M01

전문의약품

아리피원정 10밀리그램 15밀리그램

(아리피프라졸)

[원료약품 및 그 분량]

아리피원정 10mg 1정 중 ■ 유효성분 : 아리피프라졸(별규) ·········10mg ■ 동물유래성분 : 유당수화물(소의 우유)
■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 산화제이철(적색), 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

아리피원정 15mg 1정 중 ■ 유효성분 : 아리피프라졸(별규) ·········15mg ■ 동물유래성분 : 유당수화물(소의 우유)
■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 산화제이철(황색), 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

10mg : 분홍색의 장방형 정제, 15mg : 황색의 원형 정제

[효능 · 효과]

1. 조현병 2. 뚜렛장애

[용법 · 용량]

1. 조현병

1) 성인 – 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10 mg 또는 15 mg 입니다. 이 약은 조현병의 치료시, 1일 10~30 mg의 용량범위에서 조정될 수 있습니다. 투여량은 항정상태에 도달하는 데에 필요한 2주가 되기 전에 증가시켜서는 안됩니다.
 – 유지요법 : 이 약의 조현병에서 유지요법은 3개월 이상 다른 항정신병약물 투여로 안정화된 조현병 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 10 mg입니다. 청소년(13–17세) 환자에 대해 1일 10 mg 과 30 mg 용량에서 연구되었습니다. 이 때, 초기 1일 용량은 2 mg이었으며, 2일 이후에 5 mg, 다시 2일 이후에 10 mg으로 증량하였습니다. 그 이후는 5 mg 단위로 증량하였습니다. 그러나, 1일 30 mg 용량은 1일 10 mg 용량보다 효과적이지 않았습니다.
 – 조현병 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 시작 하는 것이 가장 적당합니다. 대부분 항정신병약의 중복 투여기간을 최소화해야 합니다.

2. 뚜렛장애 – 소아(6–18세)
 – 이 약은 소아(6–18세) 뚜렛장애 환자에 대해 1일 2 mg부터 20 mg 용량에서 유효성이 입증되었습니다. 초기용량은 1일 2 mg이고, 2주 이상 간격을 두고 5mg 단위로 점진적으로 증량합니다. 이 약의 용량은 내약성과 반응에 따라 개별적으로 적용되어야 합니다.
 – 뚜렛장애 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.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 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 있습니다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야 합니다. 단기간의 연구에서 24세를 초과한 성인에서는 위약과 비교 시, 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였습니다. 우울증 및 기타 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련되어 있습니다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 다른 비정상적인 행동 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 합니다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도해야 합니다. 이 약은 우울증에 대해 소아에서의 사용은 승인되지 않았습니다. 상당기간 동안 항우울제가 치료 초기에, 특정환자에게 자살성향의 발생이나 우울증의 악화에 기여할 소지가 있다는 염려가 있었습니다. 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 생각과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킴이 나타났습니다. 24세를 초과하는 성인에 대한 단기간 임상시험에서는 위약에 비해 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았으며, 65세 이상 성인에 대한 임상시험에서는 위약에 비해 감소함을 나타냈습니다. 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 합니다. 주요우울장애 뿐 아니라 정신질환 및 비정신질환성 적응증으로 항우울제를 복용하는 성인과 소아 환자에게, 불안, 초조, 공황발작, 불면증, 과민성(irritability), 적개심, 공격성, 충동, 정좌불능증(정신운동성안절부절), 경조증 및 조증과 같은 증상들이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상들의 발생과, 우울증의 악화 및 자살 충동과의 연관성은 확립되지 않았지만, 자살성향 발생의 전조증상일 수 있다는 우려가 있습니다. 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 중단의 가능성을 포함한 약물치료의 변경을 고려해야 합니다. 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 합니다. 가족과 보호자는 매일 이같은 관찰을 해야 하고, 과량 투여의 위험을 방지하기 위해 이 약은 최소량부터 처방되어져야 합니다. 양극성장애 환자의 선별 : 주요우울장애삽화는 양극성장애의 초기단계에서 나타날 수 있습니다. 통제된 시험을 통해 입증된 것은 아니지만, 양극성장애의 소지가 있는 환자에게 위 증상을 치료하기 위하여 항우울제를 투여하였을 때, 양극성장애의 혼재성 삽화나 조증증상이 촉발될 수 있습니다. 이러한 증상들이 전환(conversion)과 연관되어 있는지는 밝혀지지 않았습니다. 우울증상을 보이는 환자들에게 항우울제 투여할 때, 이들이 양극성장애의 위험성을 가지고 있는지 여부를 판단하기 위한 적절한 선별이 선행되어야 합니다. 이 선별과정에는, 자살, 양극성장애, 우울증에 대한 가족력이 포함된 정신질환력의 검토가 포함됩니다. 이 약은 소아 우울장애환자 치료를 위한 사용에는 승인받지 않았습니다.

2) 신경이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 이 약을 포함한 항정신병약의 투여와 관련하여 신경이완제 악성 증후군(NMS)이라는 치명적일 수 있는 증상군이 나타날 수 있습니다. 이 약 치료 시 소수의 NMS가 전세계에 걸친 시판 전 임상에서 발생했습니다. NMS 의 임상증상은 초고열증(hyperpyrexia), 근강직(muscle rigidity), 정신 상태 변화 및 자율신경 불안정의 증거(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 심부정맥)입니다. 추가로 혈중 크레아티닌산활성 효소 증가, 미오글로빈뇨(횡문근 융해) 및 급성 신부전 등의 징후가 나타날 수 있습니다. 이러한 증후군이 있는 환자에 대한 진단평가는 복잡합니다. 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 중요합니다. 감별진단시 고려할 다른 중요한 사항에는 중추 항콜린 독성, 열사병, 약물열 및 원발 중추신경계 병리가 있습니다. 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 합니다. 병발증이 없는 NMS에 대한 약물요법에 대해서는 일반적인 합의가 이루어지지 않았습니다. 만일 환자가 NMS에서 회복된 후 항정신병약 치료를 요구하는 경우, 약물치료의 재시도는 주의 깊게 고려해야 합니다. NMS의 재발이 보고된 바 있으므로 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 합니다.

