**동구바이오제약**

[본사] 서울특별시 송파구 법원로 114, B동 14층
[공장] 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

| | |
|---|---|
| 제품명 | 오테밀라정_공용설명서 |
| 규격(mm) | 170 x 590 |
| 변경번호 | 2024년 05월 02일 |
| 재질 | 모조지40 |
| 코팅 | |
| COLOR | ■ K 90 |

NOTE 접지 시 규격 : 170 x 74 (mm)

02.2684.5421 (내선252)

| 제목(pt) | 유효성분(pt) | 내용(pt) |
|---|---|---|
| 7 | 6 | 6 |

건선 및 건선성 관절염 치료제 | 전문의약품

# 오테밀라 정 10mg, 20mg, 30mg

아프레밀라스트

## ■ 원료약품 및 분량 : 1정 중

**[10mg]**
■ 유효성분 : 아프레밀라스트(별규) ······························ 10.0mg
■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX분홍색(321A640008), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

**[20mg]**
■ 유효성분 : 아프레밀라스트(별규) ······························ 20.0mg
■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX주황색(321A230010), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

**[30mg]**
■ 유효성분 : 아프레밀라스트(별규) ······························ 30.0mg
■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX보라색(321A200017), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

## ■ 성상

**[10mg]** 분홍색의 마름모형 필름코팅정
**[20mg]** 갈색의 마름모형 필름코팅정
**[30mg]** 연한 자주색의 마름모형 필름코팅정

## ■ 효능·효과

1. 건선성 관절염
이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료
2. 건선
광선치료 및 전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료

## ■ 용법·용량

이 약은 건선성 관절염과 건선의 치료와 진단에 경험이 있는 전문의에 의해 치료를 시작하여야 한다.
이 약으로 인한 위장관계 이상반응을 감소시키기 위해 초기 투여 시 아래 표 1의 일정에 따라 투여한다.
이 약의 유지용량은 1 일 2 회 약 12 시간 간격으로 30 mg씩을 경구투여하는 것이다.
초기 투여 이후 재투여 시에는 용량의 점진적인 증가 없이 투여할 수 있다.

**표 1.** 초기 투여 시 용법용량 및 투여일정

| 1일 | 2일 | | 3일 | | 4일 | | 5일 | | 6일 이후 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 오전 | 오전 | 오후 | 오전 | 오후 | 오전 | 오후 | 오전 | 오후 | 오전 | 오후 |
| 10mg | 10mg | 10mg | 10mg | 20mg | 20mg | 20mg | 20mg | 30mg | 30mg | 30mg |

이 약은 식사와 관계없이 복용 가능하며, 부수거나 쪼개지 말고 통째로 씹지 않고 삼켜야 한다.
복용을 놓칠 경우 가능한 빨리 복용하며, 만약 다음 투여 시간에 가까울 경우 놓친 용량은 복용하지 않고 다음 용량을 정상 시간에 복용한다.
신장애 환자
경증 및 중등증 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중등도의 신장애 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 중증 신장애 (Cockcroft-Gault 식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율이 30ml/min 이하) 환자에서는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 투여한다. 중증 신장애 환자의 초기 투여시 용량의 점진적인 증가는 표1에 명시된 오전 용량 스케줄만 투여하고 오후 용량은 투여하지 않는 방법이 권장된다.
이 약을 투여하기 이전에 신기능 평가가 권장된다.
간장애 환자
간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

## ■ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 임부 및 수유부

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 신장애 환자

**3. 약물이상반응**
성인 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 4건의 유사한 디자인의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 3상 임상시험에서 1,945명의 환자들이 20mg씩 1일 2회 또는 30mg씩 1일 2회로 이 약을 투여 받았다. 또한 중등도에서 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 한 2개의 유사한 디자인의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 3상 임상시험에서 1,184명 환자들이 30mg씩 1일 2회로 이 약을 투여 받았다. 과민반응은 이 약의 임상시험에서 드물게 관찰되었다.
치료 후 발생한 이상사례 목록
임상시험에서 치료군에 관계없이 2% 이상에서 관찰된 치료 후 발생한 이상사례 발생률을 아래의 표 2에 나열하였다. 각 빈도는 건선 또는 건선성 관절염의 3상 임상시험에서 이 약을 30mg씩 1일 2회 투여한 군에서 0-16주 사이에 보고된 이상사례에 근거하고 있다. 가장 흔하게 보고된 치료 후 발생한 이상사례는 위장관계 관련이었으며, 중대한 이상사례 발생률은 위약군과 이약의 투여군 사이에서 유사하였다.

**표2.** 3상 임상시험에서 2%이상에서 보고된 치료 후 발생한 이상사례 목록

| 이상사례(Preferred Term) | 위약 n (%) | 아프레밀라스트 30mg 1일 2회 n (%) |
|---|---|---|
| 설사 | 28 (6.7) | 186 (15.7) |
| 오심 | 28 (6.7) | 164 (13.9) |
| 상기도감염 | 27 (6.5) | 100 (8.4) |
| 두통 | 24 (3.6) | 77 (7.9) |
| 비인두염 | 29 (6.9) | 89 (7.5) |
| 긴장성 두통 | 14 (3.3) | 85 (7.2) |
| 구토 | 7 (1.7) | 39 (3.3) |
| 피로 | 6 (1.4) | 32 (2.7) |
| 소화불량 | 4 (1.0) | 31 (2.6) |
| 고혈압 | 15 (2.2) | 25 (2.6) |
| 식욕 감소 | 4 (1.0) | 28 (2.4) |
| 관절통 | 7 (1.7) | 25 (2.1) |
| 요통(등통증) | 4 (1.0) | 25 (2.1) |
| 편두통 | 4 (1.0) | 25 (2.1) |
| 부비강염 | 6 (1.4) | 25 (2.1) |
| 복부 불편감 | 6 (1.4) | 24 (2.0) |
| 빈번한 장 운동 | 1 (0.2) | 24 (2.0) |
| 위장염 | 9 (2.2) | 20 (1.7) |
| 요로감염 | 9 (2.2) | 17 (1.4) |
| 건선 | 13 (3.1) | 10 (0.8) |

약물이상반응 목록
이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 약물이상반응들을 기관분류 (system organ class, SOC) 및 빈도로 나열하였고, 각각의 기관분류 및 빈도군 내에서 중대성이 감소하는 순서로 제시되어 있다.
약물이상반응은 임상 개발단계 및 시판 후 경험의 자료를 근거하였다. 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험들(n=1,945) 또는 건선 환자를 대상으로 한 3상 임상시험들 (n=1,184)에서 이 약의 투여군으로부터 약물이상반응 빈도가 보고되었다. 두 집단 모두에서 가장 높은 빈도로 발생한 약물이상반응은 아래의 표3과 같다. 빈도는 매우 흔함 (≥1/10), 흔함 (≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않음 (≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게 : (≥1/10,000 이고 < 1/1,000), 알려지지 않음(활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)로 정의한다.

