동이상증 발생을 최소화 시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 일반적으로 만성 항정신병 치료는 (1) 항정신병 약제에 반응한다고 알려져 있고 (2) 만성 질환으로 고통 받는 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 지연성 운동이상증의 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 당뇨

비정형 항정신병약을 투여한 환자에 대하여 케톤산증이나 고삼투압 혼수 또는 사망이 연관된 고혈당증이 몇례 보고된 바 있다. 이 약을 투여한 환자에게는 고혈당증에 대한 보고가 거의 없었다. 이 약 투여 환자의 수가 적었지만 단지 이렇게 보다 제한적인 사용 경험으로 인해 보고된 수가 적은지는 알려지지 않았다. 비정형 항정신병약의 사용과 혈당 이상 간의 관계는, 정신분열병 환자에서 당뇨병 위험이 증가할 가능성과 일반인에게서 당뇨병 발병이 증가할 가능성으로 인해 평가가 어렵다.

비정형 항정신병약의 사용과 고혈당 관련 이상 반응과의 상관관계는 완전히 알려지지 않았다.

그러나 이 약이 포함되지 않은 역학연구에서, 이 연구에 포함된 비정형 항정신병약을 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 항정신병약 투여 환자에 대해 고혈당 관련 이상반응을 정확히 예측할 수는 없다.

당뇨병환자는 비정형 항정신병약을 복용할 때 혈당 조절이 악화되지 않는지 정기적인 관찰이 필요하다. 당뇨 위험요인을 지닌 환자(예 비만, 당뇨병의 가족력)가 비정형 항정신병약을 복용하기 시작할 때는 초반과 투여 후 정기적으로 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다.

비정형 항정신병약을 투여할 경우, 다음증, 다뇨증, 다식증, 쇠약과 같은 고혈당 징후에 주의를 기울여야 하며, 비정형 항정신병약 투여를 시작한 당뇨병 확진을 받았거나 당뇨병 위험소인을 가진 환자는 혈당조절이 악화되는지를 정기적으로 관찰해야 한다. 비정형 항정신병약으로 치료 도중 고혈당 증상을 보이는 환자는 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다. 몇몇의 경우, 고혈당증은 비정형 항정신병약을 중단하고 사라졌으나 몇명의 환자는 원인으로 추정되는 약물을 중단한 이후에도 항당뇨병 치료를 계속해야 했다.

6) 정맥혈전증 위험

항정신병 의약품 사용 시 정맥혈전증(VTE)이 보고된 예가 있다. 항정신병 의약품을 투

여 받은 환자들에서 정맥혈전증 위험성이 종종 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험 요인을 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약물에 과민증이 있다고 알려진 환자(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) 인식력과 운동수행력의 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 충동 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

임상시험들은 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.

(1) 이 약 및 경구용 아리피프라졸의 안전성 데이터베이스

정신분열병 및 다른 질환에 대한 여러 용량의 임상시험에 참여한 환자로서, 경구용 아리피프라졸에 대해 약 8,578 인년(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.

이 약은 임상시험에서 2,188명의 성인 정신분열병 환자에 대해 안전성이 평가되었고, 약 2,646 인-년(patient-year)으로 노출되었다. 전체 1,230명의 환자가 180일 이상(연속 7회 이상 주사), 935명의 환자가 1년 이상(연속 13회 이상 주사) 이 약에 노출되었다.

이 약의 치료 상태 및 기간은 이중맹검 및 공개 임상시험을 포함하였다. 아래 표시된 안

전성 정보는 성인 정신분열병 환자를 대상으로 시행한 이 약의 12주 이중맹검 위약대조 임상시험의 결과이다.

(2) 이 약과 관련한 이상반응

- ① 정신분열병을 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 매우 흔하게 발생한 이상반응

정신분열병에 대한 이 약의 위약대조 임상시험에 근거하여, 이 약과 관련된 매우 흔하게 발생한 이상반응(발생률 5%이상, 위약 대비 2배 이상 발생)은 체중증가(이 약 16.8%, 위약 7.0%), 정좌불능증(이 약 11.4%, 위약 3.5%), 주사부위통증(이 약 5.4%, 위약 0.6%) 및 진정(이 약 5.4%, 위약 1.2%)이었다.

- ② 정신분열병을 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응
다음 결과는 정신분열병 환자에서 이 약 400mg 또는 300mg과 위약을 비교한 이중맹검, 위약대조 임상시험에 근거하였다. 표2는 이 약을 투여한 대상자의 2% 이상 또는 위약군보다 높은 비율로 보고된 이상반응이다(위약과 동일 또는 그 미만인 비율로 발생한 이상반응은 포함하지 않았다.).

표 2. 이 약을 투여한 성인 정신분열병 환자에 대한 12주 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응

기관계분류	이 약 (n=167)	위약 (n=172)
위장관계장애		
변비	10	7
구강건조	4	2
설사	3	2
구토	3	1
복부불쾌감	2	1
전신장애 및 투여부위 상태		
주사부위통증	5	1
감염 및 기생충 침입		
상기도감염	4	2
조사		
체중증가	17	7
체중감소	4	2
근육골격계 및 결합조직 장애		
관절통	4	1
등통증	4	2
근육통	4	2

근육골격통증	3	1
신경계장애		
정좌불능증	11	4
진정	5	1
어지러움	4	2
진전	3	1
호흡계, 흉부, 종격동 장애		
비충혈	2	1

③ 기타 이 약의 임상시험 평가 동안 관찰된 이상반응

다음 목록에는 1) 이전 표 또는 다른 부분에 이미 기재되어 있는 반응, 2) 약물로 인한 원인이 희박한 반응, 3) 충분한 정보가 아닌 일반적 반응, 4) 유의적인 임상적 영향을 가지고 있다고 간주되지 않는 반응, 5) 위약에서 동일 또는 그 미만인 비율로 발생한 경우 포함하지 않았다.

이상반응은 다음 정의에 따라 발현부위별로 분류하였다.: 흔한(frequent) 이상반응 1/100명 이상 발생, 흔하지 않은(infrequent) 이상반응 1/100 미만, 1/1,000명 이상 발생, 드문(rare) 이상반응 1/1,000명 미만 발생

혈액 및 림프계 장애:

드문 - 혈소판감소증

심장 장애:

흔하지 않은 - 빈맥

드문 - 서맥, 동빈맥

내분비질환:

드문 - 저프로락틴혈증(hypoprolactinemia)

눈 장애:

흔하지 않은 - 시야흐림, 안구운동발작

위장관계장애:

흔하지 않은 - 상복부통, 소화불량, 오심

드문 - 부은 혀(swollen tongue)

전신장애 및 투여부위 상태:

흔한 - 피로, 주사부위반응 등 (홍반, 경화, 가려움증, 주사부위반응, 부기(swelling), 발진, 염증(inflammation), 출혈(hemorrhage)을 포함)

흔하지 않은 - 가슴불편감, 보행장애

드문 - 과민성, 발열

간담도계 장애:

드문 - 약물유도 간손상(drug induced liver injury)

면역계 장애:

드문 - 약물 과민성(drug hypersensitivity)

감염 및 기생충 침입:

드문 - 비인두염

조사:

흔하지 않은 - 혈중 크레아틴인산활성효소 증가(blood creatine phosphokinase increased), 혈압감소(blood pressure decreased), 간효소증가, 간기능검사이상(liver function test abnormal), 심전도 QT연장(electrocardiogram QT-prolonged)

드문 - 혈중 중성지방감소(blood triglycerides decreased), 혈중 콜레스테롤감소(blood cholesterol decreased), 심전도 T파 이상(electrocardiogram T-wave abnormal)

대사 및 영양 질환:

흔하지 않은 - 식욕감소(decreased appetite), 비만, 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)

근육골격계 및 결합조직 장애:

흔하지 않은 - 관절경직, 근육수축(muscle twitching)

드문 - 횡문근융해

신경계장애:

흔하지 않은 - 톱니바퀴경직(cogwheel rigidity), 추체외로장애, 과다수면, 졸음증

드문 - 운동완만, 경련, 미각이상, 기억이상, 구하악부 근육긴장이상(romandibular dystonia)

정신질환:

흔한 - 불안, 불면, 안절부절(restlessness)

흔하지 않은 - 초조, 이갈이, 우울증, 정신병적장애(psychotic disorder), 자살생각(suicidal ideation)

드문 - 공격성(aggression), 과성욕(hypersexuality), 공황발작(panic attack)

신장 및 요로계 장애:

드문 - 당뇨, 빈뇨증, 요실금

혈관질환:

흔하지 않은 - 고혈압

인구학적 차이

이중맹검, 위약대조 임상시험에서 인구 통계학적 하위그룹의 조사는 위약의 2배 이상, 이 약을 투여한 대상자에서 5%이상이 경험한 이상반응에 대해 수행되었다(예, 체중증가, 정좌불능증, 주사부위통증 및 진정). 이 분석은 연령, 성별, 인종에 기초하여 안전성 차이가 있는 이상반응 발생률에 대해 밝히지 못하였으며, 65세 이상 대상자는 거의 없었다.