3) 지연성 운동이상증(Tardive Dyskinesia) : 항정신병약으로 치료받는 환자에서 잠재적으로 비가역적, 비자발적인, 이상운동 증후군이 발생할 수 있습니다. 이 증후군은 고령자, 특히 여성 고령자에서 가장 많이 발생하지만, 어떠한 환자에서 이 증후군이 발생할 가능성이 있는지에 대해 이환율에 의존하여 항정신병약 투여 초기에 예측하는 것은 불가능합니다. 지연성 운동이상증 유발 가능성에 있어서 항정신병약 제품 간에 차이가 있는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않습니다. 지연성 운동이상증 발생 위험 및 비가역적이 될 가능성은 치료기간이 길어질수록 및 해당환자에 투여한 항정신병약의 총 누적용량이 증가할수록 증가된다고 알려져 있습니다. 그러나, 그 빈도는 더 낮지만, 낮은 용량에서 상대적으로 짧은 기간을 투여 후에도 발생할 수도 있습니다. 항정신병약의 투여를 중지하면 증후군은 일부 또는 전부 완화될 수도 있지만 지연성 운동이상증 환자에 대한 치료법은 알려져 있지 않습니다. 그러나 항정신병치료 자체가 증후군의 증상 및 징후를 억제(또는 부분 억제)할 수도 있으므로 이로 인해 근원적인 진행을 감춰버릴 수도 있습니다. 증상억제가 증후군의 장기 진행에 미치는 영향은 알려져 있지 않습니다. 이러한 사실을 고려할 때, 이 약은 지연성 운동이상증 발생을 최소화 시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 합니다. 일반적으로 만성 항정신병 치료는 (1) 항정신병 약제에 반응 한다고 알려져 있고 (2) 만성 질환으로 고통 받는 환자 중, 잠재적 유해성이 더 적은 동등한 효과의 대체약물이 없거나 부적절한 환자에 대해서만 사용해야 합니다. 장기투여가 필요한 환자에서는, 만족할만한 임상반응을 가져올 수 있는 최저용량과 최단투여기간으로 투여해야 합니다. 지속적으로 투여해야 할 지에 대한 필요성을 주기적으로 재평가해야 합니다. 이 약 투여 환자에서 지연성 운동이상증의 증상 및 징후가 나타나면, 약물 투여 중지를 고려해야 합니다. 그러나, 어떤 환자에서는 이러한 증후군이 있음에도 불구하고 이 약 투여가 필요할 수도 있습니다.

4) 치매성 노인 정신질환 환자에서의 뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 사고
사망률 증가 : 비정형 정신병치료제를 복용하는 치매성 노인 정신질환 환자의 사망 위험성은 위약과 비교 시 증가하였습니다.
이런 환자를 대상으로 17건의 위약대조 임상시험(평균 시험 기간 : 10주)을 행한 결과, 약물군의 사망 위험성이 위약군의 1.6배 에서 1.7배로 나타났습니다. 일반적인 10주간의 대조시험 과정에서 위약군의 사망률이 2.6%인데 반해, 약물군의 사망률은 4.5%로 나타났습니다. 사인은 다양하였지만, 사실상 대부분은 순환기계(예 : 심부전, 급사) 혹은 감염(예 : 폐렴)에 의한 것이었습니다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있습니다. 관찰조사에서 사망률 증가는 환자의 특징과 반대로 항정신병약물에 의한 것일 수도 있으나, 불분명합니다. 이 약은 치매성 정신질환 환자의 치료에 승인받지 않았습니다.
뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 이상반응 : 두 건의 변동 용량 연구와 한 건의 고정 용량 위약대조 임상 시험에서 이 약을 투여한 환자(평균연령 : 84세, 범위 : 78~88세)에서 사망례를 포함한 뇌혈관계 이상반응(예 : 뇌졸중, 일과성허혈발작)의 증가가 있었습니다. 고정용량 연구에서, 이 약을 투여한 환자에서 통계적으로 유의한 뇌혈관계 이상반응과 용량 반응 관계가 있었습니다. 이 약은 치매성 정신질환의 치료에 대해 승인받지 않았습니다.
알츠하이머병과 관련된 정신질환을 가진 노인환자에서의 안전성 :알츠하이머병과 관련된 정신질환을 겪는 노인환자를 대상으로 한, 위약대조 10주간의 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 요실금)(위약 1%, 아리피프라졸5%), 과도한 침분비(excessive salivation)(위약 0%, 아리피프라졸 4%), 어지러움(lightheadedness)(위약1%, 아리피프라졸 4%)이 있었습니다. 치매를 동반한 정신질환 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다. 만약 이러한 환자에게 이 약이 처방될 경우에는, 특별히 우발적 사고(accidental injury)나 흡인으로 이어지기 쉬운 연하곤란 및 과도한 졸림에 주의를 기울여야 합니다.