**표3.** 건선 및 건선성 관절염의 3상 임상시험에서의 약물이상반응 요약

| 기관계 | 빈도 | 약물이상반응 |
|---|---|---|
| 위장관 장애 | 매우 흔함 | 설사 |
| | | 오심 |
| | 흔함 | 구토 |
| | | 빈번한 장 운동 |
| | | 상복부통 |
| | | 위식도 역류 질환 |
| | | 소화불량 |
| | 흔하지 않음 | 위장관 출혈 |
| 전신 및 투여부위 장애 | 흔함 | 피로 |
| 면역계 장애 | 흔하지 않음 | 과민증 |
| 감염 및 감염증 | 흔함 | 기관지염 |
| | | 상기도 감염 |
| | | 비인두염 |
| 검사수치 | 흔하지 않음 | 체중감소 |
| 대사 및 영양 장애 | 흔함 | 식욕감소 |
| 근골격계 및 결합조직 | 흔함 | 요통(등통증) |
| 신경계 장애 | 흔함 | 편두통 |
| | | 긴장성 두통 |
| | | 두통 |
| 정신계 장애 | 흔함 | 불면증, 우울증 |
| | 흔하지 않음 | 자살 생각 및 행동 |
| 호흡기, 흉부, 종격동 장애 | 흔함 | 기침 |
| 피부 및 피하 조직 | 흔하지 않음 | 발진, 두드러기 |
| | 흔하지 않음 | 혈관부종 |

3상 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 약물이상 반응은 설사(15.7%), 오심(13.9%)을 포함하는 위장관 장애였다. 위장관 약물이상반응은 대부분 경증에서 중등증이었고, 중증의 설사가 환자의 0.3%, 중증의 오심이 환자의 0.3%에서 보였다. 약물이상반응의 대부분은 투약 후 첫 2주 안에 발생하였으며, 4주 내에 해결되었다. 다른 가장 일반적으로 보고된 약물이상반응에는 상기도 감염(8.4%), 두통(7.9%)과 긴장성 두통(7.2%)이 포함되며 대체적으로 대부분의 약물이상반응은 경증에서 중등증이었다. 치료 처음 16주 동안에 치료 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 설사(1.7%), 오심(1.5%)이었다.
선별된 약물이상반응에 대한 기술
1) 체중감소: 임상시험에서 환자의 체중이 주기적으로 측정되었다. 이 약으로 최대 52주 동안 치료 받은 환자군에서 관찰된 평균 체중 감소는 1.99kg이었다. 이 약 투약 환자 중 14.3%에서 5-10%의 체중 감소, 이 약 투약 환자 중 5.7%에서 10% 이상의 체중 감소를 보였다. 체중감소로 인해 뚜렷한 임상적 결과를 보인 환자는 없었다. 이 약 투여 환자 중 0.1%만 체중감소 약물이상반응으로 투약을 중단하였다. 체중이 베이스라인보다 5%이상 감소한 환자는 남성보다 여성에게서 더 빈번하게 관찰되었다.
2) 우울증
건선성 관절염에 대한 3상 임상시험에서 0-16주 동안 이 약 투여군과 위약군에서 우울증 또는 우울한 기분이 각각 0.9%(18/1945), 0.7%(5/671)로 보고되었다. 이 약 투여군의 0.1%(2/1945)가 우울증 또는 우울한 기분으로 인해 투약을 중단하였고, 위약군에서는 중단사례가 없었다. 중대한 것으로 보고된 우울증은 이 약 투여군에서 0.2%(3/1945)이었으나, 위약군에서는 없었다. 자살 생각이나 행동 등의 사례는 이 약 투여군에서 0.2%(3/1945)이었으나, 위약군에서는 없었다. 임상시험에서 위약군에서 2명이 자살을 시도 하였으나. 이 약의 투여군에서는 없었다.
건선에 대한 3상 임상시험에서 0-16주 동안 이 약 투여군에서 1.2%(14/1184). 위약군에서 0.5%(2/418)에서 우울증이 보고되었다. 이 약 투여군의 0.1%(1/1184)가 우울증으로 인해 투약을 중단하였고, 위약군에서는 중단사례가 없었다. 중대한 것으로 보고된 우울증은 이 약 투여군에서 0.1%(1/1945)이었으나, 위약군에서는 없었다. 자살 행동은 이 약 투여군에서 0.1%(1/1184). 위약군에서 0.2%(1/418)에서 발생하였다. 임상시험에서 자살시도는 이 약의 투여군과 위약군에서 각각 1명씩 발생하였다.

**4. 일반적 주의**
1) 설사, 오심 및 구토: 이 약의 투여와 관련하여 중증의 설사, 오심 및 구토에 대한 시판 후 보고가 있었다. 대부분 치료 첫 주에 발생하였고, 일부 환자들은 입원하였다. 65세 이상의 환자들은 합병증의 위험이 더 높을 수 있다. 만약 중증의 설사, 오심 및 구토가 발생한다면 이 약의 투여 중단이 필요할 수 있다.
2) 체중감소: 일부 환자에서 이 약의 투여는 체중감소와 관련이 있으므로, 주기적으로 환자의 체중을 모니터링한다. 만약 원인을 알 수 없거나 임상적으로 유의한 체중 감소가 나타날 경우, 체중감소를 평가하고 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. (3. 이상반응 참조)
3) 우울증: 이 약의 투여는 불면증과 우울증 발생 증가와 관련이 있다. 환자에게 우울증 및/또는 자살 생각 또는 자살 행동을 한 이력이 있는 환자에게 이 약을 투여하기 전에 의료진은 이와 같은 환자에서 이 약 치료의 유익과 위험을 신중히 따져보아야 한다. (3. 이상반응 참조)
환자, 환자의 보호자 및 가족에게 우울증, 자살 생각 또는 기타 기분 변화의 발생 또는 악화에 대해 주의할 필요가 있으며 그러한 변화가 발생하면 의료진에게 알리도록 안내한다. 그러한 사례가 발생할 경우 의료진은 이 약의 투여를 지속하는 것에 대한 위험성과 유익성을 신중히 고려해야 한다.

