

이 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다. 읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

전문의약품 건선 및 건선성 관절염 치료제

소프레 정

(아프레미라스트)
PSOPRE Tab.
(Apremilast)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

■ **10mg**

- 유효성분 : 아프레미라스트(Apremilast)(별규)----- 10.0 밀리그램
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX분홍색 (321A640008), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

■ **20mg**

- 유효성분 : 아프레미라스트(Apremilast)(별규)----- 20.0 밀리그램
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX주황색 (321A230010), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

■ **30mg**

- 유효성분 : 아프레미라스트(Apremilast)(별규)----- 30.0 밀리그램
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX보라색 (321A200017), 크로스카멜로오스나트륨, D-만니톨

【성상】

10mg: 분홍색의 마름모형 필름코팅정

20mg: 갈색의 마름모형 필름코팅정

30mg: 연한 자주색의 마름모형 필름코팅정

【용법·효과】

- 건선성 관절염
 - 이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료
- 건선
 - 광선치료 및 전신치료 대상 성인 환자의 중증도~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 용량용량 및 투여일정

하지 않고 다음 용량을 정상 시간에 복용한다.

신장에 환자

경증 및 중등증 신장에 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중등도의 신장에 환자에 대한 데 이터는 제탄산이다. 중증 신장 (Cockcroft-Gault 식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율: 30ml/min 이하) 환자에서는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 투여한다. 중증 신장에 환자의 초기 투여시 용량 의 점진적 증가는 표에 명시된 오전 용량 스케줄만 투여하고 오후 용량은 투여하지 않는 방법 이 권장된다.

이 약을 투여하기 이전에 신장은 평가가 권장된다.

신장에 환자

이 약은 식사의 관계없이 복용 가능하며, 부수거나 찌개지 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.

신장에 환자

경증 및 중증증 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증도의 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. **다른 환자에는 투여하지 말 것.**

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 임부 및 수유부

2. **다른 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 투여받았다. 또한 중증도에서 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 한 2건의 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 0~16주에 보고된 이상사례에 근거하고 있다. 가장 흔하게 보고된 치료 후 발생한 이상사례는 위장관계 관련이었으며, 중대한 이상사례 발생률은 위약군과 이 약의 투약군 사이에서 유사하였다.

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

이상사례(Preferred Term)	위약 n(%)	아프레미라스트 30mg 1일 2회 n(%)
설사	28 (6.7)	186 (15.7)
오심	28 (6.7)	164 (13.3)
상기도감염	27 (6.5)	100 (8.4)
두통	24 (3.6)	77 (7.9)
빈인두염	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)
운동(동통증)	4 (1.0)	25 (2.1)
편두통	4 (1.0)	25 (2.1)
부비관염	6 (1.4)	25 (2.1)
복부 불편감	6 (1.4)	24 (2.0)
빈번한 장 운동	1 (0.2)	24 (2.0)
위염증	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 종대성이 감소하는 순서로 제시되어 있다. 약물이상반응은 임상 개발단계 및 시판 후 경험의 자료를 근거하였다. 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험들(n=1,946) 또는 건선 환자를 대상으로 한 3상 임상시험들(n=1,184)에서 이 약의 투약군으로부터 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), 알리지기 어렵(활동할 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
		구토
		빈번한 장 운동
		상복부통
위장관 장애	흔함	위식도 역류 질환
		소화불량
		위장관 출혈
전신 및 투여부위 장애	흔함	피로
면역계 장애	흔하지 않음	과민증
감염 및 감염증	흔함	기관지염
		상기도 감염
		빈인두염
		치통감소
검사수치	흔하지 않음	식욕감소
대사 및 영양 장애	흔함	식욕감소
근골격계 및 결합조직	흔함	운동(동통증)
신경계 장애	흔함	편두통
		긴장성 두통
		두통
정신계 장애	흔함	불면증, 우울증
		자살 생각 및 행동
호흡기, 흉부, 종격동 장애	흔함	기침
피부 및 피하 조직	흔하지 않음	발진, 두드러기
		혈관부종