5) 고혈당증 및 당뇨병 : 비정형 항정신병약을 투여한 환자에 대하여 케톤산증이나 고삼투압 혼수 또는 사망이 연관된 고혈당증이 몇 례 보고된 바 있습니다. 이 약을 투여한 환자에게서는 고혈당증에 대한 보고가 있었습니다. 비정형 항정신병약의 사용과 혈당 이상 간의 관계는, 조현병 환자에서 당뇨병 위험이 증가할 가능성과 일반인에게서 당뇨병 발병이 증가할 가능성으로 인해 평가가 어렵습니다. 비정형 항정신병약의 사용과 고혈당 관련 이상 반응과의 상관관계는 완전히 알려지지 않았습니다. 그러나 역학연구에서, 비정형 항정신병약을 투여한 환자에게 투여 이후 발생한 고혈당 관련 이상반응의 증가가 있었습니다. 이 연구들의 시행 당시 이 약이 발매되지 않았으므로, 이 약이 이런 위험도 증가와 관련이 있는지는 알 수 없습니다. 비정형 항정신병약 투여 환자에 대해 고혈당 관련 이상반응을 정확히 예측할 수는 없습니다. 당뇨병환자는 비정형 항정신병약을 복용할 때 혈당 조절이 악화되지 않는지 정기적인 관찰이 필요합니다. 당뇨 위험요인을 지닌 환자(예 비만, 당뇨병의 가족력)가 비정형 항정신병약을 복용하기 시작할 때는 초반과 투여 후 정기적으로 공복 시 혈당 측정을 실시해야 합니다. 비정형 항정신병약을 투여할 경우, 다음증, 다뇨, 다식증, 쇠약과 같은 고혈당 징후에 주의를 기울여야 하며, 비정형 항정신병약 투여를 시작한 당뇨병 확진을 받았거나 당뇨병 위험소인을 가진 환자는 혈당조절이 악화되는지를 정기적으로 관찰해야 합니다. 비정형 항정신병약으로 치료 도중 고혈당 증상을 보이는 환자는 공복 시 혈당 측정을 실시해야 합니다. 몇몇의 경우, 고혈당증은 비정형 항정신병약을 중단하고 사라졌으나 몇 명의 환자는 원인으로 추정되는 약물을 중단한 이후에도 항당뇨병 치료를 계속해야 했습니다.

6) 정맥혈전색전증 위험 : 항정신병 의약품 사용 시 정맥혈전색전증(VTE)이 보고된 예가 있습니다. 항정신병 의약품을 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 합니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약은 이 약물에 과민증이 있다고 알려진 환자에는 금기입니다. 반응은 가려움증 및 두드러기로부터 과민반응까지 다양합니다.

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 이 약을 투여하면 안 됩니다.(유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 기립성 저혈압 : 이 약은 alpha1-아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압을 유발할 수 있습니다. 성인에 대한 경구용 아리피프라졸의 단기, 위약대조 임상시험(n=2,467)에서, 기립성 저혈압과 관련된 사례는(아리피프라졸군 발생률, 위약군 발생률) 기립성 저혈압(1%, 0.3%), 체위성 어지러움(0.5%, 0.3%), 실신(0.5%, 0.4%)이었습니다. 6세에서 17세 연령범위의 소아에서는(n=611), 기립성저혈압(0.5%, 0%), 체위성 어지러움(0.3%, 0%), 실신(0.2%, 0%)이 있었습니다. 이 약 투여시, 유의한 혈압의 기립성 변화(누운 자세와 선 자세를 비교하였을 때 심박수가 25 bpm 이상 증가하고 수축기 혈압이 20mmHg이상 감소한 경우로 정의) 의 발생률은(아리피프라졸 발생률, 위약 발생률) 이 약을 경구 복용하는 성인 환자에서 4%와 2%, 6~17세의 소아환자에서 0.2%와 1%로, 위약과 비교 시 의미 있게 다르지 않았습니다. 이 약은 알려진 심혈관계 질환(심근경색증 또는 허혈성 심질환 기왕력, 심부전이나 심전도 이상), 뇌혈관 질환 또는 저혈압을 일으키기 쉬운 상태(탈수, 혈액량감소 및 고혈압 약제 복용)의 환자에서는 주의 깊게 사용해야 합니다.

2) 발작/경련 : 단기간의 위약대조 임상시험에서 이 약을 복용한 성인 환자의 0.1%(3/2,467), 소아(6~17세) 환자의 0.2%(1/611)에서 발작/경련이 발생했습니다. 다른 항정신병 약제와 마찬가지로, 이 약은 발작의 기왕력이 있거나 발작 역치를 낮추는 알츠하이머 치매와 같은 상태의 환자에 대해서는 주의 깊게 사용해야 합니다. 발작 역치를 낮추는 상태는 65세 이상 고령자군에서 더 많을 수 있습니다.

3) 인지력과 운동수행능력의 장애 가능성 : 기타의 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 판단, 사고 또는 운동능력을 손상시킬 수 있습니다. 예를 들면, 졸림(진정 포함)은 성인에서(n=2,467) 아리피프라졸 11%, 위약 6%로 나타났고, 6-17세의 소아 환자(n=611)에서 아리피프라졸 24%, 위약 6%로 나타났습니다. 단기 위약대조 시험에서, 졸림(진정 포함)으로 인해 투약을 중단한 환자는 성인에서 0.3%(8/2,467) 발생하였고, 소아(6-17세)에서 3%(15/611)발생하였습니다. 위약군에 비해 졸림의 발생률이 상대적으로 작게 증가했으나, 이 약 치료가 환자들에게 바람직하지 않은 영향을 주지 않음이 확실해질 때까지 환자들에게 자동차를 포함한 위험한 기계 조작은 주의시켜야 합니다.

4) 체온 조절 : 항정신병 약제에 의해 심부 체온을 감소시키는 신체능력이 파괴될 수 있습니다. 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 요구됩니다.

5) 연하곤란 : 이 약을 포함한 항정신병 약제 사용과 식도의 운동장애 및 흡인은 관련되어 있습니다. 흡인성 폐렴은 고령자, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자에서 흔히 발생하고, 사망에 이르는 원인이 됩니다. 이 약과 다른 항정신병 약물은 흡인성 폐렴의 위험이 있는 환자에서 주의 깊게 사용해야 합니다.

6) 자살 : 정신질환과 양극성장애 및 주요우울장애는 자살 시도 가능성이 내재되어 있으므로 고위험 환자에 대해 약물 치료시 철저히 감독하여야 합니다. 이 약 처방은 적절한 환자 관리에 필요한 최소량으로 하여 과량투여 위험을 줄여야 합니다. 이 약의 주요우울장애에 대한 6주간의 위약대조 부가요법 임상시험 2건에서, 자살생각 또는 시도한 사례는 아리피프라졸군에서 0%(0/371), 위약군에서 0.5%(2/366) 발생하였습니다. 청소년(13-17세) 조현병에 대한 6주간 위약대조 임상시험에서 자살생각 또는 자살 시도한 사례는 아리피프라졸군에서 0.5%(1/202), 위약군에서 1%(1/100) 발생하였습니다. 소아(10-17세)의 양극성 장애 1형에 대한 4주간 위약대조 임상시험에서 자살생각 사례는 아리피프라졸군에서 0.5%(1/197), 위약군에서 0%(0/97) 발생하였습니다.