이 약의 주사부위반응

정신분열병을 가진 환자에 대한 이 약의 단기 이중맹검 위약대조 임상시험 자료에서, 주사부위와 관련된 이상반응(보고된 모든 주사부위통증)이 보고된 환자의 백분율은 둔부근에 이 약을 투여하였을 때 5.4%, 위약을 투여하였을 때 0.6%이었다. 주사 약 1시간 후 시각척도(visual analog scale: 0=통증없음 ~ 100=참을 수 없는 통증)를 사용하여 대상을 통해 보고된 평균 주사부위 통증의 강도는 이중맹검 위약대조 기간 동안 첫 주사 시, 7.1(SD 14.5), 마지막 방문 시 4.8(SD 12.4)이었다.

이 약을 삼각근 또는 둔부근에 투여하였을 때 생물학적 이용률(Bioavailability)을 비교한 공개 시험에서 주사부위와 관련된 반응은 두 군에서 대략 동일한 비율로 관찰되었고, 대부분은 차후 주사 시 경미하거나 개선되었다.

추체외로증상(EPS)

성인 정신분열병에 대한 이 약의 단기 위약대조 임상시험에서, 정좌불능증과 관련한 사례를 제외하고 보고된 EPS관련 사례의 발생률은 이 약을 투여한 환자에게 9.6%, 위약을 투여한 환자에게 5.2%이었다. 정좌불능증과 관련된 사례의 발생률은 이 약을 투여한 환자에게 11.5%, 위약을 투여한 환자에게 3.5%이었다.

근육긴장이상

근육긴장이상의 증상인 근육군의 지속적인 비정상적 수축이 약물 치료 처음 며칠 동안 민감한 사람에게 발생할 수 있다. 근육긴장이상 증상은 때때로 목구멍긴장으로 진행되는 목 근육 연축, 연하곤란(swallowing difficulty), 호흡곤란(difficulty breathing), 혀내밀(protrusion of the tongue)을 포함한다. 이러한 증상들은 저용량에서 발생할 수 있는 반면, 1세대 항정신병약의 고용량과 고효능에서 더 자주 심각하게 나타난다. 급성 근육긴장이상의 위험도 상승은 남자와 젊은 연령의 군에서 관찰되었다. 성인 정신분열병에 대한 이 약의 단기 위약대조 임상시험에서 근육긴장 이상장애의 발생률은 이 약에서 1.8%, 위약에서 0.6%이었다.

호중구감소

성인 정신분열병에 대한 이 약의 단기 위약대조 임상시험에서 호중구감소증(절대 호중구수 $\leq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$)의 발생률은 이 약에서 5.7%, 위약에서 2.1%이었다. $1000/\mu\text{L}$ 미만인 절대 호중구수 (예, $0.95 \times 10^3/\mu\text{L}$)는 이 약에서 1명의 환자에서 관찰되었고, 다른 관련된 이상반응은 없이 자연스럽게 해결되었다.

경구용 아리피프라졸의 임상시험에서 보고된 이상반응

다음은 경구용 아리피프라졸에 대한 임상시험에서 보고되었지만, 이 약에 대해서는 위에 보고되지 않은 이상반응을 추가로 나열하였다.

심장장애: 두근거림, 심폐부전(cardiopulmonary failure), 심근경색증, 심폐정지, 방실차단, 주기외수축, 협심증, 심근허혈(myocardial ischemia), 심방빈맥, 상심실성 빈맥(supraventricular tachycardia), 심실성빈맥(ventricular tachycardia)

눈 장애: 눈부심, 복시, 눈꺼풀부종(eyelid edema), 광시증

위장관계장애: 위식도역류(gastroesophageal reflux disease), 부은 혀(swollen tongue), 식도염(esophagitis), 위장염, 위불편감(stomach discomfort), 치통(toothache)

전신장애 및 투여부위 상태: 무력증, 말초부종(peripheral edema), 가슴통증, 얼굴부종(face edema), 혈관부종, 저체온증, 통증

간담도 장애: 간염, 황달

면역계 장애: 과민성

외상, 중독 및 시술 합병증: 열사병

조사: 혈중 프로락틴증가(blood prolactin increased), 혈중 요소증가(blood urea increased), 혈중 크레아티닌증가(blood creatinine increased), 혈중 빌리루빈증가(blood bilirubin increased), 혈중젖산탈수효소증가, 당화혈색소증가(glycosylated hemoglobin increased)

대사 및 영양 질환: 식욕부진, 저나트륨혈증(hyponatremia), 저혈당증(hypoglycemia), 다음증, 당뇨병케토산증

근육골격계 및 결합조직 장애: 근육경직, 근위약(muscular weakness), 근육긴장(muscle tightness), 움직임감소(decreased mobility), 횡문근융해, 근육골격경직(musculoskeletal stiffness), 사지통증(pain in extremity), 근육연축(muscle spasms)

신경계장애: 협조이상, 언어장애, 운동감소증, 근육긴장저하, 간대성근경련증, 무운동, 운동완만, 무도무정위운동

정신질환: 성욕상실, 자살시도, 적개심(hostility), 성욕증가, 분노, 성홍분부전증, 섬망, 의도적 자해(intentional self injury), 자살(completed suicide), 톱, 살해생각(homicidal ideation), 긴장증, 몽유병

신장 및 요로 장애: 요저류, 다뇨, 야간뇨

생식계 및 유방장애: 월경불순(menstruation irregular), 발기기능장애, 무월경(amenorrhea), 가슴통증, 여성형유방(gynecomastia), 지속발기증

호흡계, 흉부, 중격동 장애: 비충혈, 호흡곤란(dyspnea), 인후두통증(pharyngolaryngeal pain), 기침(cough)

피부 및 피하조직 장애: 발진 (홍반성, 박탈성(exfoliative), 전신성(generalized), 황반성(macular), 반구진성(maculopapular), 구진발진; 여드름성(acneiform), 알러지성(allergic), 접촉성(contact), 지루성피부염(seborrheic dermatitis), 신경피부염(neurodermatitis), 또는 약물 발진을 포함), 땀과다증, 가려움증, 광과민반응, 탈모, 두드러기

2) 시판 후 평가 중 발생한 유해사례

(1) 국외 유해사례

다음 이상반응은 경구용 아리피프라졸 또는 이 약의 시판 후 사용 중에 확인되었다. 이러한 이상반응은 불특정 인구에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 빈도수를 확실하

게 추정하거나 의약품 노출과의 인과관계가 명확하게 확립된 것은 아니다. 알러지반응(아나필락시스 반응, 혈관부종, 후두연축, 가려움증/두드러기, 또는 구인두연축(oropharyngeal spasm)과 혈당변동(blood glucose fluctuation)이 발생하였다.