**5. 상호작용**
1) 건선성 관절염 환자에서 이 약과 메토트렉세이트(methotrexate) 간에 약동학적 약물 상호작용은 없었다. 따라서 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여할 수 있다.
2) 이 약과 에티닐에스트라디올(ethinyl estradiol) 및 노르게스티메이트(norgestimate) 함유 경구 피임제 간에 약동학적 약물 상호작용은 없었다. 따라서 이 약은 경구 피임제와 병용 투여할 수 있다.
3) 강력한 CYP3A4 효소 유도제(예: 리팜피신, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인, St. John's Wort)와 이 약의 병용투여 시, 전신 노출이 감소되어 임상적 반응을 감소시킬 수 있다. 여러 용량의 리팜피신과 이 약의 병용 투여 시 이 약의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최대 혈청농도($C_{max}$)가 각각 72%와 43% 감소되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4 효소 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.
4) 케토코나졸(ketoconazole)과의 병용투여로 이 약의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최대 혈청농도($C_{max}$)가 각각 36%와 5% 감소되었으나, 임상적으로 유의미하지 않아 이 약은 케토코나졸과 같은 유력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여할 수 있다.

**6. 임부 및 수유부에 대한 투여**
1) 임부: 임신한 여성을 대상으로 한 이 약의 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없다. 이 약은 임신한 여성에게 투여해서는 안되며, 임신을 시도 중인 여성에게도 투여해서는 안된다.
임신에 대한 이 약의 영향으로는 현재 인체 사용 최고 권장용량보다 높은 용량 투여 시 마우스 및 원숭이에서 배태자 소실, 마우스에서 태아 체중 감소 및 골화 지연 등이 있다. 동물 실험의 경우 노출이 임상 노출의 1.3배였을 때는 그러한 영향이 관찰되지 않았다.
2) 수유부: 마우스의 유즙에서 이 약이 검출되었다. 이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로, 수유 중에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.
3) 가임여성: 임신 여성은 투여 시작 전에 배제되어야 하며, 가임기 여성은 투여 중 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
4) 생식능력: 인체를 대상으로 한 생식능력에의 영향에 관한 자료는 없다. 마우스의 수컷에서 50mg/kg/day(임상 노출의 3배)까지 경구 투여하였을 때 부정적이 영향이 나타나지 않았다. 암컷에서의 생식능력과 배태자 발달 독성 연구에서, 20mg/kg/day 이상에서 발정주기의 연장과 임신까지의 기간 증가가 관찰되었다. 그러나 모든 마우스가 짝짓기를 하였으며, 임신 성공률에는 영향을 주지 않았다. 임상 노출과 같은 10mg/kg/day까지 투여 시 암컷 생식능력에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

**7. 소아에 대한 투여**
이 약은 소아 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

**8. 고령자에 대한 투여**
임상시험에서 65세 이상과 65세 미만 환자에서의 안전성•차이가 나타나지 않았다. 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

**9. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향**
이 약의 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향을 평가한 연구는 없다.

**10. 과량투여시의 처치**
1) 건강한 임상시험 참여자에게 이 약을 1일 최대 100 mg(1일 2회, 1회 50mg) 4.5일까지 투여하였을 때 용량 제한 독성이 나타나지 않았다.
2) 과량 투여 시 증상치료와 대증요법을 통해 관리한다.

