

## 새로운 기전의 항도파민제제인 Aripiprazole (Abilify®)

한국임상약학회 편집실

자료제공: 한국오츠카(주)

### Introduction

항정신병약의 개발이 정신분열병 치료의 돌파구를 마련해주었지만, 여전히 더 좋은 약에 대한 필요성이 많이 남아있다. 환자의 약 35%가 항정신병약에 잘 반응하고, 35%는 부분적으로만, 그리고 30%는 현재까지 이용가능한 치료에 반응하지 않는 것으로 평가되었다. 잘 반응한다고 고려된 환자에서도 “음성” 증상이 남아있게 되는데, 일부분에서는 항정신병약의 미묘한 부작용이고, 일부분에서는 의심, 사고장애와 인지 결손과 같이 치료에 완전히 반응하지 않아서 질병의 몇 가지 증상이 유지되는 것이다. 현재 이용 가능한 항정신병약은 정신분열병의 양성 증상에만 주로 효과가 있고 질병의 음성 증상에는 덜 효과적인 것으로 나타났다. 대부분의 항정신병약은 정신병을 완화하는 근접 용량에서 추체외로증상(EPS)을 유도한다.

아리피프라졸(aripiprazole; 화학명: 7-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone; 분자식: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 448.39)은 정신질환 발현을 관리하기 위한 항정신병약으로서 개발되어왔다. 지금까지 아리피프라졸로 수행된 임상시험 결과는 양성과 음성 증상 모두에 효과가 있으며, 최소한의 진정 작용과 적은 추체외로증상이 발현하는 것으로 나타났다.

### 약물학적인 특성

아리피프라졸은 전형적인 항정신병약과 다른 기전을 가진 새로운 항도파민제제이다. 기존의 전통적인 항정신병제제(D<sub>2</sub> 수용체 길항제)가 시냅스 전후 두 수용체 모두에서 길항작용을 나타냈던 반면, 아리피프라졸은 시냅스전 도파민(DA) 자동수용체에 효현(agonist) 효과를, 시냅스후 D<sub>2</sub> 수용체에 길항(antagonist) 효과를 보였다. 이 혼합물의 중요한 약물학적 특성은 아래에 요약하였다.

1. 아리피프라졸은 D<sub>2</sub> 수용체에 높은 친화력을, D<sub>1</sub> 수용체에 낮은 친화력을 가진다.
2. 아리피프라졸은 시냅스후 D<sub>2</sub> 수용체에 길항효과를 발휘한다. 이 제제는 시냅스전 DA 자동수용체에 효현효과를 발휘하기 위해 요구되는 유사 용량에서 시냅스후 D<sub>2</sub> 수용체에 길항효과를 발휘한다.
3. 시냅스후 DA 수용체에 길항작용을 하기 위한 아리피프라졸의 강경증유발 효과의 용량 비율은 클로프로마진이나 할로페리돌보다 크다. 이는 아리피프라졸의 그 길항효과와 관련된 강경증유발 능력이 클로프로마진이나 할로페리돌의 능력보다 작다는 것을 의미한다.
4. 반복투여에 의해 시냅스후 DA 수용체의 민감성을 증가시키는 면에서 아리피프라졸은 할로페리돌보다

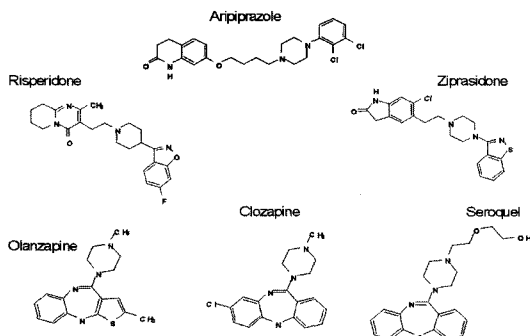


Fig. 1. Structure of aripiprazole and other tranquilizers.