3상 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 약물이상 반응은 설사(16.7%), 오심(13.9%)을 포함하는 위장관 장애였다. 위장관 약물이상반응은 대부분 경증에서 중증되었고, 중증의 설사가 총 14.3%에서 0.3% 중증의 오심이 환자의 0.3%에서 보였다. 약물이상반응의 대부분은 투약 후 첫 2주 안에 발생하였으며, 4주 내에 해결되었다. 다른 가장 일반적으 보고된 약물이상반응에는 상기도 감염(8.4%), 두통(7.9%)과 긴장성 두통(7.2%)이 포함되다 대체적으로 대부분의 약물이상반응은 경증에서 중증중이었다. 치료 처음 16주 동안에 치료 종단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 설사(1.7%), 오심(1.5%)이었다.

신발된 약물이상반응에 대한 기술

1) 체중감소: 임상시험에서 환자의 체중이 주기적으로 측정되었다. 이 약으로 최대 52주 동안 치료 받은 환자군에서 관찰된 평균 체중 감소는 1.93kg이었다. 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. 위약군에서 인하여 뚜렷한 임상적 결과를 보인 환자는 없었다. 이 약 투여 환자 중 0.1%만 체중 감소 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 기분1이 각각 0.9%(18/1946), 0.7%(5/671)로 보고되었다. 이 약 투여군의 0.1%(2/1946)가 우울증 또는 우울한 기분으로 인해 투약을 중단하였고, 위약군에서는 중단사례가 없었다. 중대한 것으로 보고된 우울증은 이 약 투여군에서 0.2%(3/1946)이었으나, 위약군에서는 없었 다. 자살 생각이나 행동 등의 사례는 이 약 투여군에서 0.2%(3/1946)이었으나, 위약군에서는 없 었다. 임상시험에서 위약군에 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 있었으나, 이 약 투여군의 0.1%(1/1184)가 우울증으로 인해 투약 을 중단하였고, 위약군에서는 중단사례가 없었다. 중대한 것으로 보고된 우울증은 이 약 투여 군에서 0.1%(1/1946)이었으나, 위약군에서는 없었다. 자살 행동은 이 약 투여군에서 0.1%(1/1184), 위약군에서 0.2%(1/418)에서 발생하였다. 임상시험에서 자살시도는 이 약의 투약군과 위약군에서 각각 1명씩 발생하였다.

4. **일반적 주의**

1) 설사, 오심 및 구토: 이 약의 투여와 관련하여 중증의 설사, 오심 및 구토에 대한 시판 후 보고 기 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 투여에는 체중감소와 관련이 있으므로, 주기적으로 환자의 체중을 모니터링한다. 만약 원인을 알 수 없거나 임상적으로 유의한 체중 감소가 나타나면 경우, 체중감소를 평가하고 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. (3. 이상반응 참조)

3) 우울증: 이 약의 투여는 불면증과 우울증 발생 증가와 관련이 있다. 환자에서 우울증 및/또는 자살 생각 또는 자살 행동은 한 이력이 있는 환자에게 이 약을 투여하기 전에 의뢰되는 주요 질환에서 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 필요야 있으며, 그러한 변화가 발생하면 의뢰진료에 알리도록 안내한다. 그러한 사례가 발생할 경우 의뢰진은 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.

이 약과 에티날에이트 수산디올(cetirnyl 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: 리포피산, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인, St. John's Wort)와 이 약의 병용투여 시, 전신 노출이 감소되어 임상적 반응을 감소시킬 수 있다. 여러 용량의 리포피산과 이 약의 병용 투여 시 이 약의 농도나 곡선하 면적(AUC)과 최대 혈장농도(C_{max})가 각각 72%와 43% 감소되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4 효소 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 케토코나졸(ketoconazole)과 병용투여로 이 약의 농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최대 혈청 농도(C_{max})가 각각 36%와 5% 감소되었으며, 임상적으로 유의미하지 않아 이 약은 케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여할 수 있다.

6. **임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 임부: 임신 여성을 대상으로 한 이 약의 적절한과 잘 통제된 임상시험은 없다. 이 약은 임신 한 여성에게 투여해서는 안되며, 임신 시도 중인 여성에게도 투여해서는 안된다.