7) ADHD(주의력결핍과잉행동장애) 환자의 치료목적으로 이 약이 사용되지 않도록 주의해야 합니다.

4. 이상반응

성인을 대상으로 한 임상시험에서, 가장 흔하게(10% 이상) 나타난 이상반응은 구역, 구토, 변비, 두통, 어지러움, 정좌불능증, 불안, 불면증, 안절부절이었습니다. 소아를 대상으로 한 임상시험 중, 가장 흔하게(10% 이상) 나타난 이상반응은 추체외로장애, 두통, 구역 구토, 졸림, 피로, 식욕증가, 불면증, 비인두염, 체중증가이었습니다. 조현병, 양극성 장애, 파킨슨증, 알코올중독, 주요우울장애 및 알츠하이머 형태의 치매에 대한 반복투여시험에 참여한 13,543명의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가했습니다. 이들 환자에서 본제에 노출된 기간은 약 7,619 patient-years이었습니다. 총 3,390명의 환자가 180일 이상, 이 중 1,933명은 1년 이상 이 약을 복용했습니다. 소아(6–17세) 환자 920명을 대상으로 한 조현병, 양극성장애 조증, 자폐장애에 대한 반복투여 시험에서, 환자가 본제에 노출된 기간은 약 517 patient-years이었고, 총 465 명의 소아환자가 180일 이상, 117명은 1년 이상 이 약을 복용했습니다. 이 약 투여 조건과 기간은(단독요법과 보조요법, 각 분류간 겹침) 이중 맹검, 대조 임상 및 비대조 공개 임상, 입원환자 및 외래환자 대상, 고정용량 및 용량조절 임상, 단기간 및 장기간 임상시험이었습니다. 약물 투여 중 발생한 이상반응은 신체검사, 활력징후, 체중, 실험실 분석 및 ECG의 결과 뿐 아니라 자발적으로 보고된 이상반응을 수집하여 얻었습니다. 이상반응은 임상시험담당의사가 자신이 선택한 용어를 사용하여 기록하였습니다. 다음의 표에서는 이상반응을 경험한 환자의 비율을 의미 있게 추정하기 위해, MedDRA 사전 용어를 사용하여 보고된 이상반응을 더 소수의 표준화된 이상반응 분류로 분류하였습니다. 표시된 이상반응의 발생빈도는 투여 후 발생한(treatment-emergent), 해당분류의 이상반응을 1번 이상 경험한 환자의 비율에 해당합니다. 투여 이전 평가한 후, 치료기간 동안 처음으로 발생했거나 악화된 반응을 투여 이후 발생한(treatment-emergent) 이상반응으로 간주했습니다. 시험자에 의해 인과관계 평가가 수행된 것은 아니었습니다. 즉, 정해진 기준에 해당되는 모든 이상반응 들이 시험자의 인과관계 평가 여부에 관계없이 포함되었습니다. 본 기재란은 전반적인 이상반응을 기술하고 있습니다. 여기에 기술된 이상반응들은 종합적으로 분석된 이상반응 정보에 따라, 이 약과의 합리적인 상관관계가 있을 수 있다고 사료되는 것들입니다. 개별 사례에 대한 이 약과의 인과적 상관성은 확립될 수 없습니다.

1) 임상시험에서 발생한 이상반응

(1) 성인 조현병 환자 : 다음의 소견은 아리피프라졸을 1일 2~30mg의 용량범위에서 투여한 5건의 위약대조 임상시험(4건의 4주 및 1건의 6주 임상시험)을 종합하여 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 전체적으로, 아리피프라졸 투여군(7%)과 위약 투여군(9%)의 환자들 간에 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도에는 차이가 없었습니다. 투약중지로 이어진 이상반응의 종류는 두 시험군 간에 유사했습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 조현병 환자에서 5% 이상이고, 위약군보다 두배 이상 발생한 유일한 이상반응은 정좌불능증이었습니다(아리피프라졸 8%, 위약 4%).

(2) 성인 양극성 조증 환자 – 단독요법 : 다음의 소견은 아리피프라졸을 1일 15 또는 30mg 용량으로 투여하여 3주간의 위약대조 양극성 장애 임상시험을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 전체적으로, 양극성 조증 환자에서 아리피프라졸 투여군(11%)과 위약 투여군(9%)의 환자들 간에 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도에는 차이가 없었습니다. 투약중지로 이어진 이상반응의 종류는 두 시험군 간에 유사했습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 표 1은 양극성 장애 성인 환자를 대상으로 아리피프라졸을 투여시 5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 발생한 이상반응을 나타내었습니다.

<표 1> 양극성 조증 성인환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
이상반응	아리피프라졸(N=917)	위약(N=753)
정좌불능증	13	4
진정	8	3
떨림	6	3
안절부절	6	3
추체외로장애	5	2

(3) 성인 양극성 조증 환자 – 보조요법 : 다음의 결과는 성인 양극성 장애 환자에 대하여 아리피프라졸을 보조요법으로 1일 15 mg 또는 30 mg 투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 단독요법으로 리튬이나 발프로산에 이미 내성이 있는 환자에 대한 임상시험에서, 이상반응에 의한 투약 중지 비율은 위약을 투여한 환자는 6%, 보조요법으로 아리피프라졸을 투여한 환자는 12%이었습니다. 아리피프라졸 보조요법 투여군과 위약 투여군 간의 비교에서 투약 중지와 연관되어 가장 흔하게 발생한 이상반응은 정좌불능증(각각 5%, 1%)과 떨림(각각 2%, 1%) 이었습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 리튬이나 발프로산의 보조요법으로 아리피프라졸을 투여한 양극성 조증 환자와 연관되어 흔하게 (5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 정좌불능증, 불면증, 추체외로장애 이었습니다.