Table 1. Receptor of binding profile of aripiprazole

Cloned Human Receptors	Ki (nM)	Other Receptors	Ki (nM)
D <sub>1</sub>	265	M-5-HT <sub>3</sub>	150
D <sub>2</sub>	0.45	GP-Sigma 1	349
D <sub>3</sub>	0.8	GP-Sigma 2	578
D <sub>4</sub>	44	R-Alpha 1	47
D <sub>5</sub>	95	R-Alpha 2	791
5-HT <sub>1A</sub>	4.4	B-M <sub>1</sub>	>10,000
5-HT <sub>2A</sub>	3.4	R-M <sub>2</sub>	>10,000
5-HT <sub>2C</sub>	15	GP-M <sub>3</sub>	>10,000
5-HT <sub>6</sub>	214	GP-DAT	678
5-HT <sub>7</sub>	47	R-NET	>10,000
H <sub>1</sub>	61		
SERT	98		

약하다.

5. 아리피프라졸은 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 길항작용을 한다.

### 약물동력학적인 특성

본 제제의 약동학적 특성은 <sup>14</sup>C-label과 non-label 화합물을 이용해 생쥐, 들쥐, 그리고 원숭이에서 연구되었다. 아리피프라졸의 임상 투여 경로인 경구투여를 따라, 투여 후 효과적인 흡수와 뇌로의 이동이 증명되었고, 담도를 통해 대변 배설까지가 75시간 내에 대부분 완료되었다.

아리피프라졸의 대사경로는 CYP2D6와 CYP3A4로 다양하며, 유전적 다형성이 나타나는 것으로 보고되어 있다. 외국에서 실시한 총 5개의 아리피프라졸 단기(4주~6주) 임상시험에서 수집된 총 932명의 자료를 인종 별로 분류해 분석한 결과, 연령, 성별 및 인종에 따른 이상반응의 임상적 차이는 없었다.

본 제제의 안전성은 일반적인 약물학적 연구들과 마찬가지로, 들쥐와 원숭이에서의 단독 경구용량독성 시험, 들쥐와 원숭이에서의 13주 경구 독성시험, 들쥐와 원숭이에서의 52주 경구독성시험, 들쥐와 토끼에서의 생식기와 성장발달 독성, 발암성, 돌연변이 유발성, 그리고 항원성을 포함해 현재까지 실시된 비임상 안전성 시험에서 확립되었다.

아리피프라졸의 안전성과 약동학을 수립하기 위해 미국과 일본에서 건강한 성인 남성 자원자에게 여러 1상 임상시험을 수행하였다. 일본에서 실시한 제 1상 단독 용량 임상시험에서는 아리피프라졸 0.25~6.0 mg의 평가용량에서 아리피프라졸의 혈장 농도가 용량의 존적이고, 반감기는 44-74시간인 것으로 나타났다.

2개의 다용량 약동학 시험이 미국에서 수행되었다. 첫번째 시험에서는 4개의 아리피프라졸 용량(5, 10, 15, 20 mg)을 14일 동안 1일 1회 경구 투여하여 평가했다.

20 mg 그룹에서 14일 째, Tmax는 약 4시간, Cmax는 약 400 ng/mL 그리고 반감기는 60시간이었다. 두 번째 시험은 이중맹검, 위약 대조 시험이었으며, 14일 동안 아리피프라졸의 적정 용량(2일 동안 10 mg, 다음 2일 동안 20 mg, 다음 10일 동안 30 mg)을 평가하였다. 14일째에 평균 Tmax 3시간에서 나타난 평균 Cmax는 약 450~500 ng/mL였고, 최종 배출 반감기는 약 80시간이었다.

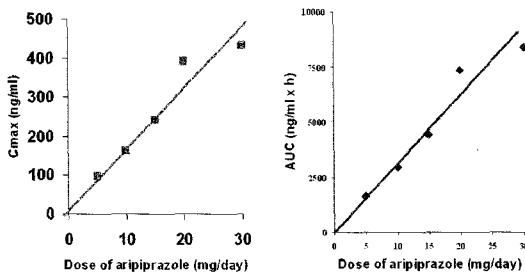
반감기에 근거하여, 안정 상태는 14일에 도달할 것으로 기대된다. 1일부터 14일까지의 Cmax 비율에 근거한 평균 누적율은 3.4~6 범위였다. 아리피프라졸은 2mg에서 30mg의 용량에서 14일째의 Cmax가 비례했다.