임신에 대한 이 약의 영향으로는 현재까지 충분한 임상 시험과 관찰을 통해 밝혀지지 않은 위험이 예상되는 태태자 노출, 마우스에서 태아 체중 감소 및 골화 지연 등이 있다. 동물 실험의 경우 노출이 임상 노출의 1.3배일 때는 그러한 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유부: 마우스의 우유에서 이 약이 검출되었다. 이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로, 수유 중에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

3) 기가위해: 임신 여성은 투여 시작 전에 배제되어야 하며, 기가위 여성은 투여 중 임신을 방지하기 위해 임신의 피임을 사용해야 한다.

4) 생식능력: 인체를 대상으로 한 생식능력에의 영향에 관한 시험은 없다. 마우스의 수컷에서 50mg/kg/day(임상 노출의 3배)까지 경구 투여하였을 때 부정적이 영향이 나타나지 않았다. 암컷에서의 생식능력과 태태자 발달 독성 연구에서, 20mg/kg/day 이상에서 발정주기의 연장과 임신기간의 기간 증가가 관찰되었다. 그러나 모든 마우스가 복제기간 면치도 못하였다. 임신 성공률에 영향을 주지 않았다. 임상 노출과 같은 50mg/kg/day까지 투여 시 일컷 생식능력에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

7. **소아에 대한 투여**

이 약은 소아 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

8. **고령자에 대한 투여**

임상시험에서는 65세 이상과 65세 미만 환자에서의 안전성·효과가 나타나지 않았다. 고령자에 대한 용량조절은 필요치 않다.

9. **운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향**

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

10. **파괴물임시의 처리**

1) 건강한 임상시험 참여자에게 이 약을 1일 최대 100 mg(1일 2회, 1회 50mg) 4.5일까지 투여하였을 때 용량 제한 침착이 나타나지 않았다.

2) 과량 투여 시 중증치료와 대응요법을 통해 관리한다.

11. **보관 및 취급상의 주의사항**

1) 약리품의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 어린이와 노인에게서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생의 나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. **전문가를 위한 정보**

1) 약리작용

경구용 포스포디에스테라제4(PDE4) 저해제인 아프레미라스트는 세포 내 작용을 통해 전염증(pro-inflammatory) 및 항염증성(anti-inflammatory) 매개체의 네트워크를 조절한다. PDE4는 현형아데노신 1인산(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)에 특이적으로 염증성 세포 내에서 우세하게 나타나는 PDE이다. PDE4 저해는 세포 내 cAMP 농도를 상승시켜 TNF-α, IL-23, IL-17 및 기타 염증성 사이토카인을 조절함으로써 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

아몰동대학적 특성

흡수

이 약의 절대 경구 생체이용률은 약 73%로서 양호하게 흡수되며 최고 혈장농도(C_{max}) 도달시간(T_{max})종양양적 약 25시간이다. 이 약은 선형적 약물동태학을 보여, 전신 노출량은 1일 용량 범위 10 - 100 mg에서 용량-반사적 증가를 나타낸다. 이 약을 1일 1회 투여할 때의 약효는 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 단백질결합률은 약 68%이다. 평균 겉보기 분포용적(V_d)는 87L로서, 혈관 외 분포의 존재를 의미한다.

대사

이 약은 산화, 가수분해 및 포합 등과 같은 CYP매개 및 비CYP매개 경로 모두에 의해 광범위하게 대사되는데 이는 단일 소실경로의 약제가 현저한 약물 상호작용을 초래할 가능성이 거의 없음을 시사한다. 이 약의 선형적 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개되고 CYP1A2와 CYP2A6가 경미하게 기여한다. 이 약 경구 투여 후, 주요 순환성분은 아프레미라스트이다. 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 리포피산과의 병용투여로 인해 감소한다.

In vitro에서 이 약은 CYP호소계의 저해제 또는 유도제가 아니다. 따라서 CYP호소계의 기질과 이 약을 병용 투여하는 경우, CYP호소계에 의해 대사되는 활성 성분의 소실과 노출에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.