(2) 국내 유해사례

다음 이상반응은 경구용 아리피프라졸의 정신분열병에 대한 재심사를 위하여 12,147명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.58%(435명/12,147명, 591건)이었다. 주 유해사례는 정좌불능 1.09%(132명), 불면증 0.63%(76명), 추체외로장애 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 약물유해반응 발현율은 3.46%(420명/12,147명, 566건)이었다. 주된 약물유해반응으로는 정좌불능 1.08%(131명), 불면증 0.60%(73명), 추체외로장애 0.32%(39명), 초조 0.27%(33명), 구역 0.25%(30명), 두통 0.17%(21명), 불안 0.15%(18명), 졸림 0.14%(17명), 근육긴장이상 0.13%(16명), 떨림 0.12%(15명), 어지러움 0.12%(14명), 경직 0.10%(12명) 등 이었다. 중대한 유해사례는 초조, 정신병, 인격장애, 공격적 반응, 실없는 웃음, 혼잣말, 구음장애(dysarthria), 근육긴장이상, 홍반(다형), 골절, 사망이 각각 0.01%(1명)씩 보고되었으며, 이 중 중대한 약물유해반응은 초조 0.01%(1명), 정신병 0.01%(1명), 공격적 반응 0.01%(1명), 실없는 웃음 0.01%(1명), 혼잣말 0.01%(1명), 구음장애(dysarthria) 0.01%(1명), 근육긴장이상 0.01%(1명), 홍반(다형) 0.01%(1명)이었다. 예상하지 못한 유해사례는 구음장애(dysarthria) 0.08%(10명), 운동과다 0.07%(9명), 수면장애 0.07%(8명), 안구운동발작 0.04%(5명), 두근거림 0.04%(5명), 사고 이상 0.03%(4명), 무감각 0.02%(3명), 의도떨림 0.02%(3명), 환각 0.02%(3명), 위기능이상 0.02%(3명), 침흘림 0.02%(3명), 배뇨 장애 0.02%(3명) 등 이었으며, 이 중 구음장애(dysarthria) 0.08%(10명), 운동과다 0.07%(9명), 수면장애 0.07%(8명), 두근거림 0.04%(5명), 안구운동발작 0.03%(4명), 무감각 0.02%(3명), 사고 이상 0.02%(3명), 환각 0.02%(3명), 위기능이상 0.02%(3명), 침흘림 0.02%(3명), 배뇨 장애 0.02%(3명), 의도떨림 0.02%(2명) 등은 경구용 아리피프라졸과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 대사변화(Metabolic change)

비정형 항정신병약이 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 프로파일은 보인다. 다음의 대사 자료는 경구용 아리피프라졸 치료 환자에게서 수집된 내용이나 이 약을 투여 받은 환자라도 관련되어 있다.

(1) 고혈당증 및 당뇨병

성인 정신분열병 환자를 대상으로 실시된 단기 위약대조 무작위배정 시험에서 공복

시 혈당의 평균변화는 이 약 투여군에서 +9.8mL/dL(N=88), 위약 투여군에서 +0.7mg/dL(N=59)이었다. 표3은 베이스라인에서 이 약 투여군의 정상(normal) 및 경계선(borderline) 공복혈당의 비율과 공복 시 혈당 측정의 변화를 보여준다.

표 3. 성인 정신분열병 환자의 12주 위약대조 단일요법 임상시험에서 잠재적으로 임상적 관련이 있는 공복시 혈당 변화를 가진 환자의 비율

	베이스라인으로부터의 범주 변화 (1회 이상)	치료군	n/N	%
공복혈당	정상으로부터 높음 (100mg/dL미만에서 126mg/dL이상)	이 약	7/88	8.0
		위약	0/75	0.0
	경계선으로부터 높음 (100mg/dL 이상 126mg/dL 미만에서 126mg/dL 이상)	이 약	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)

(2) 이상지질혈증

비정형 항정신병약으로 치료받은 환자에서 의도하지 않은 지질의 변화가 있었다.

표4는 이 약을 복용한 성인 정신분열병 환자의 단기 위약대조 무작위 시험에서 총 콜레스테롤, 공복 시 트리글리세리드, 공복시 LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 변화를 비율로 보여준다.

표 4. 성인 정신분열병을 대상으로 12주 위약대조 단일요법 임상시험에서 잠재적으로 임상적 관련이 있는 혈중 지질 계수 변화를 가진 환자의 비율

	지질 변화	치료군	n/N	%
총 콜레스테롤	정상으로부터 높음 (200 mg/dL미만에서 240 mg/dL 이상)	이 약	3/83	3.6
		위약	2/73	2.7
	경계선으로부터 높음 (200mg/dL이상 240 mg/dL미만에서 240 mg/dL이상)	이 약	6/27	22.2
		위약	2/19	10.5
	다소 증가 (40 mg/dL이상)	이 약	15/122	12.3
		위 약	6/110	5.5
공복시 트리글리세리드	정상으로부터 높음 (150 mg/dL미만에서 200 mg/dL 이상)	이 약	7/98	7.1
		위약	4/78	5.1

	경계선으로부터 높음 (150mg/dL이상에서 200 mg/dL미만에서 200 mg/dL 이상)	이 약	3/11	27.3
		위약	4/15	26.7
	다소 증가 (50 mg/dL 이상)	이 약	24/122	19.7
		위 약	20/110	18.2
공복시 LDL콜레스테롤	정상으로부터 높음 (100mg/dL미만에서 160mg/dL이상)	이 약	1/59	1.7
		위 약	1/51	2.0
	경계선으로부터 높음 (100mg/dL이상 160mg/dL미만에서 160mg/dL이상)	이 약	5/52	9.6
		위 약	1/41	2.4
	다소 증가 (30mg/dL 이상)	이 약	17/120	14.2
		위 약	9/103	8.7
HDL 콜레스테롤	정상에서 낮음 (40 mg/dL이상에서 40 mg/dL미만)	이 약	14/104	13.5
		위 약	11/87	12.6
	다소 감소 (20 mg/dL 이상)	이 약	7/122	5.7
		위 약	12/110	10.9

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

(3) 체중증가

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

이 약에 대한 단기 위약대조 임상시험에서 12주 체중의 평균변화는 이 약 투여군에서 +3.5kg(N=99), 위약 투여군에서 +0.8kg(N=66) 이었다.

표5는 이 약에 대한 단기 위약대조 임상시험에서 체중이 7%이상 증가한 성인 환자의 백분율을 보여준다.

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

	치료군	N	n(%)
7%이상 체중증가	이 약	144	31(21.5)
	위약	141	12(8.5)

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

2) 기립성저혈압(Orthostatic Hypotension)

이 약은 알파1 아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 성인 정신분열병을 대상으로 한 단기 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에게 전실신상태(presyncope)의 유해사례가 1/167(0.6%)로 보고되었고, 위약을 투여한 환자에게 실신(syncope)과 기립성저혈압은 각각 1/172(0.6%)로 보고되었다. Randomized-withdrawal (maintenance) 시험의 용량-안정화 단계에서, 기립성과 관련된(orthostasis-related) 유해사례는 이 약을 투여한 환자에서 4/576(0.7%)로 보고되었고, 비정상 기립성 혈압(abnormal orthostatic blood pressure) (1/576, 0.2%), 체위성어지럼증(postural dizziness)(1/576, 0.2%), 전실신(1/576, 0.2%) 및 기립성저혈압 (1/576, 0.2%)을 포함한다.

단기 위약대조 임상시험에서 각 치료군에게 유의성 있는 혈압의 기립성 변화(orthostatic change, 반듯이 누워있을 때 값과 비교하여 심박수 25이상 증가를 동반한 20mmHg이상 수축기 혈압 감소로 정의)는 없었다. Randomized-withdrawal(maintenance) 임상시험기간 동안 혈압의 유의성 있는 기립성 변화의 발생률은 0.2%(1/575)이었다.

3) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증(Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis)

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

백혈구감소증 및 호중구감소증의 위험인자로 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증 및 호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 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 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수<1000/ mm^3)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.