**11. 보관 및 취급상의 주의사항**
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

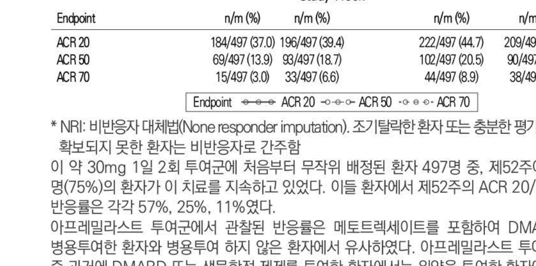
**12. 전문가를 위한 정보**
1) 약리작용
경구용 포스포디에스테라제4(PDE4) 저해제인 아프레밀라스트는 세포 내 작용을 통해 전염증(pro-inflammatory) 및 항염증성(anti-inflammatory) 매개체의 네트워크를 조절한다. PDE4는 환형아데노신 1인산(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)에 특이적이며 염증성 세포 내에서 우세하게 나타나는 PDE이다. PDE4 저해는 세포 내 cAMP 농도를 상승시켜 TNF-α, IL-23, IL-17 및 기타 염증성 사이토카인을 조정함으로써 염증 반응을 하향 조절한다. 또한 cAMP는 IL-10과 같은 항염증 사이토카인의 농도도 조절한다. 이러한 전염증성 및 항염증성 매개체는 건선성 관절염 및 건선 발생의 원인이다.
2) 약동학적 정보
약물동태학적 특성
흡수
이 약 의 절대 경구 생체이용률은 약 73%로서 양호하게 흡수되며 최고 혈장농도(Cmax) 도달시간(tmax)중앙값은 약 2.5시간이다. 이 약은 선형적 약물동태학을 보여, 전신 노출량은 1일 용량범위 10-100 mg에서 용량-비례적 증가를 나타낸다. 이 약을 1일 1회 투여할 때의 축적은 최소로서, 1일 2회 요법에서는 건강한 시험대상자에서 약 53%, 건선 환자에서 68% 축적을 보인다. 음식과 함께 투여 시, 생체이용률은 변하지 않으므로 이 약은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여할 수 있다.
분포
이 약의 인간 혈장 단백결합률은 약 68%이다. 평균 겉보기 분포용적(Vd)은 87L로서, 혈관 외 분포의 존재를 의미한다.
대사
이 약은 산화, 가수분해 및 포합 등과 같은 CYP매개 및 비CYP매개 경로 모두에 의해 광범위하게 대사되며 이는 단일 소실경로의 억제가 현저한 약물 상호작용을 초래할 가능성이 거의 없음을 시사한다. 이 약의 산화적 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개되고 CYP1A2와 CYP2A6가 경미하게 기여한다. 이 약 경구 투여 후, 주요 순환성분은 아프레밀라스트이다. 이 약은 광범위한 대사를 겪은 후 투여된 모약물의 각각 3%와 7%만이 소변과 대변에서 회수된다. 주요한 비활성 순환 대사체는 M12(glucuronide conjugate of O-demethylated apremilast)이다. 이 약이 CYP3A4의 기질인 점과 일치하여, 이 약 노출량은 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과의 병용투여로 인해 감소한다.
In vitro에서 이 약은 CYP효소계의 저해제 또는 유도제가 아니다. 따라서 CYP효소계의 기질과 이 약을 병용 투여하는 경우, CYP효소계에 의해 대사되는 활성 성분의 소실과 노출에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.
In vitro에서 이 약은 P-당단백의 기질이고 약한 저해제이다(IC50>50μM). 그러나 P-당단백에 의해 매개되는 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
In vitro에서 이 약은 유기음이온 수송체(OAT)1 및 OAT3, 유기양이온 수송체(OCT)2, 유기음이온 수송폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3, 또는 유방암 내성단백질(BCRP)에 거의 아무런 저해효과도 가지지 않으며(IC50>10μM), 이들 수송체의 기질도 아니다. 따라서 이러한 수송체들의 기질이나 저해제인 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우, 임상적으로 유의한 약물 상호작용의 가능성은 거의 없다.
소실
건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 청소율은 평균 약 10L/hr이고 말단 소실반감기는 약 9시간이다. 남성에 비해 여성에서 이 약의 청소율이 약 30% 감소되었다. 여성 환자에 대한 용량 조정은 필요하지 않다. 방사선으로 표지된 이 약의 경구 투여 후, 방사선활성의 약 58%와 39%는 각각 소변과 대변에서 회수되었고 방사선 투여량의 약 3%와 7%는 각각 소변과 대변에서 아프레밀라스트로 회수되었다.
고령 환자
이 약은 젊은 연령 및 고령의 건강한 시험대상자에서 연구되었다. 고령(65-85세) 시험대상자에서의 노출은 젊은(18-55세) 시험대상자와 비교 시, 이 약의 AUC는 약 13% 더 높고 Cmax는 약 6% 더 높았다.
신장애 환자
중증 신장애 환자 (eGFR < 30mL/min/1.73m2 또는 CLcr < 30mL/min)에서는 이 약 용량을 1일 1회 30mg으로 감량한다. 이 약 30mg이 단회 투여되었던 8명의 중증 신장애 시험대상자에서, 이 약의 AUC와 Cmax는 각각 89%와 42% 증가하였다.
간장애 환자
중등도 또는 중증 간 장애는 아프레밀라스트 및 주요 대사체인 M12의 약물동태학에 영향을 미치지 않는다. 간장애 환자에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다.
3) 임상시험 정보
건선성 관절염
이 약의 안전성과 유효성은 저분자 또는 생물학적 항류마티스제제(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD)를 이용한 과거 치료에도 불구하고 활동성 건선성 관절염(3개 이상의 부종관절 및 3개 이상의 압통관절)이 있는 성인 환자를 대상으로 한 유사한 디자인의 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험 3개(임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3)에서 평가되었다. 총 1493명의 환자가 무작위 배정되어 위약, 이 약 20mg 또는 30mg을 1일 2회 경구로 투여받았다.
이 시험들에 참여한 환자들은 적어도 6개월 이상의 건선성 관절염 진단 기간을 보였으며, PALACE 3 시험에서는 1개의 입증된 건선 피부병변(최소 2cm 직경)이 요구되었다. 이 약은 단독(34.8%) 또는 안정 용량의 저분자 DMARD와 병용(65.2%) 투여되었다. 환자들은 다음 중 하나 이상의 약물을 병용투여 받았다: 메토트렉세이트(MTX, ≤ 25mg/week, 54.5%), 설파살라진(SSZ, ≤ 2g/day, 9.0%), 레플루노미드(LEF; ≤ 20mg/day, 7.4%). , 저용량 경구 코르티코스테로이드(프레드니손 10mg/일 또는 동등 수준), 및/또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs). 3개의 시험에는 각 하위 유형의 건선성 관절염을 가진 환자들이 등록되었고 대칭적 다발성관절염(62.0%), 비대칭적 소수관절염(26.9%), 원위지절간 관절염(6.2%), 절단관절염(2.7%), 우세성척추염(2.1%) 등을 포함하였다. 기존의 골부착부병증(63%) 또는 기존의 지염(42%)을 동반한 환자가 등록되었다. 환자 중 총 76.4%는 과거에 저분자 DMARD만을 투여하였고 22.4%는 과거에 생물학적 DMARD를 투여하였으며 이 중 7.8%는 과거 투여된 생물학적 DMARD에서 치료 실패를 경험하였다. 건선성 관절염의 유병기간 중앙값은 5년이었다.
시험 디자인에 따르면, 제16주에 압통관절 및 부종관절 중 적어도 20%가 개선되지 않은 환자들을 비반응자로 정의하였다. 비반응자로 간주된 위약군 환자들은 이 약 20mg 1일 2회 또는 30mg 1일 2회 투여군에 1:1 비율의 눈가림 방식으로 다시 무작위 배정되었다. 제24주에서 남아있는 모든 위약군 환자들은 이 약 20mg 또는 30mg 1일 2회 투여군으로 전환되었다. 일차 평가변수는 제16주에 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR) 20 반응을 달성한 환자의 백분율이었다.
ACR 20 반응기준으로 평가한 결과, 제16주에 이 약 투여는 위약에 비해 유의한 건선성 관절염의 징후 및 증상의 개선을 초래하였다. 제16주에 이 약 30mg 1일 2회 투여군 기준, 임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3에서 ACR 20/50/70 반응을 보인 환자 및 임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 통합데이터에서 ACR 20/50/70 반응을 보인 환자를 표 4에 제시하였다. ACR 20/50/70 반응은 제24주에도 지속되었다.
임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 통합데이터에서 처음부터 이 약 30mg 1일 2회 투여군에 무작위 배정된 환자에서의 ACR 20/50/70 반응률은 제52주까지 지속되었다(그림 1).

