전문의약품

아리피원정 5밀리그램

(아리피프라졸)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

■ 유효성분 : 아리피프라졸(미분화)(USP) ······ 5.0mg

■ 동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지, 돼지의 돈지), 유당수화물(소의 우유) ■ 첨가제(타르색소) : 청색2호알루미늄레이크 ■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 파란색의 장방형 정제 **[효능 · 효과]** 1. 정신분열병 2. 뚜렛장애

[용법 · 용량]

1. 정신분열병

1) 성인

- 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10 mg 또는 15 mg 입니다. 이 약은 정신분열병의 치료시, 1일 10-30 mg의 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 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.
- 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 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 모니터링 해야 합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

[illegible]

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

[illegible]

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

[illegible]

4. 이상반응

[illegible]

1) 임상시험에서 발생한 이상반응

(1) 성인 정신분열병 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 : 정신분열병 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. 정신분열병, 양극성 조증 단독요법 : 표 2는 급성 치료기간(정신분열병 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 백분율ᵃ			
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 백분율ᵃ			
기관계 – 이상반응		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	불면증	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 백분율ᵃ			
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 정신분열병 환자(13~17세) : 다음의 소견은 소아 정신분열병 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 정신분열병 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) 정신분열병, 양극성 조증 혹은 자폐장애 환자에서 덜 흔하게 발생한 이상 반응

· 표 7는 급성 치료 기간 동안(정신분열병에서는 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 백분율ᵃ			
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
	구강건조	1	0
전신	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 백분율ᵃ			
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

정신분열병 : 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 정신분열병 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)

정신분열병 : 정신분열병에 대한 단기간 위약대조 임상시험에서 정좌불능증으로 보고된 것을 제외한 EPS 관련 반응은, 아리피프라졸 투여군에서 13%, 위약 투여군에서 12% 발생하였고, 정좌불능증과 관련된 이상반응은 [illegible]

[illegible]

혈청화학검사, 혈액학적 검사 또는 뇨검사 파라미터 상에 잠재적으로 임상적인 유의한 변화를 경험한 환자의 비율에 의학적으로 중요한 차이가 나타나지 않았습니다. 마찬가지로, 성인 혹은 소아 환자들에서의 혈청화학검사, 혈액학적 검사 또는 뇨검사 결과, 그 변화로 인한 투여 중지 발생률에 있어서도, 아리피프라졸과 위약간에 차이가 나타나지 않았습니다. 주요우울장애 부가요법에 대한 6주간의 아리피프라졸 임상시험에서, 아리피프라졸군과 위약군간의 프로락틴, 공복시 혈당, HDL, LDL, 총 콜레스테롤치 변화치 중앙값에 대하여 임상적으로 중요한 차이는 나타나지 않았습니다. 아리피프라졸 부가요법군과 위약 군간의, baseline 기준 중성지방 변화율의 중앙값은 각 5% 및 0%였습니다. 정신분열병에 대한 장기간(26주)의 위약대조 임상시험에서, 아리피프라졸군과 위약군간에 프로락틴, 공복시 혈당, 중성지방, HDL, LDL과 총콜레스테롤 측정치 변화는 의학적으로 중요한 차이가 나타나지 않았습니다.

(17) 체중 증가 : 4주 내지 6주간의 정신분열병 임상시험에서, 아리피프라졸과 위약 투여 환자 간의 평균 체중 증가는 경미한 차이가 있었고(각각, +0.7 kg 및 -0.05 kg), 7% 이상의 체중 증가 요건이 만족된 환자의 비율도 차이가 있었습니다[위약(3%) 및 아리피프라졸(8%)]. 소아(13세–17세) 정신분열병에 대한 6주간의 임상시험에서, 아리피프라졸과 위약 투여 환자 간의 평균 체중 증가는 경미한 차이가 있었고(각각, +0.13 kg 및 -0.83 kg), 체중증가가 7% 이상인 환자의 비율도 차이가 있었습니다 [위약(1%) 및 아리피프라졸(5%)]. 3주간 조증에 대한 임상시험에서, 아리피프라졸과 위약 투여 환자의 평균 체중 증가는 각각 0.1 kg 및 0.0 kg이었습니다. 체중증가가 7% 이상인 환자의 비율을 비교한 결과는 위약군은 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 : 정신분열병에 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: 정신분열병에 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 : 정신분열병, 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