4) 발작(Seizures)

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) 인지력과 운동수행력의 장애 가능성(Potential for Cognitive and Motor Impairment)

다른 항정신병 약물과 같이 이 약은 판단, 사고 또는 운동능력을 손상시킬 수 있다. 이

약의 치료가 환자들에게 바람직하지 않은 영향을 주지 않음이 확실해질 때까지 환자들에게 자동차를 포함한 위험한 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) 연하곤란

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)

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 6. 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용

병용약물 또는 약물계열	임상근거	임상권고사항
강력한 CYP3A4 저해제 (예, 케토코나졸) 또는 강력한 CYP2D6 저해제 (예, 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘)	강력한 CYP3A4 또는 CYP2D6 저해제와 경구용 아리피프라졸의 병용 사용은 아리피프라졸의 농도를 증가시킨다.	이 약과 케토코나졸 또는 다른 CYP3A4저해제, 퀴니딘 또는 다른 CYP2D6 저해제의 14일 이상 병용사용은 피한다.(강력한 CYP2D6 또는 강력한 CYP3A4를 이 약 400mg와 병용하는 환자 제외)
강력한 CYP3A4 유도제 (예, 카바마제핀)	경구용 아리피프라졸과 카바마제핀의 병용사용은 아리피프라졸의 농도를 감소시킨다.	이 약과 카바마제핀 또는 다른 CYP3A4 유도제의 14일 이상 병용사용은 피한다.
항고혈압약	Alpha-아드레날린 수용체 길항작용으로 인해, 아리	혈압을 모니터하고 적절하게 용량을 조절한다.

	피프라졸은 특정 항고혈압약의 효과를 증강시킬 가능성이 있다.	
벤조디아제핀계열(예, 로라제팜)	아리피프라졸 단독일 때보다 경구용 아리피프라졸과 로라제팜을 병용하였을 때 진정의 강도는 높았다. 관찰된 기립성저혈압은 로라제팜을 단독으로 투여했을 때보다 높았다.	진정과 혈압을 모니터하고 적절하게 용량을 조절한다.

- (1) 케토코나졸 및 다른 CYP3A4 저해제 : CYP3A4의 강력한 저해제인 케토코나졸(1일 200mg씩 14일간)을 15mg 단위 용량의 경구용 아리피프라졸과 병용투여 시, 아리피프라졸과 대사체의 AUC 는 각각 63%, 77% 증가했다. 고용량의 케토코나졸(1일 400mg) 투여는 연구되지 않았다. 따라서 케토코나졸과 경구용 아리피프라졸의 병용투여 시 아리피프라졸의 용량을 반으로 줄여야 하며 다른 CYP3A4 의 저해제(이트라코나졸)도 같은 작용을 하므로 같은 정도의 용량감소를 적용한다. 약한 저해제(에리스로마이신, 자몽 주스)의 경우는 연구되지 않았다. 만약 CYP3A4저해제를 병용투여에서 제외시킬 경우, 경구용 아리피프라졸의 용량은 다시 증가시켜야만 한다.
- (2) 퀴니딘 및 다른 CYP2D6 저해제 : CYP2D6의 강력한 저해제인 퀴니딘(1일 166mg씩 13일 동안)을 10mg 단위용량의 경구용 아리피프라졸과 병용투여 시, 아리피프라졸의 AUC는 112% 증가했으나, 활성대사체(dehydroaripiprazole)의 AUC는 35% 감소했다. 따라서 병용투여 시 경구용 아리피프라졸의 용량을 반으로 감소시켜야 한다. 다른 강력한 CYP2D6 저해제인 플루옥세틴, 파록세틴도 유사한 영향이 있을 것으로 예상된다. 따라서 같은 정도의 용량 감소가 필요하며 병용투여가 끝나면 경구용 아리피프라졸은 원래 용량대로 증가시켜야 한다.
- (3) 카바마제핀 및 다른 CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀(200mg, 1일 2회)을 경구용 아리피프라졸과 병용투여 했을 때(30mg, 1일 1회), 아리피프라졸과 그 활성대사체(dehydroaripiprazole)의 Cmax와 AUC가 약 70% 감소되었다. 따라서 카바마제핀을 경구용 아리피프라졸 치료에 추가할 때, 경구용 아리피프라졸의 용량은 2배가 되어야 한다. 추가하는 용량은 임상적 평가를 근거로 해야 한다. 카바마제핀과의 병용투여가 끝나면 경구용 아리피프라졸의 용량은 다시 줄여야 한다.

2) 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용을 가지지 않는 약물

In-vivo 연구에서, 1일 10-30mg 용량의 경구용 아리피프라졸을 투여 시 CYP2D6(덱스트로메토펜), CYP2C9 (와파린), CYP2C19(오메프라졸, 와파린) 및 CYP3A4(덱스트로메토

판)의 기질에 의한 대사에 유의한 영향이 나타나지 않았다. 게다가, 아리피프라졸과 탈수소-아리피프라졸(dehydroaripiprazole)은 in vitro에서 CYP1A2에 의해 매개되는 대사를 변경할 가능성이 없었다. 따라서, 이 약과 병용하는 CYP2D6(예, 텍스트로메토판, 플루옥세틴, 파록세틴 또는 벤라팍신), CYP2C9(예, 와파린), CYP2C19(예, 오메프라졸, 와파린) 또는 CYP3A4(예, 텍스트로메토판)의 기질에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 경구용 아리피프라졸의 약동학 시험결과에 근거하여, 이 약은 파모티딘, 발프로산, 리튬, 로라제팜과 병용 시 임상적으로 의미있는 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 추가적으로 이 약과 병용하는 발프로산, 리튬, 라모트리진, 로라제팜 또는 설트랄린 또한, 용량조절이 필요하지 않다.

- (1) 파모티딘 : 강력한 위산 차단제인 H₂ 길항제, 파모티딘 40mg을 경구용 아리피프라졸(15mg 단회투여)과 병용투여시 용해도가 저하되어 아리피프라졸과 탈수소-아리피프라졸(dehydroaripiprazole)의 C_{max}는 각각 37%, 21% 저하되었고, AUC는 각각 13%, 15% 감소되었다. 파모티딘과 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (2) 발프로산 : 발프로산(1일 500-1500mg)과 경구용 아리피프라졸(1일 30mg)을 정상상태까지 병용 투여시, 아리피프라졸의 C_{max}와 AUC가 약 25% 감소했다. 발프로산과 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (3) 리튬 : 리튬은 혈중단백에 결합하거나 대사되지 않고 거의 대부분 뇨로 배설되므로 아리피프라졸과 리튬간의 약물동태 상호작용의 가능성이 없다. 치료용량의 리튬(1일 1,200-1,800mg)과 경구용 아리피프라졸(1일 30mg)을 21일간 병용투여 시, 아리피프라졸이나 그 대사체인 탈수소-아리피프라졸(dehydroaripiprazole)의 약물동태에 임상적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다. 리튬과 병용투여시 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.
- (4) 라모트리진 : 양극성 장애 I형 장애를 가진 환자를 대상으로 경구용 아리피프라졸 1일 10~30mg을 14일간 병용투여 시, UDP-glucuronosyltransferase 1A4 기질인 라모트리진의 1일 100~400mg의 정상상태에서의 약물동태에 영향을 미치지 않았다. 아리피프라졸이 라모트리진에 부가될 때, 라모트리진의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (5) 텍스트로메토판 : 14일간 매일 10~30mg 투여된 경구용 아리피프라졸은 CYP2D6 활성화에 독립적이라 알려져 있는, 텍스트로메토판이 O-dealkylation된 대사체인 dextrorphan에 영향을 주지 않는다. 아리피프라졸은 또한 텍스트로메토판이 N-demethylation된 3-methoxymorphan에 영향을 주지 않는데 이 대사체는 대사경로가 CYP3A4의 활성화에 의존적이라고 알려져 있다. 이 약과 병용투여 시 텍스트로메토판의 용량조절은 필요하지 않다.
- (6) 와파린 : 14일간 매일 10mg이 투여된 경구용 아리피프라졸은 R- 및 S-와파린의 약물동태학이나 국제정상화비(International Normalized Ratio)의 약물동력 종말점(end-point)에 영향을 주지 않았는데 이는 아리피프라졸이 와파린의 CYP2C9 와2C19 대사 또는 단백질결합률이 높은 와파린의 결합에 임상적인 영향이 없음을 의미한다. 이 약과 병용투여시 와파린의 용량 조절은 필요하지 않다.