(4) 성인 주요우울장애 환자 – 부가요법 : 다음의 소견은 아리피프라졸 1일 2~20 mg의 용량에서 투여된 2건의 위약대조 임상시험을 종합하여, 근거로 한 것입니다.
투약중지를 일으킨 이상반응 : 투약 중지로 이어진 이상반응은 아리피프라졸 부가요법군에서 6%, 위약군 2%에서 발생하였습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 주요우울장애에서 흔하게(5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 정좌불능증, 안절부절, 불면증, 변비, 피로, 시야흐림이 있었습니다.

(5) 성인에서 덜 흔하게 발생한 이상반응– 가. 조현병, 양극성 조증 단독요법 : 표 2는 급성 치료기간(조현병 6주까지, 양극성장애 3주까지)동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림하여 나타내었습니다. 여기에는 1일 2mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 환자들의 2% 이상에서 발생한 이상반응과 위약투여환자에 비해 아리피프라졸의 투여환자에서 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 나타내었습니다.

<표 2> 단기간 위약대조임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계 – 이상반응		아리피프라졸(N = 1,843)	위약(N = 1,166)
눈	시야흐림	3	1
위장관계	구역	15	11
	구토	11	6
	변비	11	7
	소화불량	9	7
	구강건조	5	4
	복부불쾌감	3	2
	위불편감	3	2
	치통	4	3
전신	피로	6	4
	통증	3	2
근골격계	사지통증	4	2
	근육골격경직	4	3
	근육통	2	1
	근육연축	2	1
신경계	두통	27	23
	어지러움	10	7
	정좌불능증	10	4
	진정	7	4
	추체외로장애	5	3
	떨림	5	3
	졸림	5	3
정신계	초조	19	17
	불면증	18	13
	불안	17	13
	안절부절	5	3
흉부호흡기계	인후통	3	2
	기침	3	2

[a] 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등하게 또는 덜 발생한 이상반응은 제외)

· 투여군의 소그룹별 평가에서 나이, 성별, 인종과 관련하여 이상반응의 발생률이 다르다는 명확한 증거가 드러나지 않았습니다.

나. 양극성 조증 보조요법 : 덜 흔하게 발생한 이상반응

· 표 3은 급성 치료기간(6주까지)동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림 하여 나타내었습니다. 다음의 표는 부가요법으로 아리피프라졸(1일 15 또는 30 mg 용량)과 리튬 또는 발프로산을 투여한 환자의 2% 이상에서 발생한 이상반응과 위약에 리튬이나 발프로산을 투여한 환자에 비해 아리피프라졸의 투여 환자에서 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 포함합니다.

<표 3> 양극성 장애 환자의 단기간, 위약대조, 아리피프라졸 보조요법 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
		아리피프라졸+리튬 또는 발프로산(n=253)	위약+리튬 또는 발프로산(n=130)
위장관계	구역	8	5
	구토	4	0
	침과다분비	4	2
	구강건조	2	1
감염	비인두염	3	2
검사	체중 증가	2	1
신경계	정좌불능증	19	5
	떨림	9	6
	추체외로장애	5	1
	어지러움	4	1
	진정	4	2
정신계	불능증	8	4
	불안	4	1
	안절부절	2	1

[a] 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 이상반응은 제외)

다. 주요우울장애 부가요법

· 표 4는 급성 치료기간(6주까지) 동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림하여 나타낸 것입니다. 여기에는 아리피프라졸 부가요법(1일 2 mg 이상)을 받은 환자들의 2% 이상에서 발생하였고 위약투여환자에 비해 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 나타내었습니다.

<표 4> 주요우울장애에 대한 단기간, 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계 – 이상반응		아리피프라졸 + ADT* (N=371)	위약+ADT*(N=366)
눈	시야흐림	6	1
위장관계	변비	5	2
전신	피로	8	4
	신경과민	3	1
감염	상기도감염	6	4
검사	체중증가	3	2
대사 및 영양	식욕 증가	3	2
근골격계	관절통	4	3
	근육통	3	1
신경계	정좌불능증	25	4
	졸림	6	4
	떨림	5	4
	진정	4	2
	어지러움	4	2
	주의력장애	3	1
	추체외로장애	2	0
정신계	안절부절	12	2
	불면증	8	2

[a] 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등하거나 적게 발생한 이상반응은 제외) * ADT : 항우울치료(Antidepressant Therapy)

(6) 소아 조현병 환자(13~17세) : 다음의 소견은 소아 조현병 환자에게 6주간 경구 아리피프라졸을 1일 2mg~30mg의 용량범위에 대해 투여하며 위약대조 임상시험한 것을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 소아 환자(13~17세) 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군에서, 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도는, 각 5%, 2% 이었습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 청소년 조현병 환자에서 아리피프라졸을 투여시 5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 발생한 이상반응은 추체외로장애, 졸림, 떨림이었습니다.

(7) 소아 양극성 조증 환자(10~17세) : 다음의 소견은 아리피프라졸 1일 10mg 혹은 30mg 용량에서, 소아(10–17세) 양극성장애환자에게 4주간 경구투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 소아 환자(10~17세)에서 아리피프라졸 및 위약 투여군 중 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도는 각 7%, 2% 였습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 소아 양극성 조증 환자에서 흔하게(5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 표 5와 같았습니다.

<표 5> 소아(10–17세) 양극성 조증 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸(N=197)	위약(n=97)
졸림	23	3
추체외로장애	20	3
피로	11	4
구역	11	4
정좌불능증	10	2
시야흐림	8	0
침과다분비	6	0
어지러움	5	1

(8) 소아 자폐장애 환자(6–17세) : 다음의 결과는 아리피프라졸을 1일 2 mg 부터 15 mg 용량으로 8주간 경구 투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군 소아 환자(6–17세)에서 이상반응에 의한 투약 중지의 발생률은 각각 10%, 8% 이었습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 소아 자폐장애 환자에서 아리피프라졸 투여시 5% 이상 발생하고, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 흔하게 발생한 이상 반응은 표 6과 같았습니다.