**표 4.** 각 임상시험에서 제 16주의 ACR 반응 및 3개 시험의 통합데이터에서 ACR 반응 환자의 비율

| | PALACE1 | | PALACE2 | | PALACE3 | | 통합 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 위약 +/- DMARDs N=168 | 아프레밀라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=168 | 위약 +/- DMARDs N=159 | 아프레밀라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=162 | 위약 +/- DMARDs N=169 | 아프레밀라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=167 | 위약 +/- DMARDs N=496 | 아프레밀라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=497 |
| ACR 20[a] | | | | | | | | |
| 16주 | 19.0% | 38.1%** | 18.9% | 32.1%* | 18.3% | 40.7%** | 18.8% | 37.0%** |
| ACR 50 | | | | | | | | |
| 16주 | 6.0% | 16.1%* | 5.0% | 10.5% | 8.3% | 15.0% | 6.5% | 13.9%** |
| ACR 70 | | | | | | | | |
| 16주 | 1.2% | 4.2% | 0.6% | 1.2% | 2.4% | 3.6% | 1.4% | 3.0% |

*p ≤ 0.01 아프레밀라스트 vs. 위약
**p ≤ 0.001 아프레밀라스트 vs. 위약
N[a] : 무작위 배정되어 치료받은 환자 수

**그림 1.** 임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 통합분석에서 제52주까지 반응이 지속된 ACR 20/50/70 반응자의 비율 (NRI*)




| Endpoint | n/m (%) | n/m (%) | n/m (%) | n/m (%) |
|---|---|---|---|---|
| ACR 20 | 184/497 (37.0) | 196/497 (39.4) | 222/497 (44.7) | 209/497 (42.1) |
| ACR 50 | 69/497 (13.9) | 93/497 (18.7) | 102/497 (20.5) | 90/497 (18.1) |
| ACR 70 | 15/497 (3.0) | 33/497 (6.6) | 44/497 (8.9) | 38/497 (7.6) |

Endpoint —— ACR 20 - - - ACR 50 ······ ACR 70

* NRI: 비반응자 대체법(None responder imputation). 조기탈락한 환자 또는 충분한 평가자료가 확보되지 못한 환자는 비반응자로 간주함

이 약 30mg 1일 2회 투여군에 처음부터 무작위 배정된 환자 497명 중, 제52주에 375명(75%)의 환자가 이 치료를 지속하고 있었다. 이들 환자에서 제52주의 ACR 20/50/70 반응률은 각각 57%, 25%, 11%였다.
아프레밀라스트 투여군에서 관찰된 반응률은 메토트렉세이트를 포함하여 DMARD를 병용투여한 환자와 병용투여 하지 않은 환자에서 유사하였다. 아프레밀라스트 투여 환자 중 과거에 DMARD 또는 생물학적 제제를 투여한 환자에서는 위약을 투여한 환자에 비해 제16주에서의 ACR20 반응률이 높았다.
원위지절간 관절염을 포함하여 하위유형에 상관없이 ACR 반응률은 유사하게 나타났다. 절단관절염 및 우세성척추염 하위 유형을 가진 환자 수는 너무 작아서 의미 있는 평가가 불가능하였다.
임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3에서 제16주에 질병활성척도 28 C-반응성 단백질(Disease Activity Scale 28 C-reactive protein, DAS28 CRP)의 개선 및 건선성 관절염 보정 반응기준(PsARC)을 달성한 환자 비율은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다. (명목상 p-value는 각각 p<0.0004, p≤0.0017). 이러한 개선은 제24주까지 지속되었다. 시험 시작 시에 무작위 배정된 이 약 투여군을 유지한 환자의 경우, DAS28 CRP 점수와 PsARC 반응률은 제52주까지 유지되었다.
제16주 및 제24주의 이 약 투여군에서는 건선성 관절염의 말초활성 특성을 나타내는 파라미터(예: 관절부종 수, 통증/압통관절 수, 지염 및 착부염)의 개선과 건선의 피부 징후 개선이 관찰되었다. 시험 시작 시에 무작위 배정된 이 약 투여군을 유지한 환자의 경우, 이러한 개선은 제52주까지 지속되었다.
신체기능 및 건강 관련 삶의 질
임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3과 이들 시험의 통합분석에서 제16주의 건강평가설문지의 장애지수(HAQ-DI)를 베이스라인과 비교한 결과, 이 약 투여군은 위약군에 비해 신체기능에 대해 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. HAQ-DI 점수의 개선은 제24주에도 유지되었다.
임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 공개표지 단계 결과의 통합분석에 의하면, 공개 연장시험 통합분석 결과, 이 약 30mg 1일 2회군에 처음부터 무작위 배정된 환자의 경우, 제52주의 베이스라인 대비 HAQ-DI 점수 변화는 -0.333이었다.
임상시험 PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3의 제16주 및 제24주에 요약형 건강설문 2판(Short Form Health Survey version 2, SF-36v2)의 신체기능(PF) 영역의 베이스라인 대비 변화와 만성질병 치료의 기능평가-피로감(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT- fatigue) 점수의 베이스라인 대비 변화로 측정한 결과, 이 약 투여군은 위약군에 비해 건강관련 삶의 질에서 유의한 개선을 입증하였다. 시험 시작 시에 최초 무작위 배정된 이 약 투여군을 유지한 환자에서는 신체기능과 FACIT-fatigue의 개선이 제52주까지 유지되었다.
건선
이 약의 안전성과 유효성은 2개의 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험(임상시험 ESTEEM 1, ESTEEM 2)에서 평가되었으며 이 시험에는 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자로서 체표면적(body surface area, BSA)의 건선 침범비율이 10% 이상이고 건선면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 점수가 12 이상이며 sPGA (static Physician Global Assessment)가 3 이상(중등도 또는 중증)인 동시에 광선요법 또는 전신요법의 대상이 되는 환자 총 1,257명이 등록되었다.
이 시험들은 제32주까지는 유사한 설계를 보였다. 두 시험 모두에서, 환자는 이 약 30mg 1일 2회 또는 위약군에 16주 동안 2:1 비율로 무작위 배정되었고(위약 대조 기간) 제16-32주 기간에는 모든 환자에게 이 약 30mg가 1일 2회로 투여되었다(유지 기간). '무작위배정치료 중단기간'(제32-52주) 동안, 최초에 이 약 투여군에 무작위 배정되었고 PASI 점수가 적어도 75% 감소하였거나(PASI-75)(ESTEEM 1), PASI 점수가 최소 50% 감소한(PASI-50)(ESTEEM 2) 환자들은 제32주에 위약군 또는 이 약 30mg 1일 2회 투여군에 다시 무작위 배정되었다. 위약군에 다시 무작위 배정된 환자로서 제32주에 베이스라인 대비, PASI-75 반응을 소실하거나(ESTEEM 1) PASI 개선의 50%를 소실한 환자(ESTEEM 2)들은 이 약 30mg을 1일 2회로 투여받았다. 제32주까지 지정된 PASI 반응을 달성하지 못했거나 최초에 위약군에 무작위 배정된 환자들은 제52주까지 이 약 투여를 지속하였다. 시험 전체기간 동안, 얼굴, 겨드랑이 및 서혜부에 대한 저함량 코르티코스테로이드 외용제의 사용 및 콜타르(coal tar) 샴푸 및/또는 살리실산 두피제제의 사용은 허용되었다. 또한 제32주에 ESTEEM 1 시험에서 PASI-75 반응을 달성하지 못했거나 ESTEEM 2 시험에서 PASI-50 반응을 달성하지 못한 환자들은 이 약 30mg 1일 2회 치료에 추가하여 외용 건선치료제 및/또는 광선요법을 사용할 수 있었다.
두 시험 모두에서 일차 평가변수는 제16주에 PASI-75반응을 달성한 환자 비율이었다. 주요 이차 평가변수는 제16주에 sPGA 점수가 깨끗함(0점) 또는 거의 깨끗함(1점)인 환자 비율이었다.
베이스라인 평균 PASI 점수는 19.07 (중앙값 16.80), 베이스라인에서 sPGA 점수가 3점(중등도) 및 4점(중증)인 환자의 비율은 각각 70.0%와 29.8%였으며 베이스라인의 평균 체표면적 침범비율은 25.19% (중앙값 21.0%)이었다. 전체 환자 중 대략 30%는 건선 치료를 위해 과거 광선요법을 받았고 54%는 과거 통상적 전신요법 및/또는 생물학적 요법을 받은 적이 있었으며(치료실패도 포함), 베이스라인 기준으로 37%는 과거의 통상적 전신요법을, 30%는 과거 생물학적 요법을 받고 있었다. 전체 중 약 1/3은 과거 광선요법, 통상적 전신요법 또는 생물학적 요법을 받은 적이 없었다. 환자 중 총 18%는 건선성 관절염 병력을 보유하였다.
아래 표 5는 PASI-50, -75, -90 반응을 달성한 환자 및 sPGA 점수 깨끗함(0점) 또는 거의 깨끗함(1점)을 달성한 환자 비율을 제시하고 있다. 제16주에 PASI-75 반응을 보인 환자 비율에 따르면, 이 약 투여는 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자에서 위약에 비해 유의한 개선을 입증하였다. 또한 제16주의 sPGA, PASI-50, PASI-90 반응으로 평가한 임상적 개선도 증명되었다. 추가로 이 약은 소양감, 손발톱 질병, 두피 침범 및 삶의 질 척도를 포함한 다수의 건선 징후 전반에 걸쳐 치료적 혜택을 가짐이 입증되었다.