- (7) 오메프라졸 : 건강한 피험자에게 15일간 매일 10mg씩 투여된 경구용 아리피프라졸은 CYP2C19의 기질인 오메프라졸을 20mg 단회 투여시 그 약물동태에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 병용투여시 오메프라졸의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (8) 에스시탈로프람 : CYP2C19 및 CYP3A4의 기질인 에스시탈로프람(10mg, 1일 1회)과 경구용 아리피프라졸(10mg, 1일 1회)를 건강한 성인에게 병용투여한 시험에서, 정상상태의 약물동태에 미치는 영향은 발견되지 않았다. 아리피프라졸 병용시, 에스시탈로프람의 용량을 변경하지 않아도 무방하다.
- (9) 벤라팍신 : CYP2D6의 기질인 벤라팍신 XR(75mg, 1일 1회)과 경구용 아리피프라졸(10mg~20mg, 1일 1회)을 14일간 건강한 성인에게 병용 투여 시, 정상상태의 벤라팍신 및 O-desmethylvenlafaxine의 약물동태에 미치는 영향은 발견되지 않았다. 아리피프라졸 병용시, 벤라팍신의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (10) 플루옥세틴, 파록세틴, 설트랄린 : 주요우울장애 환자에 대한 경구용 아리피프라졸의 약물동태 시험에서, 플루옥세틴(20mg/day or 40mg/day), 파록세틴 CR(37.5mg/day, 50mg/day), 설트랄린(100mg/day, 150mg/day)의 혈장 농도에 미치는 영향은 크지 않았다. 정상상태의 혈중 농도는, 플루옥세틴, 활성대사체(norfluoxetine) 각각 18%, 36% 증가했고, 파록세틴은 약 27%가량 감소하였다. 정상상태의 설트랄린 및 디메틸설트랄린의 혈장농도도, 경구용 아리피프라졸과 병용투여 시, 큰 변화를 나타내지 않았다. 경구용 아리피프라졸은 플루옥세틴이나 파록세틴과 병용 투여시에는 2mg/day에서 15mg/day의 용량범위에서 투여되었고, 설트랄린에서는 2mg/day에서 20mg/day의 용량범위에서 투여되었다.

3) 알코올

건강한 피험자에서, 경구용 아리피프라졸/에탄올 병용투여군과 위약/에탄올 병용투여군 간에 운동 능력 또는 자극반응에 있어서 유의한 차이가 없었다. 그러나, 다른 대부분의 정신작용 약물에서와 같이 이 약 복용 중에는 알코올을 금하도록 한다.

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, 태아 전후에는 랫드에 대해 실시되었다. 랫드와 토끼의 기관형성기에 사람최대권장량(Maximum Recommended Human Dose, MRHD)보다 각각 10배, 11배 높은 용량으로 경구 또는 정맥으로 아리피프라졸을 투여시, 태아사망, 태아 체중감소, 잠복고환, 골격의 골화 지연, 골격이상, 횡경막 탈장이 있었다. 태아 전후 기간 동안 MRHD보다 10배 높은 용량으로 경구 또는 정맥으로 아리피프라졸 투여시, 임신기간의 연장, 사산, 태자 체중 감소, 태자 생존율 감소가

있었다. 임신 중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용하고, 임부에게 이 약이 잠재적인 치명적 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, 과다 근육긴장증, 근육긴장저하, 진전, 졸림, 호흡곤란 및 섭식장애(feeding disorder)를 포함한 추체외로 및 금단 증상이 보고되었다. 이러한 증상의 중증도는 다양하다. 일부 신생아들은 특별한 치료 없이 수시간 또는 수일 안에 회복되며, 나머지는 입원연장이 필요했다. 신생아에 대해서는 추체외로증상 또는 금단증상이 나타나는지 모니터한다.

3) 동물자료

동물실험에서 아리피프라졸에 대해 랫드와 토끼의 가능성 있는 초기형성을 포함한 발생독성이 확인되었다.

임신상태의 랫드에 3, 10, 30 mg/kg[체표면적 mg/m^2 기준으로 사람 최대권장량(MRHD: maximum recommended human dose)인 30mg/일의 1, 3, 10배 용량]의 아리피프라졸을 기관형성기에 경구투여 하였다. 30mg/kg에서 임신기간이 약간 연장되었다. 태아체중감소(30mg/kg), 고환정류(30mg/kg), 골격의 경화지연(10, 30mg/kg)으로 볼 때, 치료시 태아의 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 태아에서도 횡경막 탈장이 조금 나타났다. 출생 후에도 10 및 30mg/kg/day에서 vaginal opening이 지연되었고, 생식능력의 손상(수태능, 황체, 착상수, 태자생존율 감소, 착상 후 손실의 증가 등 암컷자손에게까지 미칠 수 있는 영향)이 30mg/kg에서 관찰되었다. 다른 모체독성이 30mg/kg에서 관찰되기도 하지만 이러한 발생상의 영향이 모체독성의 부차적인 것이라는 증거는 없다.

임신상태의 랫드에 아리피프라졸을 기관형성기 동안 정맥내 주사(3, 9, 27mg/kg/day)하였다. 태아의 체중감소와 태아의 골격의 경화지연이 일부 모태독성을 유발하는 고용량에서 나타났다.

임신상태의 토끼에서 10, 30, 100 mg/kg/day (AUC 기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 2, 3 및 11배, 체표면적 mg/m^2 기준으로 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 골격흡골의 접합, 30, 100mg/kg), 약간의 골격변형(100 mg/kg)이 있었다.

임신상태의 토끼에서 기관형성기 동안 아리피프라졸을 정맥주사(3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day)하였을 때, 모태독성 판정을 일으킬 수 있는 고용량에서는 태아의 체중감소, 태아의 이상증가(주로 골격), 및 골격경화의 지연을 나타냈다.

태아의 무해용량은 AUC 기준으로 경구 MRHD의 5배인 10mg/kg과 체표면적 mg/m²기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 6배인 30mg/kg이었다.

3, 10, 30mg/kg/day(mg/m²기준으로 30mg/day 경구 MRHD의 1, 3, 10배 용량)의 아리피프라졸을 분만 전후(임신 전 17일부터 분만 후 21일 까지) 랫트에 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 태아 체중과 생존의 감소가 20mg/kg에서 나타났다. 이러한 용량은 상당한 모태독성을 보여준다. 출생 후 행동 및 생식계 발육에 대해서는 아무런 영향이 없었다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약은 사람의 모유로 이행된다. 이 약으로 인해 수유중인 유아에 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, 정신분열병 환자에 대한 경구용 아리피프라졸의 집단약물동태 분석에서 연령에 대한 영향은 발견되지 않았다. 연령만을 고려한 용량 조절은 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, 졸립, 진전이었다. 경구용 아리피프라졸의 과용량(단

독 혹은 병용)시 1명 이상의 환자에서 나타난 다른 임상적으로 중요한 징후나 증상은 산증, 공격성, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 심방세동, 서맥, 혼수, 착란상태, 경련, 혈중 크레아틴인산활성효소증가, 의식 저하(depressed level of consciousness), 고혈압, 저칼륨증, 저혈압, 졸음증, 의식소실(loss of consciousness), QRS 연장(QRS complex prolonged), QT 연장, 흡인성 폐렴, 호흡 정지, 간질증첩증, 빈맥이 있었다.

2) 과량 투여에 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 단백 결합율이 높으므로 혈액투석을 하는 것은 과량 복용에 대한 처치에 유용하지 않을 것 같다.

12. 적응상의 주의

1) 희석 전(준비사항)

깊은 삼각근 또는 둔부근에 근육주사로만 사용한다. 다른 투여경로로 투여하지 않는다. 희석 후 즉시 주사기 내 내용물 전량을 주사한다. 매달 1회 주사한다.

(1) 키트 안에 제공된 아래 목록의 구성을 펼쳐서 확인한다.

- 동결건조분말과 멸균주사용수를 포함하는 서방출 주사용 현탁액이 들어있는 이 약(아리피프라졸 300mg) 프리필드 듀얼-챔버 시린지 1개
- 23게이지, 1인치(25mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착(비-비만 환자용 삼각근)
- 22게이지, 1.5인치(38mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착(비-비만 환자용 둔부근 또는 비만 환자용 삼각근)
- 21게이지, 2인치(50mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착 (비만 환자용 둔부근)

2) 듀얼-챔버 시린지 내 동결건조 분말의 희석

실온에서의 희석한다.