<표 6> 소아(6–17세) 자폐장애 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸(N=212)	위약(n=101)
진정	21	4
피로	17	2
구토	14	7
졸림	10	4
떨림	10	0
발열	9	1
침흘림(drooling)	9	0
식욕 감소	7	2
침과다분비	6	1
추체외로장애	6	0
기면	5	0

(9) 소아(6–17세) 조현병, 양극성 조증 혹은 자폐장애 환자에서 덜 흔하게 발생한 이상 반응

· 표 7는 급성 치료 기간 동안(조현병에서는 6주, 양극성장애에서는 4주까지, 자폐 장애 8주까지) 발생한 이상반응의 발생률을 반올림하여 나타내었습니다. 1일 2 mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 환자들 중, 1% 이상에서 발생하고, 위약 투여군보다 많이 발생한 이상반응의 발생률 입니다.

<표 7> 소아(6–17세) 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계 – 이상반응		아리피프라졸(N=611)	위약(N=298)
눈	시야흐림	3	0
위장관계	구토	9	7
	구역	8	4
	설사	5	3
	침과다분비	4	1
	상복부통	3	2
	변비	3	2
전신	구강건조	1	0
	피로	10	2
	발열	5	1
	갈증	1	0
	과민성	1	0
감염	비인두염	6	3
검사	체중증가	2	1
대사 및 영양	식욕 증가	7	3
	식욕 감소	4	2
근골격계	관절통	1	0
	근육골격경직	1	0
신경계	졸림	16	4
	추체외로장애	14	2
	두통	13	12
	정좌불능증	6	1
	진정	8	1
	떨림	6	1
	침흘림(drooling)	4	0
	어지러움	3	1
	기면	2	0
	근육긴장이상	1	0
	운동이상증	1	0
	과다수면	1	0
생식기계	월경통*	2	1
호흡기계	콧물	2	1
피부 및 피하조직	발진	2	1

[a] 아리피프라졸 투여 환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 이상반응은 제외) * 성별에 따라 적용(Adjusted for gender)

(10) 소아 뚜렛 장애 환자(6–18세)
다음의 결과는 아리피프라졸을 1일 2 mg 부터 20 mg 용량으로 10주간 경구 투여한 위약대조 임상 시험을 근거로 한 것입니다.
투약 중지를 일으킨 이상반응 : 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군 소아 환자(6–18세)에서 투약 중지로 이어진 이상반응은 없었습니다.
흔하게 발생한 이상반응 : 소아 뚜렛 장애에서 아리피프라졸 투여 시 5% 이상 발생하고, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 흔하게 발생한 이상 반응은 표 8과 같았습니다.

<표 8> 소아(6–18세) 뚜렛장애 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸(N=32)	위약(n=28)
진정	13	11
구역	13	0
추체외로 장애	9	4
두통	9	4
졸림	9	0
식욕 감소	6	0
심전도 QT 연장	6	0

(11) 뚜렛장애를 가진 소아에서 덜 흔하게 발생한 이상반응(6–18세)
표 9는 급성 치료 기간 동안(10주 까지) 발생한 이상반응의 발생률을 반올림하여 나타내었습니다. 1일 2 mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 소아 환자들 중 1% 이상에서 발생하고, 위약 투여군보다 많이 발생한 이상반응의 발생률 입니다.

<표 9> 소아(6–18세) 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계 – 이상반응		아리피프라졸(N=32)	위약(N=28)
신경계	진정	13	11
	추체외로장애	9	4
	두통	9	4
	졸림	9	0
	운동완만	3	0
	말더듬증	3	0
	지각이상	3	0
위장관계	구역	13	0
정신계	안절부절	3	0
대사 및 영양	식욕 감소	6	0
	식욕 증가	3	0
검사	심전도 QT 연장	6	0

[a] 아리피프라졸 투여 환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 이상반응은 제외)

(12) 용량 관련 이상반응
조현병 : 경구 아리피프라졸의 다양한 고정용량(1일 2, 10, 15, 20 및 30mg/일) 및 위약을 비교한 4건의 성인 임상시험에서, 투여 이후 발생한 이상반응 발생률의 용량 반응 관계를 평가했습니다. 임상시험별로 층화시킨 분석 결과, 30mg에서 가장 현저하게 나타났고, 용량-반응 상관관계 가능성이 있는 이상반응은 단지 졸림(진정 포함)(위약, 7.1% ; 10mg, 8.5% ; 15mg, 8.7% ; 20mg, 7.5% ; 30-mg, 12.6%) 뿐이었습니다.
소아 조현병 환자(13-17세)에 대한 임상시험에서 용량-반응 상관관계 가능성이 있는 이상반응은 추체외로장애(위약, 5.0% ; 10mg, 13.0% ; 30mg, 21.6%), 졸림(위약, 6.0% ; 10mg, 11.0% ; 30mg, 21.6%), 떨림(위약, 2.0% ; 10mg, 2.0%, 30mg, 11.8%) 이었습니다.
양극성장애 : 소아 양극성장애 조증 환자(10-17세)에 대한, 4주간의 임상시험에서, 용량-반응 상관관계 가능성이 있는, 흔한 이상반응 4건은 추체외로장애(위약, 3.1% ; 10mg, 12.2% ; 30mg, 27.3%); 졸림(위약, 3.1% ; 10mg, 19.4% ; 30mg, 26.3%); 정좌불능증(위약, 2.1% ; 10mg, 8.2% ; 30mg 11.1%) ; 침과다분비(위약, 0% ; 10mg, 3.1% ; 30mg, 8.1%) 이었습니다.
자폐장애 : 소아(6-17세) 자폐장애 환자에 대한 임상시험에서, 용량-반응 상관관계 가능성이 있는, 흔한 이상반응 1건은 피로(위약, 0% ; 5 mg, 3.8% ; 10 mg, 22.0% ; 15 mg, 18.5%) 이었습니다.