한국에서 실시된 약동학 연구(KOP-ARIPI-02-01)에서는 건강하고 젊은 남성에게 아리피프라졸 5 mg, 10 mg, 15 mg을 단기 경구 투여한 후 아리피프라졸과 대사체 OPC-14857의 평균 혈장 농도-시간을 측정하였다. 아리피프라졸 5mg을 투여한 군(7명)의 Cmax 평균은 23.5 ng/mL였고, 평균 Tmax는 2시간, 평균 T<sub>1/2</sub>는 75.24시간이었다. 아리피프라졸 10mg을 투여한 군(7명)의 Cmax 평균은 48.16 ng/mL였고, 평균 Tmax는 4시간, 평균 T<sub>1/2</sub>는 72.65시간이었다. 아리피프라졸 15mg을 투여한 군(7명)의 Cmax 평균은 58.01 ng/mL였고, 평균 Tmax는 2시간, 평균 T<sub>1/2</sub>는 60.72시간이었다. 결과적으로 아리피프라졸과 OPC-14857의 농도는 투여량이 증가함에 따라 증가함을 알 수 있었다. 본 임상시험에서 15mg에 대한 Cmax 중간 값(48 ng/mL)은 임상 1상 용량증가 시험 31-01-236(47 ng/mL)에서와 유사한 것이었다. 또한, 체중을 표준화한 아리피프라졸의 소실은 선형 약동학을 나타내며, 용량 증가에 따른 차이가 없는 것으로 나타났다.

아리피프라졸은 이와 같은 다용량 임상시험에서 안전하고 양호한 내약성을 보였다. 첫 용량 투여 후 기립성 저혈압과 어지러움 중에 연속적인 내약성을 가지는 것으로 관찰되었다.

### 정신분열증에 대한 치료적인 사용

아리피프라졸의 유효성을 평가하기 위한 총괄적인 임상 프로그램이 수행되었다. 정신분열병의 급성 악화를 보인 환자들의 임상시험에서 양성파 음성 증상을 포함한 정신분열병 치료에서 아리피프라졸의 유효성을 확인하였다. 또한, 이러한 연구들은 빠른 효과의 발현을 증명하였다. 장기간 연구에서는 아리피프라졸이 치료 효과를 유지하고, 재발을 방지하며, 순응도 향상과, 음성 증상 및 우울증을 향상시킨다는 것을 보여주었다. 부가적으로, 정신분열병 환자에서, 장기간의 비교



Studies conducted in healthy volunteers

Fig. 2. Dose proportional pharmacokinetics of aripiprazole.

연구는 올란자핀과 비교하여 긍정적인 이익/위험을 보여주었다.

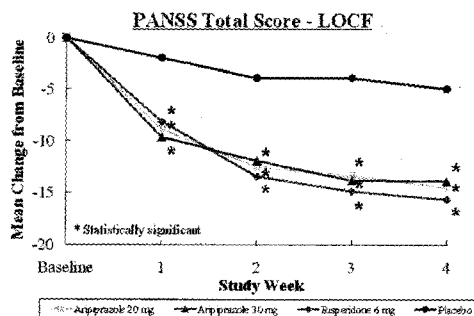
미국에서, 2개의 2상, 이중맹검, 4주 임상시험이 총 410명의 재원중인 급성 재발 정신분열병 환자들을 대상으로 시행되었다. 임상시험번호 31-94-202에서는 4주 동안 고정 용량(2, 10, 30 mg)으로 무작위배정 한편, 31-93-202 시험에서는 아리피프라졸을 13일 이상 30 mg/day의 최고 용량까지 적정 시켰다. 두 시험 모두에서, 할로페리돌을 대조약으로 사용했다. 이 임상 시험에서 아리피프라졸은 BPRS (간이 정신과적 평가 척도)-total, BPRS-core 정신증 항목, CGI-심각도, CGI-호전도, 그리고 PANSS-total이 향상되어 위약보다 우월하다는 것을 입증하였다. 일반적으로 아리피프라졸은 유효성 측면에서 할로페리돌과 유사했다. 이와 같은 2상 결과는 2 mg과 10 mg 용량이 1차 유효성 평가 변수를 평가하는데 있어서 위약과 유의하게 다르다는 것을 입증하는데 실패하였다. 30 mg 용량은 유효성이 1주부터 빨리 시작하였고, 4주까지 상당한 증가를 유지함을 보여주었다. 아리피프라졸의 유효 용량 범위는 3상 임상시험에서 더 연구되었다.