- (1) 플런저 막대(Plunger rod)를 서서히 밀어 나삿니에 맞물리게 한다. 그 후, 막대가 돌아가지 않을 때까지 플런저 막대를 돌려 희석액이 방출되도록 한다. 플런저 막대가 완전히 멈춘 후에는 중간 스톱퍼(stopper)는 표시선에 있게 된다.
- (2) 시린지를 수직으로 세워 20초 동안 강하게 흔들어 균질한 우윳빛의 흰색이 되게 한다.
- (3) 투여 전에 육안으로 입자 및 변색에 대해 시린지를 확인한다. 희석된 이 약의 현탁액은 불투명하고 우윳빛의 흰색인 균질한 현탁액이어야 한다.

3) 주사방법

주사방법에 따라 적절한 무균조작을 한다. 정맥 또는 피하로 주사하지 않는다.

- (1) 상부마개(over-cap)과 끝마개(tip-cap)을 비틀어 당겨 뺀다.

(2) 적절한 주사침을 선택한다.

삼각근 투여용

- 23게이지, 1인치(25mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착(비-비만 환자용 삼각근)
- 22게이지, 1.5인치(38mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착(비만 환자용 삼각근)

둔부근 투여용

- 22게이지, 1.5인치(38mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착(비-비만 환자용 둔부근)
- 21게이지, 2인치(50mm) 주사침 1개: 주사침 보호덮개 부착 (비만 환자용 둔부근)

(3) 주사침 마개를 그대로 둔 채, 주사침을 밀어 완전히 꽃도록 한다. 시계 방향으로 비틀어 딱 맞도록 한다.

(4) 주사침 마개를 똑바로 당긴다.

(5) 시린지를 위로 향하게 하고, 천천히 플런저 막대를 밀어 공기를 빼낸다. 현탁액이 주사침의 아랫부분을 채울 때까지 공기를 빼낸다. 만약, 공기를 빼 내기 위해 플런저 막대를 밀 수 없다면 플런저 막대가 완전히 멈출 때까지 돌려지는 지 확인한다.

(6) 둔부근에 천천히 주사한다. 주사부위를 문지르지 않는다. 정맥이나 피하로 투여하지 않는다.

4) 폐기 방법

(1) 주사침 보호덮개를 한 손으로 맞물린다. 편평한 표면에 대고 주사침이 주사침 보호덮개 내에 완전히 맞물릴 때까지 보호덮개를 부드럽게 누른다. 육안으로 주사침이 주사침 보호덮개 내에 완전히 맞물렸는지 확인한다.

(2) 모든 구성품들을 안전하게 폐기한다. 이 약 프리필드 듀얼-챔버 시린지는 1회용으로만 사용한다.

(3) 차회 주사 시, 반대쪽 삼각근 또는 둔부근에 번갈아 주사한다.

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

1) 발암성, 변이원성, 수정능력 저하

(1) 발암성

ICR 마우스 및 SD(Sprague-Dawley)와 F344 랫트를 대상으로 평생동안의 발암성 시험을 실시했다. 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/m² 기준으로 MRHD의 각각 0.2~5배 및 0.3~3배 용량]. 또한, SD 랫드에 2년 동안 10, 20, 40 및 60mg/kg/day(mg/m² 기준으로 MRHD 3~19배 용량)을 경구투여 하였다. 아리피프라졸은 수컷 마우스나 랫드에게 암을 유발하지 않았다. 암컷 마우스에 3~

30mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 0.1~0.9배, mg/m² 기준으로 MRHD의 0.5~5배 용량) 경구투여시, 뇌하수체선암, 유선암 및 선 극세포종의 발생률이 증가했다. 암컷 랫드에 10mg/kg/day (AUC를 기준으로 MRHD의 0.1배, mg/m² 기준으로 MRHD의 3배 용량) 경구투여시, 유선 섬유선종 발생이 증가했다. 또한 60mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 14배, mg/m² 기준으로 MRHD의 19배 용량)을 경구투여시 부신피질 암종과 부신피질 선종/암종 복합 발생률이 증가하였다. 다른 항정신병 약제를 장기 투여 했을 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 암컷마우스의 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 상관 관계가 있는지의 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 랫트를 이용한 DNA합성 시험을 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) 수정능력 저하

암컷 랫드에서, 아리피프라졸을 2, 6, 20 mg/kg/day(mg/m² 기준으로 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/day에서 나타났고 20 mg/kg/day에서는 태자체중의 감소도 있었다.

수컷은 20, 40, 60mg/kg/day(mg/m² 기준으로 MRHD의 각각 6, 13, 19 배 용량)로 아리피프라졸을 교배 9주전부터 교배기까지 경구투여 하였다. 60mg/kg/day에서 정자생성 이상과 40, 60 mg/kg/day에서는 전립선위축을 보였으나 수태능의 이상을 보이지 않았다.

2) 동물 독성

알비노 랫드를 대상으로 아리피프라졸 60 mg/kg/day을 26주간 투여한 반복투여 독성시험과 40, 60 mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 13, 19배, AUC를 기준으로 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.

3) 약물 남용 및 의존성

아리피프라졸의 남용, 내성 또는 육체적 의존성의 가능성에 대해 사람에게서 체계적으로 연구되지 않았다. 원숭이에 대한 육체적 의존성 연구에서, 갑작스런 투여 중지 후 금단 증상이 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.

○ 저장방법 및 사용기간

차광밀봉용기, 실온보관($1\sim 30^{\circ}\text{C}$), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 새로운 투여경로(정제 → 주사제) 의약품, 재심사 6년 부여

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상의약품임.<ul style="list-style-type: none">- 재심사기간 : 2015.12.23. ~ 2021.12.22.- 재심사신청기간: 2021.12.23. ~ 2022.3.22.2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처고시 제2015-79호, 2015.10.30.)을 준수할 것.3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. |
|---|

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 제출자료: 「의약품의 품목허가 신고 심사 규정」 [별표1] II. 자료제출의약품, 4. 새로운 투여경로 의약품

구분	제출자료	자 료 번 호																	
		1	2	3	4						5			6		7	8		
					가	나	다	라	마	바			가	나	다			가	나
										(1)	(2)	(3)							
II.자료제출의약품																			
4. 새로운 투여경로 의약품																			
심사대상 면제근거 (국내사용 예)																			
기타(위 이외의 것)		○	○	○	△	△	×	△	×	△	○	×	○	○	×	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	×	○	×	○	×	×	○	○	×	○	○		

- 면제근거: '5-가'는 기 허가와 동일한 효능·효과 범위이므로 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발정위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료(CTD M2 및 M3)
 - 가. 장기보존시험자료
 - 나. 가속시험자료
 - 다. 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료(CTD M2 및 M4)
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료(해당사항 없음)
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
5. 약리작용에 관한 자료(CTD M2 및 M4)
 - 가. 효력시험자료(면제)
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료(해당사항 없음)
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD M2 및 M5)

가. 임상시험자료집

- 1) 임상약리시험
- 2) 치료적 탐색 임상시험(미제출)
- 3) 치료적 확증 임상시험

나. 가교자료(해당사항 없음)

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 해당 품목은 세로토닌과 도파민 수용체에 작용하는 정신분열병에 효과가 있는 약물이며, 경구 투여를 근육주사(둔부 및 삼각근)로 1개월간 유지요법으로 신청한 품목임
- 안전성·유효성 심사와 관련된 자료는
 - 약리작용에 관한 자료에서 ADME자료와 임상시험자료를 제출하고,
 - 독성시험성적에 관한 자료에서 단회투여독성시험, 반복투여독성시험 및 국소독성시험자료가 제출됨
- 임상시험자료 중
 - 유지단계 및 급성단계에 대해서는 1상에서 단회(용량 단계별- 100, 200, 300, 400mg), 반복투여시의 환자대상으로 실시하였으며, 이를 통해 설정한 300, 400mg으로 3상 임상시험을 실시하여 그 유효성을 입증함
 - 제출된 삼각근과 둔부근의 PK 동등성 자료는 실측값에서는 신뢰구간 상한치가 삼각근에서 둔부근보다 1.6배(시험의 특성상 둔부근 단회 → 삼각근 반복했던 제약은 있음) 높았으나, 통상 근육주사 시 둔부근 및 삼각근을 구분하지 않는 점(새로운 투여경로가 아님), 추가적으로 제출된 경구투여제제의 항정상태의 유효 농도 범위에 삼각근 및 둔부근 투여 시의 혈중 농도 범위가 포함되어 시뮬레이션을 통한 결과를 뒷받침함을 확인함