**표 5.** 임상시험 ESTEEM 1과 ESTEEM 2에서 제16주의 임상적 반응(FAS[a], LOCF[b])

| | ESTEEM 1 | | ESTEEM 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약 | 이 약* 30 mg 1일2회 | Placebo | 이 약* 30 mg 1일2회 |
| N | 282 | 562 | 137 | 274 |
| PASI[c] 75, n(%) | 15 (5.3) | 186 (33.1) | 8 (5.8) | 79 (28.8) |
| sPGA[d] 깨끗함 또는 거의 깨끗함 n(%) | 11 (3.9) | 122 (21.7) | 6 (4.4) | 56 (20.4) |
| PASI 50, n(%) | 48 (17.0) | 330 (58.7) | 27 (19.7) | 152 (55.5) |
| PASI 90, n(%) | 1 (0.4) | 55 (9.8) | 2 (1.5) | 24 (8.8) |
| 체표면적 변화비율[e](%), mean±SD | - 6.9 ± 38.95 | - 47.8 ± 38.48 | - 6.1 ±47.57 | -48.4 ± 40.78 |
| 소양감 변화 VAS[f](mm), mean±SD | - 7.3 ± 27.08 | - 31.5 ± 32.43 | - 12.2 ±30.94 | - 33.5 ±35.46 |
| DLQI[g] 변화 mean± SD | - 2.1 ± 5.69 | - 6.6 ± 6.66 | -2.8 ±7.22 | -6.7 ± 6.95 |
| SF-36 MCS[h] 변화 mean±SD | - 1.02 ± 9.161 | 2.39 ± 9.504 | 0.00 ±10.498 | 2.58 ± 10.129 |

* 이 약과 위약 대조 시 p< 0.0001
(제외: ESTEEM 2 PASI 90 p=0.0042, Change in SF-36 MCS p=0.0078)
a FAS = Full Analysis Set
b LOCF= Last Observation Carried forward
c PASI = Psoriasis Area and Severity Index
d sPGA = Static Physician Global Assessment
e BSA = Body Surface Area
f VAS = Visual Analog Scale; 0 = 최고, 100 = 최악
g DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = 최고, 30 = 최악
h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

이 약의 임상적 유익성은 베이스라인 인구학적 특성 및 베이스라인 임상적 질병특성(건선 유병기간 및 건선성 관절염 병력 환자 등)에 의해 정의되는 다수의 하위군에서도 증명되었다. 또한 이 약의 임상적 유익성은 과거 건선치료제 사용 여부나 이전의 건선치료제에 대한 반응여부와는 무관하게 입증되었다. 모든 체중 범위에 걸쳐 유사한 반응률이 관찰되었다.
이 약에 대한 반응은 신속하여, 제2주경에 위약과 대조 시, PASI, 피부 불편감/통증 및 소양감을 포함하는 건선의 징후와 증상의 개선이 유의하게 더 크게 관찰되었다. 전반적으로 PASI 반응은 제16주경에 달성되어 제32주까지 유지되었다.
두 시험 모두에서 제32주에 아프레밀라스트에 다시 무작위 배정된 환자의 경우, 베이스라인 대비 PASI 평균 백분율 개선은 '무작위배정치료 중단기간' 동안 안정적으로 유지되었다(표 6).