In vitro에서 이 약은 P-당단백의 기질이고 약한 저해제이다(C50=50μM). 그러나 P-당단백에 의해 매개되는 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다. In vitro에서 이 약은 유기양이온 수송체(CAT1) 및 OAT3, 유기양이온 수송체(OCT2), 유기음이온 수송리퍼펩티드(OATP1B1 및 OATP1B3, 또는 유방관 내상선단핵질(CRP)에 거의 아무런 지해효과도 가지지 않으며(C50>10μM), 이들 수송체의 기질도 아니다. 따라서 이러한 수송체들의 기질이나 저해제의 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. 대변에 비해 여성에서 이 약의 청소율이 약 30% 감소되었다. 여성 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 병사선으로 표지된 이 약의 경구 투여 후, 병사선형성의 약 58%와 39%는 각각 소변과 대변에서 회수되었고 병사선 투여량의 약 3%와 7%는 각각 소변과 대변에서 아프레미라스트로 회수되었다.

고령 환자

이 약의 젊은 연령 및 고령의 건강한 시험대상자에서 연구되었다. 고령(65-85세) 시험대상자에서 노출은 젊은(18-55세) 시험대상자와 비교 시, 이 약의 AUC는 약 13% 더 높고 C_{max}는 약 6% 더 높았다.

신장에 환자

중증 신장애 환자 (eGFR < 30mL/min/1.73m² 또는 CL_{cr} < 30mL/min)에서는 이 약 용량을 1일 1회 30mg으로 감량한다. 이 약 30mg이 단회 투여되었던 8명의 중증 신장애 시험대상자에서, 이 약의 AUC와 C_{max}는 각각 89%와 42% 줄어되었다.

간장애 환자

중증도 또는 중증 간 장애는 아프레미라스트 및 주요 대사체인 M12의 약물동태학에 영향을 미치지 않는다. 간장애 환자에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다.

3) 임상시험 정보

임상시험 관찰

이 약의 안전성과 유효성은 저본자 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, 위약대조 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 인종별 건선 피부병변(점소 2cm 직경)이 요구되었다. 이 약은 단독(34.8%) 또는 안정 용량의 저본자 DMARD와 병용(65.2%) 투여되었다. 환자들은 다음 중 하나 이상의 약물을 병용투여 받았다: 메토트렉세이트(MTX, ≤ 25mg/week, 64.5%), 설파살라진(SSZ, ≤ 2g/day, 8.0%), 레플루노이드(LEF, ≤ 20mg/day, 7.4%), 저용량 경구 코르티코스테로이드(프렌데니손 10mg/일 또는 동등 수준), 및/또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs, 3개의 시험에는 각 하위 유형의 건선성 관절염을 가진 환자들이 등록되었고 안정적 다발성관절염(82.0%), 비단절적 수-수관절염(26.9%), 원위지골관 관절염(6.2%), 절단관절염(2.7%), 무릎성척추염(2.1%) 등을 포함하였다. 기존의 골부착부병증(63%) 또는 기존의 지염(42%)을 동반한 환자가 등록되었다. 환자 중 총 78.4%는 과거에 저본자 DMARD만을 투여하였고 22.4%는 과거에 생물학적 DMARD를 투여하였으며 이중 7.8%는 과거 투여된 생물학적 DMARD에서 치료 실패를 경험하였다. 건선성 관절염의 유발기간 중앙값은 5년이였다.

시험 디자인에 따르면, 제16주에 임통관절 및 부종관절 중 적어도 20%가 개선되지 않은 환자들은 비반응자로 정의하였다. 비반응자라 간주된 위약군 환자들은 이 약 20mg 1일 2회 또는 30mg 1일 2회 투여군에 1:1 비율의 노가림 방식으로 다시 무작위 배정되었다. 제24주에서 남아 있는 모든 위약군 환자들은 이 약 20mg 또는 30mg 1일 2회 투여군으로 전환되었다. 일차 평가 변수는 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 중증의 개선을 초래하였다. 제16주에 이 약 30mg 1일 2회 투여된 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 비교해 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 환자에서 ACR 20/50/70 반응을 제52주까지 지속되었다(그림 1). 표 4. 각 임상시험에서 제 16주의 ACR 반응 및 3개 시험의 통합데이터에서 ACR 반응 환자의 비율