1. 기원 및 개발경위

- 아빌리파이 메인테나 주사제(Abilify Maintena)는 Otsuka Pharmaceutical Company(OPC)와 H.Lundbeck A/S(Lundbeck)이 공동개발한 서방형타주사액으로, 국내외 널리 사용되고 있는 경구용 아라피프라졸 제제(Abilify Tablets/Abilify OD Tablets)와 동일한 주성분을 포함하는 근육내 서방형주사제(IM depot)로, 조현병의 급성치료 및 유지요법을 위해 매달 1회 투여하는 제제임
- Aripiprazole의 조현병 치료에 대한 작용기전은 정확하게 알려지지 않았으나, aripiprazole의 유효성은 D_2 와 $5-HT_{1A}$ 수용체에서 partial agonist와 $5-HT_{2A}$ 수용체에서 antagonist 활성의 작용을 통해 매개되는 것으로 알려져 있음
- aripiprazole IM depot의 개발은 알려진 경구용 아라피프라졸의 조현병에 대한 유효성과 매달 1회의 잠재적 치료혜택을 결합하여 강한 임상적 치료기회를 제공, 조현병 환자의 재발의 주요한 원인은 항정신병약물의 비순응으로 알려져 있고, 40-50%의 환자가 여러 가지 이유로 처방한 약물요법에 고착되지 않는다고 추정됨, 따라서, IM depot의 제형 또한 조현병의 급성치료 및 유지요법으로써 투여 순응도를 개선하여 치료유지와 재발예방이 기대됨.
- 아빌리파이 메인테나 주사제(Abilify Maintena)는 동결건조된 약물이 포함된 바이알 Kit와 약액이 충전된 시린지(Pre-filled Dual Chamber Syringe, DCS) Kit의 두가지 형태로 미국에서 승인(2013. 2.28)되어 판매되고 있으며, 2013년 11월 유럽 및 2014년 2월 캐나다, 2014년 4월 스위스 등에서

도 허가됨

- 본 신청자료는 미국 FDA승인을 위해 제출된 자료로 구성하였으며, 최초허가 및 변경허가 신청자료를 포함하고 있음

<미국 허가이력>

- 2013.2.28. 최초 허가(조현병의 유지요법, 둔부근 투여, SN0000)
- 2014.9.29. 변경 허가(제형추가, **Pre-filled DCS**, CMC자료)
- 2014.12.5. 변경 허가(조현병의 **급성치료**, SN0055)
- 2014.9(신청 중) 변경 허가(용법추가, **삼각근 투여**, SN0075)

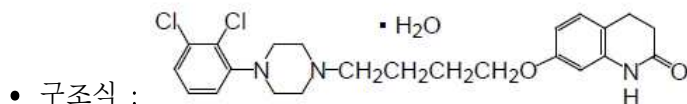
- 두 가지 Kit 형태 중 Pre-filled DCS로 된 Kit형태를 선택하여 신청함
- 약물코드: BMS-337039(룬드백), OPC-14597(오츠카제약)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarboistyryl, as monohydrate (1:1)
- 일반명 : 아리피프라졸일수화물
- 분자식 : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (☐ 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, 만니톨, 인산이수소나트륨일수화물, 수산화나트륨, 멸균주사용수

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 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☒ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☒ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☒ 불용성미립자시험 ☒ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☒ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☒ 기타시험 *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

- 300mg, 400mg 안정성시험자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	프리필드시린지	24개월 시험결과 신청기준에 적합함
중간조건	30℃/75% RH		24개월 시험결과 신청기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		6개월 시험결과 신청기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 안정성 시험결과에 근거하여 ‘의약품등의 안정성시험기준’에 따라 신청 저장방법(차광밀봉용기, 실온보관)과 사용기한(제조일로부터 36개월)을 설정하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량
단회투여	개(비글)	근육	단회	0, 100, 200, 400mg
	개(비글)	근육	단회	0, 150, 200, 300, 400mg
반복투여	랫드 (Sprague-Dawley [CrI:CD(SD)] SPF)	근육	주 1회 (4주간)	0.5 mg/kg
	개(비글)	근육	주 1회, 주 2회	0.2 mg/kg

			(4주간)	
	개(비글)	근육	주 1회 (26주간)	0.1, 0.2 mL/kg
	개(비글)	근육	주 1회 (39주간)	0.1, 0.2 mL/kg
			주 1회 (52주간)	
			주 1회 (52주간)	
	원숭이 Cynomolgus	근육	1일 1회 (2주간)	0, 2, 4, 7.5 mg/kg
	원숭이 Cynomolgus monkeys (<i>M. fascicularis</i>)	근육	1일 1회 (30일)	0, 2, 4, 7.5 mg/kg
반복투여, 생식발생	랫드 Sprague-Dawley [CrI: CD(SD)] SPF	근육	주 1회 (26주간)	0.25, 0.5 mL/kg
생식발생	토끼 New Zealand White	근육	주 1회 (2주간)	0.5mL/kg
국소독성	랫드 CrI:CD [®] (SD)IGS BR	근육	단회	0, 12.5, 25, 50 mg/kg
	랫드 CrI:CD [®] (SD)IGSBR	근육	단회	0, 75, 100 mg/kg
	랫드 CrI:CD [®] (SD) IGS BR	근육	1일 1회 (2주간)	0, 2, 7.5 mg/mL
	토끼 New Zealand White Hra:(NZW) SPF	근육	단회	0, 150, 200 mg/mL
	토끼 New Zealand White Hra:(NZW) SPF	근육	단회	100mg/ml
	토끼 New Zealand White	근육	단회	2, 4, 7.5mg/ml
	개(비글)	근육	단회	100mg/mL
	원숭이 Cynomolgus	근육	단회	50, 100 mg/mL

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험자료

- 기 허가된 효능·효과 범위 내이므로 면제가능

5.2. 안전성약리 또는 일반약리자료

- 해당사항 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	제형	용량	측정
흡수	랫드 SPF Sprague-Dawley	단회	IM rapid; IM depot	3.75 mg/kg ; 12.5, 25, 50 mg/kg	혈장
분포				3.75 mg/kg ; 25 mg/kg	근육
대사				3.75 mg/kg ; 12.5, 25, 50 mg/kg	혈장 (대사체)
분포	랫드 Sprague Dawley	단회	IM rapid	3.75 mg/kg	조직별
배설					뇨, 변
분포	랫드 Sprague Dawley	단회	IM rapid	3.75 mg/kg	혈장, 근육
대사	랫드	단회	IM depot	25 mg/kg	근육 (대사체 규명)
대사	돼지 Sinclair Minipig	단회	IV Tablet IM SC	30mg 30mg 30mg 30mg	혈장 (대사체, DM-1451)

- 랫드에서 약동학 결과는 aripiprazole의 IM depot 투여 후, aripiprazole은 용량에 증가하여 C_{max}와 AUC가 증가하는 것으로 나타났고, 성별간 차이는 없었음, depot으로 주사된 aripiprazole은 대사 또는 분해 없이 주사부위에 안정화되었으며, 주사부위에 잔류한 aripiprazole의 양이 aripiprazole의 흡수는 주사 후 168시간에서 1008시간까지 약 39%에서 84%로 증가함에 따라, 전신순환으로 약물의 방출이 조절된 것으로 보임
- ¹⁴C-aripiprazole의 속효성 제형으로 랫드의 수컷과 암컷에 단회 근육내 3.75mg/kg으로 주사된 후에, 확인한 혈중 방사선험성 농도는 암컷의 C_{max}가 수컷의 1.16배, 암컷의 AUC_∞는 수컷의 1.24배, 이러한 결과는 랫드에 3.75mg/kg으로 투여 시 혈중농도프로필에 성별간 차이가 없음을 나타냄
- 또한 aripiprazole의 약동학과 절대 생물학적이용률은 Sinclair minipig의 정맥내(IV), 경구(PO), 근육내(IM) 및 피하내(SC)에서도 평가됨, PO의 제형은 정제였고, IV, IM, SC 투여를 위한 제형은 15% Captisol/0.05M tartrate buffer(pH 4.3)이었으며, 각 치료시점에 30mg 용량으로 단회 투여됨, IV