정신분열병 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 : 다음은 13,543명의 성인환자에 대한 데이터베이스 내에서, 어떠한 형태의 임상 시험이든지 아리피프라졸을 1일 2 mg 이상 반복 투여한 환자에서 보고된 이상반응(앞에서 정의)을 반영하는 MedDRA용어의 리스트입니다. 약물과의 인과관계 성립이 가능하다고 평가된 약물이상반응 중, 더 흔하게 발생하는 것을 제외하고 모두 포함되어 있습니다. 또한, 의학적이거나 임상적으로 의미가 있는 이상반응, 특히 처방의에게 유용하거나 약리학적으로 설명될 수 있는 이상반응을 포함한 것입니다. 다른 이상반응 란에 이미 나열된 이상반응들은(경고, 다음 환자에는 투여하지 말 것, 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 과량 투여시 처치) 제외되었습니다. 보고된 이상반응이 아리피프라졸 투여 중 발생했다 하더라도, 반드시 아리피프라졸에 의해 유발된 것은 아닙니다. 이상반응은 MedDRA로 분류하여 다음 정의에 따라 빈도순의 내림차순으로 나열했습니다. 흔한 [illegible]

[illegible]

13. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 아리피진정10밀리그램(아리피프라졸)[영진약품(주)]과 대조약 아빌리파이정10밀리그램(아리피프라졸)[한국오츠카제약(주)]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 아리피프라졸을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	아빌리파이정10밀리그람 (아리피프라졸) [한국오츠카제약(주)]	1425±384	44.94±15.85	2.00(1.00~8.00)	74.32±39.79
시험약	아리피진정10밀리그램 (아리피프라졸) [영진약품(주)]	1511±334	48.81±15.36	2.00 (1.00~10.00)	64.00±23.63
90 % 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0392 ~ 1.1061	log 1.0141 ~ 1.1998	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 40)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 아리피진정5밀리그램(아리피프라졸)[영진약품(주)],아리피진정15밀리그램(아리피프라졸)[영진약품(주)]은 대조약 아리피진정10밀리그램(아리피프라졸)[영진약품(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주1] 이 약은 영진약품(주) 아리피진정5밀리그램(아리피프라졸)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 영진약품(주)에 위탁하여 제조하였음.

14. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수정능력 저하

(1) 발암성 : ICR 마우스 및 SD(Sprague-Dawley)와 F344 랫드를 대상으로 평생동안의 발암성 시험을 실시했습니다. 2년 동안 ICR 마우스를 1, 3, 10, 및 30 mg/kg/day 용량으로, F344 랫드에는 1, 3, 및 10mg/kg/day 용량으로 아리피프라졸을 경구 투여하였습니다[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 하였습니다. 아리피프라졸은 수컷 마우스나 랫드에게 암을 유발하지 않았습니다. 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 선극세포종의 발생률이 증가했습니다. 암컷 랫드에 10mg/kg/day (AUC를 기준으로 MRHD의 0.1배, mg/m² 기준으로 MRHD의 3배 용량) 경구투여시, 유선 섬유선종 발생이 증가했습니다. 또한 60mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 14배, mg/m² 기준으로 MRHD의 19배 용량)을 경구투여시 부신피질 암종과 부신피질 선종/암종 복합 발생률이 증가하였습니다. 다른 항정신병 약제를 장기 투여 했을 때 설치류의 뇌하수체와 유선 상에 증식 변화가 관찰되었고 이는 프로락틴에 의해 매개된 것으로 간주됩니다. 아리피프라졸의 발암성시험에서 혈장 프로락틴은 고려하지 않았습니다. 13주간의 섭식 투여(Dietary study)에서 유선, 뇌하수체 종양과 연관있는 농도에서 암컷마우스의 혈장 프로락틴 농도 증가가 관찰되었습니다. 그러나 암컷 랫드에서의 4주, 13주간의 섭식 투여(Dietary study)에서 유선암과 연관 가능성이 있는 농도에서 혈장 프로락틴은 증가하지 않았습니다. 설치류에서의 프로락틴이 매개된 내분비암의 발견이 인간의 위험성과 상관 관계가 있는지의 여부는 아직 밝혀지지 않았습니다.

(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 DNA합성 시험을 통해 이 약의 변이원성에 관한 시험이 실시되었습니다. 이 약 및 대사체(2, 3-DCPP)은 대사활성에 관계없이 Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하였습니다. 대사체(2, 3-DCPP)는 대사활성이 없는 Chinese hamster lung(CHL) 세포를 이용한 염색체이상 시험에서 변이증가를 유발하였습니다. 마우스를 이용한 체내 소핵시험에서 양성반응이 있었으나, 인간과는 무관한 작용기전에 의한 반응이었습니다.

(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 투여하였습니다. 모든 용량에서 발정주기의 불규칙과 황체 증가를 볼 수 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, 19 배 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.

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

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병, 100정/병

[제조의뢰자] **하나제약(주)** 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39

[제조자] **영진약품(주)** 경기도 화성시 남양읍 무하로 66

※ 의약품용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 하나제약(주) 홈페이지(www.hanaph.co.kr)를 참조하세요.

※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입 하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 소비자 상담전화 : 080-577-8004(수신자 요금부담서비스)

※ 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 바랍니다.

작성 연월일 : 2020. 09. 23. <M01>

하나제약주식회사

하길공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39

M01

HanaPharm

전문의약품

아리피원정 5밀리그램

(아리피프라졸)