(13) 추체외로 증상(EPS)
조현병

[illegible]

3%이고 아리피프라졸군은 2%였습니다.
리튬이나 발프로산의 보조요법으로 양극성 조증에 대한 6 주간 임상시험에서 평균 체중 증가는 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군이 각각 0.6 kg, 0.2 kg이었습니다. 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 위약 투여군이 4%이었던 것에 비해 아리피프라졸 투여군은 3% 이었습니다.
항우울제에 아리피프라졸을 부가한 임상시험에서, 피험자는 8주간 항우울제를 복용하였고, 6주간 이어서 기존 항우울제에 아리피프라졸 또는 위약을 부가적으로 복용 받았습니다. 아리피프라졸을 부가적으로 투여받은 환자는 체중이 1.7kg 증가하였고, 위약을 투여받은 환자는 0.4kg의 증가하였습니다. 7% 이상 체중 증가한 환자의 비율은 위약군이 1%였던 것에 비해, 아리피프라졸 부가요법군은 5%였습니다.
소아(6–17세) 자폐장애 환자에 대한 두 건의 단기간, 위약대조 임상시험에서 평균 체중은 아리피프라졸 투여군에서 1.6 kg, 위약 투여군에서 0.4 kg 증가하였습니다. 그리고, 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 아리피프라졸 투여군에서 26%, 위약 투여군에서 7%이었습니다.
소아(6–18세) 뚜렛 장애 환자에 대한 단기간, 위약대조 임상시험에서 평균체중은 아리피프라졸 투여군에서 1.6 kg, 위약 투여군에서 0.2 kg 증가하였습니다. 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 아리피프라졸 투여군에서 28%, 위약 투여군에서 7%이었습니다.
다음의 표 10은 장기간(26주) 위약대조 아리피프라졸 임상시험에서, baseline을 기준으로 한 평균체중변화와 7%이상 체중의 증가 요건을 만족한 환자 비율을 BMI기준으로 분류한 것입니다. 평균 체중 증가가 없었더라도, 아리피프라졸군은 7% 이상 체중이 증가한 환자가 더 많은 경향을 보였습니다.

<표 10> BMI를 기준으로 분류한 체중변화 결과 : 조현병에 대한 위약대조 시험, 안전성 샘플

	BMI<23		BMI 23–27		BMI>27	
	위약(N=54)	아리피프라졸(N=59)	위약(N=48)	아리피프라졸(N=39)	위약(N=49)	아리피프라졸(N=53)
평균체중변화(kg)	–0.5	–0.5	–0.6	–1.3	–1.5	–2.1
7%이상 체중증가한 비율(%)	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

다음의 표 11은 아리피프라졸을 장기간(52주) 투여했을 때 baseline을 기준으로 한 평균체중변화와 7% 이상의 체중 증가 요건을 만족한 환자 비율을 BMI 기준으로 분류한 것입니다.

<표 11> BMI를 기준으로 분류한 체중변화 결과: 조현병에 대한 활성대조 시험, 안전성 샘플

	BMI<23(N=314)	BMI 23–27(N=265)	BMI>27(N=260)
평균체중변화(kg)	2.6	1.4	–1.2
7%이상 체중증가한 비율(%)	30%	19%	8%

(18) ECG 변화
조현병, 양극성 조증, 또는 주요우울장애 환자에 대한 위약 대조 임상시험에 대한 종합적인 분석에서 아리피프라졸과 위약 군간을 비교하면 ECG 수치에 있어서 잠재적으로 중요한 변화가 발생한 환자의 비율에 큰 차이가 없었습니다. 심박수의 중앙값은 위약투여군에서는 증가하지 않았지만, 아리피프라졸 투여군에서는 2 beats/minute 가량 증가하였습니다.

(19) 임상시험에서 관찰된 기타 소견
장기간, 이중맹검, 위약대조 임상시험들에서의 이상반응
조현병 환자에 대하여 아리피프라졸과 위약을 비교한 26주간의, 이중맹검 임상시험에서 보고된 이상반응들은 떨림[아리피프라졸 8%(12/153), 위약 : 2%(3/153)]을 제외하고는, 단기, 위약대조 시험들에서와 일치했습니다. 이 시험에서, 떨림은 대부분 경미한 정도로 발생하였고(경증(8/12), 중등증(4/12)), 치료 초기(9/12≤49일) 한정된 기간(7/12≤10일) 동안 발생하였습니다. 떨림으로 아리피프라졸 투여를 중단한 예는 거의 없었습니다(<1%). 또한, 장기간(52주), 활성 대조 시험에서, 아리피프라졸 투여 환자의 떨림 발생률은 5%(40/859)였습니다. 양극성 장애에 대한 장기간 시험에서도 비슷한 결과가 나타났습니다.

(20) 아리피프라졸의 시판 전 평가 중 발생한 기타 이상반응

[illegible]

소아 환자

920명의 소아(6–17세) 및 60명의 소아(6–18세)에 대한 이상반응 종합 데이터베이스에서 도출된 대부분의 이상반응은 성인에서 역시 관찰되어진 것들이었습니다. 소아 환자군에서 추가로 관찰된 것들은 다음과 같았습니다.
위장관계 : 흔하지 않은 – 혀건조(tongue dry), 혀연축 검사 : 흔한 – 혈중 인슐린 증가 신경계 : 흔하지 않은 – 잠꼬대 피부 및 피하조직 : 흔하지 않은 – 다모증

2) 아리피프라졸의 시판 후 평가 중 발생한 이상사례

(1) 국외 이상사례
시판 후 평가에서 발생한 이상사례는 자발적으로 보고되었으며, 약물과의 인과관계가 명확히 확인된 것은 아니었습니다. 알러지 반응(아나필락시스 반응, 혈관부종, 후두연축, 가려움증, 두드러기, 또는 구강인두연축)과 혈당변동, 병적 도박과 성욕항진증, 딸꾹질, 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)이 보고되었습니다.