투여한 이후에는, aripiprazole이 과도하게 minipig의 혈관외 조직으로 분포되었고($V_{ss}=6.74$ L/kg), 추정되는 총 body clearance는 21.1mL/min/kg, 평균 AUC값은 PO 투여 시 매우 낮았던 반면에, IV, IM, SC의 값은 비슷함, 절대 생물학적이용률(F)은 aripiprazole이 IM 및 SC 투여로부터 완전히 생물학적으로 이용할 수 있음(각 $F=111\%$, 102%)을, PO투여로는 불완전하게 생물학적으로 이용가능함($F=22.3\%$)을 나타냄, 후자는 PO투여 후 과도한 초회대사 및 aripiprazole의 불완전한 흡수로 인한 것으로 암시됨, 이러한 결과는 aripiprazole의 IM 및 SC 투여가 완전히 생물학적 이용이 되었음을 나타냄

- ^{14}C -aripiprazole의 속효제형을 수컷 랫드에 3.75mg/kg 단회 근육 내 투여로 주사된 후, 혈중, 대뇌, 소뇌, 안구, 폐, 간, 부신, 신장, 근육 및 혈장에서 투여 후 0.25시간에 최고이었고 그 후에 감소되었 습니다. 168시간에서, aripiprazole의 방사선험성 농도는 하르디샘, 하악선, 간, 부신, 신장에서 확인 되었음. 그러나, 시험약을 주사한 대뇌부 근육에 남아있는 방사선험성은 0.25시간에 35.24%의 용량 이었으며, 168시간에서 근육(주사부위)의 남아있는 방사선험성은 0.68%임, 이 결과는 거의 모든 용 량의 방사선험성이 시험약을 주사한 대뇌부 근육에서 완전히 168시간동안 소실됨을 나타냄
- aripiprazole의 대사체인 OPC-14857, DM-1451, DM-1452, OPC-3373 및 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine(DCPP)의 혈중농도는 수컷 및 암컷 랫드로 aripiprazole IM depot 제형을 단회 근육내 주사하였을 때 평가됨, 수컷에서 DM-1451의 C_{max} 및 AUC_t 는 용량증가 에 따라 비 선형적으로 증가됨, 매 용량군에서 OPC-14857, DM-1451, DM-1452, OPC-3373 및 DCP의 혈중농도는 정량한계보다 낮았음, aripiprazole 근육내 depot제형의 투여 후 aripiprazole 의 대사체 혈중농도에 대한 성별차이는 없었음, aripiprazole과 대사체의 C_{max} 및 AUC_t 의 순서는 aripiprazole > DM-1451 > OPC-3373 > OPC-14857
- aripiprazole의 생체 내 변화는 수컷 Sinclair minipig 3마리에서 IV, PO, IM 및 SC 투여 후 평가, 각 치료기간에 단회 30mg 용량 투여 후, OPC-14857의 혈장농도는 DM-1451의 혈장농도보다 높 았음, OPC-14857의 모약물(parent의 AUC_t 비율은 근본적으로 IV, IM, SC 경로 사이에 유사(각 2.67, 2.70, 2.06%). PO 용량 후에는 평균 OPC-14857의 모약물의 AUC_t 비율(11.4%)은 IV, IM, SC 용량과 비교하여 훨씬 높았음, 평균 DM-1451의 모약물의 AUC_t 비율은 PO에서 3.2%, SC에서 1.1%이었으나, 대부분의 혈장샘플에서 IV와 IM은 정량한계보다 낮았음
- ^{14}C -aripiprazole의 속효제형을 수컷과 암컷 랫드에 단회 근육내 3.75mg/kg으로 주사한 후, 168시 간 이내 축적된 뇨 및 배변의 방사선 분비 비율은 수컷 랫드에서 각각 4.88%, 92.05% 이었고 암컷 랫드에서 6.57%, 91.09%이었음, 수컷 및 암컷 랫드의 케이지 세척액에 포함된 168시간 이내에 총 방사선험성 배설은 각각 96.93% 및 97.69%이었으며, 이는 배설이 거의 완료되었음을 의미함.

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD Module 5)

6.1. 개요

- **제출요건:** 허가당시의 자료로 제출하였으나, 자료요건을 확인할 수 있는 TOC 미제출됨
- **제출자료:** 총 11건 제출
 - 1상 7건(유지요법 3건, 급성치료 2건, 삼각근 적용 2건), 3상 4건(유지요법 2건, 급성치료 2건)
 - 유지요법/급성치료/삼각근 적용의 3가지 자료로 구성됨
- 1) 임상약리시험
 - NDA package(SN0000): 유지요법
 - CN138-020: 정신분열병 또는 정신분열정동병 시험대상자에 대해 아리피프라졸의 근육 내 데포 제형의 In Vivo 방출 특성 및 안전성에 대한 평가

- 31-05-244: 4주 마다 1회씩 아리피프라졸 근육 내 (IM) 데포 제형의 투여 후 정신분열병 성인 환자에 대한 공개, 평행군, 다회 투여 내약성, 약동학 및 안전성 시험
- 31-07-002: 정신분열병 환자를 대상으로 단회 투여한 아리피프라졸 IM 데포 제형의 안전성, 내약성, 및 약동학에 대한 평가
- 31-11-287: 정신분열병 시험대상자에 대한 유지 치료로서 아리피프라졸 IM 데포 제형에 대한 모집단 약동학 모델링

- NDA package(SN0055): 급성치료

- 31-10-002: 정신분열증이 있는 환자에게 반복 투여하는 동안 Aripiprazole IM 데포 제제 (OPC-14597 IMD)의 약동학을 조사하기 위한 다기관 라벨-공개 임상시험
- 31-11-289: Aripiprazole을 제외한 비정형 경구 항정신병약으로 안정화된 정신분열증이 있는 성인 시험대상자에서 Aripiprazole IM 데포 치료 개시의 라벨-공개, 안전성 및 내약성 임상 시험

- NDA package(SN0075): 삼각근 투여

- 31-11-290: 정신분열증이 있는 성인 시험대상자에서 삼각근 또는 둔부근에 투여한 Aripiprazole IM 데포의 라벨-공개, 무작위 배정, 평행군, 생체이용률 임상시험
- 31-12-298 정신분열증이 있는 성인 시험대상자에서 삼각근에 투여한 Aripiprazole IM 데포의 라벨-공개, 반복 투여, 안전성 및 내약성 임상시험
- 31-14-208: 정신분열증이 있는 시험대상자에서 유지 치료로서 삼각근 또는 둔부근에 투여된 Aripiprazole IM 데포의 모집단 약동학 분석

2) 치료적 탐색 임상시험(미제출)

3) 치료적 확증 임상시험

- NDA package(SN0000): 유지요법

- 31-07-246: 정신분열병 환자의 유지 요법으로 아리피프라졸의 근육 내 주사 제형(OPC-14597)의 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 52주, 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약 대조 시험"ASPIRE US" (Aripiprazole Intramuscular Depot Program in Schizophrenia)
- 31-07-247: 정신분열증이 있는 환자에서 유지 치료로서 Aripiprazole (OPC-14597) 근육 내 데포 제제의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 38주, 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 활성-대조 임상시험 "ASPIRE EU" (Aripiprazole Intramuscular Depot Program in Schizophrenia)
- 31-14-203: Aripiprazole IM 데포의 핵심 제 3상 안전성 및 유효성 임상시험 (임상시험 31-07-246 및 31-07-247)에서 임박한 재발의 노출-반응 분석

- NDA package(SN0055): 급성치료

- 31-12-291: 정신분열증이 있는 성인의 급성 치료에서 Aripiprazole 근육 내 데포 (OPC-14597, Lu AF41155)의 12-주, 제 3상, 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험
- 31-11-284(3b, 등록물로 인한 중단): 유럽, 캐나다 및 아시아의 자연주의적 사회 환경에서 6-개월 후향적 경구 항정신병약 치료와 비교하여 전향적으로 6개월 동안 Aripiprazole IM 데포를 투여한 정신분열증이 있는 성인 시험대상자에서 입원율을 평가하기 위한 다기관, 라벨-공개 임상시험