**표 6.** 제0주에 아프레밀라스트 30mg 1일 2회 군에 무작위 배정되고 제32-52주까지 아프레밀라스트 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 환자에서 효과의 지속성

| | 시점 | ESTEEM 1 | ESTEEM 2 |
|---|---|---|---|
| | | 32주에 PASI-75 달성환자 | 32주에 PASI-50 달성환자 |
| 베이스라인 대비 PASI 변화 mean(%) ± SDa | 16주 | -77.7 ± 20.30 | -69.7 ± 24.23 |
| | 32주 | -88 ± 8.30 | -76.7 ± 13.42 |
| | 52주 | -80.5 ± 12.60 | -74.4 ± 18.91 |
| 베이스라인 대비 DLQI 변화 mean± SDa | 16주 | -8.3 ± 6.26 | -7.8 ± 6.41 |
| | 32주 | -8.9 ± 6.68 | -7.7 ± 5.92 |
| | 52주 | -7.8 ± 5.75 | -7.5 ± 6.27 |
| Scalp Psoriasis PGA (ScPGA) 0 또는 1인 환자 비율 n/N (%)[b] | 16주 | 40/48 (83.3) | 21/37 (56.8) |
| | 32주 | 39/48 (81.3) | 27/37 (73.0) |
| | 52주 | 35/48 (72.9) | 20/37 (54.1) |

a 평가된 주차의 베이스라인과 비교 시점의 값에 제32주에 이 약 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 환자가 포함되었음.
b 환자 수는 제32주에 이 약 30mg 1일 2회 군에 다시 무작위 배정된 중등도 이상의 두피건선 환자에 기반하고 있음. 데이터가 없는 환자는 비반응자로 처리됨.