(2) 국내 이상사례

① 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), 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 약물이상반응 발현율은 3.46%(420명/12,147명, 566건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 정좌불능증 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 이상사례는 초조, 정신증, 인격장애, 공격적 반응, 실없는 웃음, 혼잣말, 말더듬증, 근육긴장이상, 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), 근육긴장이상 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 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 조사되었다.

② 양극성 장애에 대한 재심사를 위하여 1,671명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.33%(89명/1,671명, 124건)이었다. 주 이상사례는 정좌불능증 1.56%(26명), 불면증 0.78%(13명), 졸림 0.78%(13명), 추체외로장애 0.66%(11명), 떨림 0.54%(9명), 어지러움 0.24%(4명), 초조 0.24%(4명), 경직 0.18%(3명), 운동과다증 0.18%(3명), 불안 0.18%(3명), 구역 0.18%(3명), 시야흐림 0.18%(3명), 두통 0.12%(2명), 말더듬증 0.12%(2명), 식욕부진 0.12%(2명), 빈뇨 0.12%(2명), 간기능이상 0.12%(2명) 등 이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 정좌불능증 1.56%(26명), 추체외로장애 0.66%(11명), 불면증 0.66%(11명), 떨림 0.54%(9명), 졸림 0.54%(9명), 초조 0.24%(4명), 운동과다증 0.18%(3명), 구역 0.18%(3명), 경직 0.18%(3명), 시야흐림 0.18%(3명), 불안 0.18%(3명), 두통 0.12%(2명), 어지러움 0.12%(2명), 말더듬증 0.12%(2명), 식욕부진 0.12%(2명), 빈뇨 0.12%(2명) 등 이었다. 중대한 이상사례는 정좌불능증 0.12%(2명), 우울증 0.06%(1명), 졸림 0.06%(1명)이었으며, 이 중 중대한 약물이상반응은 정좌불능증 0.12%(2명)와 졸림 0.06%(1명)이었다. 예상하지 못한 이상사례는 운동과다증 0.18%(3명), 말더듬증 0.12%(2명), 빈뇨 0.12%(2건) 등 이었으며, 운동과다증 0.18%(3명), 말더듬증 0.12%(2명), 빈뇨 0.12%(2건) 등은 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 조사되었다.

③ 시판 후 임상시험에서 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 수면장애 1건이 보고되었고, 문헌에서 보고된 중대한 이상사례로는 배뇨장애 1건이 있었다. 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상사례로 익사, 자살, 골괴사, 심근허혈이 각 1건씩 보고되었으며 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

④ 국내 이상사례 보고자료(1989–2010년)를 검토 분석한 결과 다른 의약품에서 발생한 이상사례보다 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 근골격계 : 등통증 · 호흡기계 : 코피 · 눈 : 건성안 · 생식기계 : 사정장애

⑤ 소아(6–18세) 뚜렛장애에 대한 재심사를 위하여 4년 동안 648명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.72%(50/648명, 총 65건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.15%(1/648명, 1건)로 신경염이 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.62%(4/648명, 총 5건)로 보고되었으며, 무감동, 감정적불안정, 소장염, 신경염, 습진 각 0.15%(1/648명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응의 발현율은 0.15%(1/648명, 1건)로, 무감동이 보고되었다.

※ 재심사 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989–2016.2)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 신경계 : 목경직, 혀마비 · 정신계 : 정신증, 망상, 무감동 · 전신 및 투여부위이상 : 다리통증 · 호흡기계 : 비염 · 감염 : 진균피부염 · 비뇨생식계 : 요로질환

5. 일반적주의

다음의 사항은 이 약을 투여할 환자와 상의되어야 합니다.

[illegible]

있었지만, 수태능에는 이상을 보이지 않았습니다. 그러나 착상전 손실이 6, 20 mg/kg/day에서 나타났고 20 mg/kg/day에서는 태자체중의 감소도 있었습니다. 수컷은 20, 40, 60mg/kg/day(mg/m² 기준으로 MRHD의 각각 6, 13, 19배 용량)로 아리피프라졸을 교배 9주전부터 교배기까지 경구투여하였습니다. 60mg/kg/day에서 정자생성 이상과 40, 60 mg/kg/day에서는 전립선위축을 보였으나 수태능의 이상을 보이지 않았습니다.

2) 동물 독성
알비노 랫드를 대상으로 아리피프라졸 60 mg/kg/day을 26주간 투여한 반복투여 독성시험과 40, 60 mg/kg/day(mg/m² 기준으로 MRHD의 13, 19배, AUC를 기준으로 MRHD의 7, 14배 용량)을 2년간 투여한 발암성시험에서 망막변성이 나타났습니다. 알비노 마우스와 원숭이에서는 망막 변성이 나타나지 않았습니다. 발생기전을 파악하기 위한 추가 연구는 실시되지 않았습니다. 인체에 대한 위험성은 불명확합니다.

3) 약물 남용 및 의존성
아리피프라졸의 남용, 내성 또는 육체적 의존성의 가능성에 대해 사람에게서 체계적으로 연구되지 않았습니다. 원숭이에 대한 육체적 의존성 연구에서, 갑작스런 투여 중지 후 금단증상이 관찰되었습니다. 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 불가능합니다. 따라서, 환자의 약물남용 기왕력에 대해 주의깊게 평가해야 하고 이러한 환자에 대해서는 이 약의 오용 또는 남용의 증거(예, 내성 발현, 용량 증가, 약을 얻으려는 행동)가 있는지 면밀히 관찰해야 합니다.

14. 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

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병, 100정/병

[제조의뢰자] 하나제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39
[제조자] 동화약품(주) 충청북도 충주시 충주산단1로 167

※ 의약품용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 하나제약(주) 홈페이지(www.hanaph.co.kr)를 참조하세요.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 소비자 상담전화 : 080-577-8004(수신자 요금부담서비스)
※ 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의바랍니다.

작성 연월일 : 2020. 07. 21 <M01>

하나제약주식회사
하길공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39