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		통합	
N ^a	위약 +/- DMARDs N=168	아프레일 라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=168	위약 +/- DMARDs N=159	아프레일 라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=162	위약 +/- DMARDs N=169	아프레일 라스트 30mg 1일2회 +/- DMARDs N=167	위약 +/- DMARDs N=496	아프레일 라스트 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 아프레미라스트 vs. 위약

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
		16주	-77.7 ± 20.30
		32주	-88 ± 8.30
베이스라인 대비 PASI 변화 mean(%) ± SD ^a	52주	-80.5 ± 12.60	-74.4 ± 18.91
	16주	-8.3 ± 6.26	-7.8 ± 6.41
	32주	-8.9 ± 6.68	-7.7 ± 5.92
베이스라인 대비 DLQI 변화 mean± SD ^a	52주	-7.8 ± 5.75	-7.5 ± 6.27
	16주	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	32주	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
Scalp Psoriasis PGA (ScPGA) 0 또는 1인 환자 비율 n/N (%) ^b	52주	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

a 평가된 주치의 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 중단 기간' 중 제32주에 위약에 다시 무작위 배정된 환자의 경우, 11.7%는 제52주에 PASI-75 반응을 보였다. 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 재발성하였다. 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, NAPS)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-36/2MCS로 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.

심장도 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 위험은 밝혀지지 않았다. 면역독성, 피부 자극 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 결합시험에서 이 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 무호환 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 tarsi)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, 60, 300mg/kg/day 용량은 임신한 암컷 마우스에 임신 제 6일부터 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 40배 이상)에서는 수유 첫 주 동안 주산기 및 출생 후 새끼의 사망이 증가하였다. 임신 기간, 임신 중로 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 파란미터를 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 랫드에 대한 발암성 시험에서는 이 약과 관련된 발암성 증거가 나타나지 않았다.

유전독성 시험
이 약은 유전독성을 갖지 않는다. 이 약은 복가돌연변이시험(Ames tes) 및 체외염색체이상시험에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 체내 마우스 소핵시험에서 2000mg/kg/day의 용량까지 염색체이상을 발생시키지 않았다.

5) 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 오데밀라정30밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약)와 대조약 오데졸라정30밀리그램(아프레밀라스트)(양천코리아유한회사)를 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 52명의 혈중 아프레밀라스트 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-30hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대 조 약	오데졸라정30밀리그램 (아프레밀라스트) [양천코리아유한회사]	2328.23 ± 779.46	302.53 ± 92.19	2.50 (0.50~5.00)	6.84 ± 1.53
	오데밀라정30밀리그램 (아프레밀라스트) [㈜동구바이오제약]	2356.22 ± 851.01	296.72 ± 98.10	2.50 (0.50~7.00)	7.05 ± 1.43
90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9764 ~ log1.0417	log0.9244 ~ log1.0344	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 52)

AUC : 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 오데밀라정10밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약) 및 오데밀라정20밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약)은 대조약 오데밀라정30밀리그램(아프레밀라스트)(㈜동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적 동등성을 입증하였다.

주. 1. 이 약은 ㈜동구바이오제약의 오데밀라정10밀리그램, 오데밀라정20밀리그램, 오데밀라정30밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜동구바이오제약에 위탁 제조하였음.

【저장 방법】

기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【포장 단위】

스타터팩) 10mg: 4정/PTP, 20mg: 4정/PTP, 30mg: 19정/PTP
병) 30mg: 30정/병, 30mg: 60정/병

【제조지】

(주)동구바이오제약 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18(상신리 901-3)

【제조의뢰 · 판매지】

한림제약(주) : 경기도 용인시 처인구 영문로 2-27

【반품 및 교환】

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 “소비자 분쟁해결기준”에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

설명서 작성일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지나상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.
어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국 의약품안전관리원(1644-6223,14-3330)

설명서 작성일 : 2024. 04. 19
제품의 사용기한은 외부용기에 표기
P37106-00

한림제약주식회사

【소비자 상담 창구】

제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 홈페이지 1:1 상담을 이용해주시시오.
TEL : (02) 3489-6114 홈페이지 : www.hanlim.com