임상시험 ESTEEM 1에서 제32주에 이 약 투여군에 다시 무작위 배정된 환자의 약 61%는 제52주에 PASI-75 반응을 달성하였다. PASI-75 반응을 적어도 나타낸 환자로서 '무작위 배정치료 중단기간' 중 제32주에 위약에 다시 무작위 배정된 환자의 경우, 11.7%는 제52주에 PASI-75 반응자였다. 위약에 다시 무작위 배정된 환자에서 PASI-75 반응소실까지의 시간 중앙값은 5.1주였다.
임상시험 ESTEEM 2에서 제32주에 이 약 투여군에 다시 무작위 배정된 환자의 약 80.3%는 제52주에 PASI-50 반응을 달성하였다. PASI-50 반응을 적어도 나타낸 환자로서 제32주에 위약에 다시 무작위 배정된 환자의 경우, 24.2%는 제52주에 PASI-50반응자였다. 제32주 PASI 개선의 50% 소실까지의 시간 중앙값은 12.4주였다.
제32주에 무작위배정치료 중단 이후, ESTEEM 1 시험 환자의 약 70%와 ESTEEM 2 시험 환자의 약 65.6%는 이 약 치료의 재개 이후 PASI-75(ESTEEM 1) 또는 PASI-50 (ESTEEM 2) 반응을 재달성하였다. 시험 설계 상, 재투여 기간의 범위는 2.6-22.1주까지로 변동적이었다.
임상시험 ESTEEM 1에서 시험 시작 시에 이 약 투여군에 무작위 배정된 환자로서 제32주에 PASI-75를 달성하지 못한 경우, 제32-52주 동안 외용 치료제 및/또는 UVB 광선요법의 병용이 허용되었다. 이들 환자의 12%는 제52주에 이 약 투여와 외용 및/또는 광선요법의 병용실시를 통해 PASI-75를 달성하였다.
임상시험 ESTEEM 1과 ESTEEM 2에서 손발톱 건선 중증도지수(Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI)의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화로 평가한 결과, 이 약 투여군은 위약군에 비해 제16주에 손발톱 건선의 유의한 개선(감소)을 나타내었다(각각 (p< 0.0001 및 p=0.0052). 이 약을 지속적으로 투여한 환자에서는 제32주에 손발톱 건선의 추가적인 개선이 관찰되었다.
임상시험 ESTEEM 1과 ESTEEM 2에서 제16주에 두피건선 담당의사 전반적 평가(Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA)가 깨끗함(0점) 또는 최소(1점)로 나타난 환자의 비율로 평가한 결과, 이 약 투여군은 위약군과 비교 시, 두피건선의 중증도가 최소 중등도인(≥3) 환자에서 두피건선의 유의한 개선을 나타내었다(두 시험 모두에서 p<0.0001). 이 개선은 제32주에 이 약에 무작위 배정된 환자에서 제52주까지 전반적으로 유지되었다(표 6).
임상시험 ESTEEM 1과 ESTEEM 2에서 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI)와 SF-36v2MCS로 평가한 결과, 이 약 투여군은 위약군과 비교 시, 삶의 질에서 유의한 개선을 입증하였다(표 5). DLQI의 개선은 제32주에 이 약에 재-무작위배정된 환자에서 제52주까지 유지되었다(표 6). 또한 ESTEEM 1 시험의 경우, 이 약 투여군은 위약군과 비교 시, 작업 제약 설문(Work Limitations Questionnaire, WLQ-25) 지수에서도 유의한 개선을 나타내었다.
심전도
건강한 시험대상자에 최대 50mg 용량으로 1일 2회 아프레밀라스트를 투여한 결과, QT 간격은 연장되지 않았다.
4) 독성시험 정보
통상적인 안전성 약리학 시험 및 반복투여 독성시험에서 얻어진 비임상 자료에 의하면 사람에 대한 특수한 위해는 밝혀지지 않았다. 면역독성, 피부자극 또는 광독성 가능성에 대한 증거는 존재하지 않는다.
생식력 및 초기 배자 발달
수컷 마우스 생식력 시험에서 이 약 1, 10, 25, 50mg/kg/day를 경구 투여한 결과, 수컷 마우스의 생식력에는 어떠한 효과도 미치지 않았다. 수컷 생식력에 대한 무작용 용량(NOEL)은 임상 노출량의 3배인 50mg/kg/day보다 컸다.
암컷 마우스 생식력 시험 및 배태자 발달 독성시험의 결합시험에서이 약 10, 20, 40, 80mg/kg/day를 경구 투여한 결과, 20mg/kg/day 이상 용량에서 발정주기의 연장 및 짝짓기까지의 시간 증가가 관찰되었다; 그럼에도 불구하고 모든 마우스가 짝짓기를 하였으며 임신율에는 영향을 미치지 않았다. 암컷 생식력에 대한 무효과 용량(NOEL)은 10mg/kg/day였다(임상 노출량의 1.0배).
배태자 발달
암컷 마우스 생식력 시험 및 배태자 발달 독성시험의 결합시험에서 이 약 10, 20, 40, 80mg/kg/day를 경구 투여한 결과, 20, 40, 80mg/kg/day 용량군의 모체 동물에서 심장의 절대 중량 및/또는 상대 중량이 증가하였다. 초기 재흡수의 수적 증가 및 골화부골(ossified tarsal)의 수적 감소가 20, 40, 80mg/kg/day군에서 관찰되었다. 용량 40 및 80mg/kg/day군에서는 태자 체중의 감소 및 두개골의 후두상부뼈(supra-occipital bone)의 골화 지연이 관찰되었다. 마우스에서 모체 및 발달의 무작용 용량은(NOEL)는 10mg/kg/day였다(임상 노출량의 1.3배).
원숭이 배태자 발달독성 시험에서 이 약 20, 50, 200, 1000mg/kg/day 경구 투여 후, 용량 50mg/kg/day 이상 군에서는 출생전 소실(유산)이 용량-관련성을 보이며 증가하였다. 20mg/kg/day 용량(임상 노출량의 1.4배)군에서는 출생전 소실에 대한 시험물질 관련 영향이 나타나지 않았다.
출생 전후 발달
출생전 및 출생후 시험에서, 이 약 10, 80, 300mg/kg/day 용량은 임신한 암컷 마우스에 임신 제6일부터 수유 제20일까지 경구 투여되었다. 용량 300mg/kg/day군의 경우, 모체 체중감소, 체중 증가의 감소 및 새끼 분만의 난관으로 인한 모체 1마리의 사망이 관찰되었다. 용량 80mg/kg/day 및 300mg/kg/day군의 각각 1마리에서는 새끼 분만으로 인한 모체독성의 물리적 징후가 관찰되었다. 80mg/kg/day 이상 용량군(임상 노출량의 4.0배 이상)에서는 수유 첫 주 동안 주산기 및 출생 후 새끼의 사망이 증가하였다. 임신 기간, 임신 종료 시점에서 임신한 마우스의 수, 새끼를 분만한 마우스 수에 대한 이 약 관련 영향이나 출생 후 7일이 경과한 새끼의 발달에 대한 어떠한 이 약 관련 영향도 관찰되지 않았다. 분만 후 첫 주 동안 관찰된 새끼의 발달에 대한 영향은 이 약 관련 새끼에 대한 독성(새끼 체중 및 생존율 감소) 및/또는 모체 간호의 부재(새끼의 위 내에 유즙이 부재한 비율의 증가)와 관련되었을 가능성이 있다. 모든 발달 효과는 출생 후 첫 주 동안 관찰되었다. 나머지 이유전 및 이유후 기간 동안, 성적 성숙, 행동양상, 짝짓기, 생식력 및 자궁 파라미터를 포함한 이 약관련 효과는 나타나지 않았다. 마우스 모체 독성 및 자녀 1세대에 대한 무작용 용량(NOEL)은 10mg/kg/day(임상 AUC의 1.3배)였다.
발암성 시험
마우스와 랫트에 대한 발암성 시험에서는 이 약과 관련된 발암성 증거가 나타나지 않았다.
유전독성 시험
이 약은 유전독성을 갖지 않는다. 이 약은 복귀돌연변이시험(Ames test) 및 체외염색체이상 시험에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 체내 마우스 소핵시험에서 2000mg/kg/day의 용량까지 염색체이상을 발생시키지 않았다.
5) 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 오테밀라정30밀리그램(아프레밀라스트)[㈜동구바이오제약]와 대조약 오테즐라정30밀리그램(아프레밀라스트)[암젠코리아유한회사]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 52명의 혈중 아프레밀라스트 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치($AUC_t$, $C_{max}$)를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-36hr}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 오테즐라정30밀리그램 (아프레밀라스트) [암젠코리아유한회사] | 2328.23 ±779.46 | 239.0 ±57.01 | 2.50 (0.50~5.00) | 6.84 ±1.53 |
| 시험약 | 오테밀라정30밀리그램 (아프레밀라스트) [㈜동구바이오제약] | 2356.22 ±851.01 | 247.3 ±58.87 | 2.50 (0.50~7.00) | 7.05 ±1.43 |
| 90% 신뢰구간* (기준: log0.8 ~ log1.25) | | log0.9764 ~ log1.0417 | log0.9244 ~ log1.0344 | - | - |

($AUC_t$, $C_{max}$, $t_{1/2}$ ; 평균값 ± 표준편차, $T_{max}$ ; 중앙값(범위), n=52)
$AUC_t$ : 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 오테밀라정10밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약) 및 오테밀라정20밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약)은 대조약 오테밀라정30밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약)과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

## ■ 저장방법

기밀용기, 실온보관(1~30℃)

## ■ 포장단위

스타터팩) 4 정/피티피(10mg), 4 정/피티피(20mg), 19 정/피티피(30mg), 30mg) 30 정/병(30mg), 60 정/병(30mg)

## ■ 제조발매원

㈜동구바이오제약, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

* 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서는 주의 깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회에서 고시한 소비자분쟁해결기준에 따라 교환·환불받을 수 있습니다.
* 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오
* 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223), (14-3330)에 할 수 있습니다.

이 첨부문서의 작성일(2024년 05월 02일)이후 변경된 내용은
식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)이나 소비자상담실
(080-611-8690 수신자부담)로 문의하시어 확인할 수 있습니다.

**동구바이오제약**