미국에서 수행된 3개의 정신분열병 3상 임상시험이 완료되었다. 첫번째 2개의 임상시험은 대조약과 위약 비교시험이었고 4주간 시행되었다. 3번째 3상 임상시험은 6주간 시행되었다. 첫번째 3상 임상시험(31-97-201)에는 4개의 치료 군이 있었다. 15 mg과 30 mg 아리피프라졸, 10 mg의 할로페리돌, 그리고 위약, 두 번째 3상 임상시험(31-97-202)에서는 치료 군이 다음과 같았다. 20 mg과 30 mg의 아리피프라졸, 6 mg의 리스페리돈, 그리고 위약, 3번째 3상 임상시험(CN138001)의 치료 군은 아리피프라졸 10 mg, 15 mg, 20 mg, 그리고 위약이었다. 이 임상시험 자료를 검토하면, 모든 용량의 아리피프라졸이 급성 정신병 치료에 유효했다는 것을 알 수 있었다. 치료 종료시기에 LOCF 분석을 한 경우에, 모든 용량의 아리피프라졸에서 PANSS-total의 통계적 결과가 위약보다 유의하였다. 유효 대조군으로서, 할로페리돌과 리스페리돈은 PANSS-total로 측정된 정신병 치료에서 유효성을 증명하였다. 이와 같은 단기 이중맹검 위약대조 임상시험을 통해, 아리피프라졸의 이상반응 개요가 일반적으로 위약의 이상반응과 유사하게 관찰되었다. 아리피프라졸과 위약 사이에 유의하게 차이가 나는 이상반응은 단지 두통, 오심, 구토, 불면, 현기증 그리고 흐린 시력이었다. 그러나, 일반적으로, 아리피프라졸군에서의 이러한 이상반응은 할로페리돌이나 리스페리돈군에서의 이상반응보다 낮거나 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경도나 중등도인 것으로 보고되었다. 졸림을 제외하고는, 어떤 특정 이상반응에서도 용량 의존적인 관계가 나타나지 않았다.

단기간에 수립된 아리피프라졸의 효과가 26주에서 52주까지 유지되며, 아리피프라졸이 재발을 예방한다는 것을 보여주기 위한, 세가지의 3상 이중맹검 비교 임상시험이 시행되었다. 장기 프로그램은 1개의 26주 위약 대조 임상시험(CN138047)과 2개의 할로페리돌 비교 임상(31-98-217, 31-98-304-01)으로 구성되었다. 이 임상시험 들은 각각 다른 환자군을 등록시켰다. 31-98-217/304 는 급성 재발 정신분열병 환자들을, CN138047 은 만성 정신분열병을 가진 안정된 환자들을 등록시켰다.

30 mg 아리피프라졸의 장기 안전성과 유효성이 유지된다는 문헌을 위해 두 개의 52주 임상시험(31-98-217/304)이 할로페리돌을 대상으로 정신분열병 급성단계를 시작하는 환자들에게서 시행되었다. 1차 유효성 평가변수(반응이 있는 환자들 중 반응 유지를 실패하는 데까지 걸린 시간)에서 아리피프라졸과 할로페리돌 간의 차이는 없었으나, 이 연구의 결과는 30 mg의 아리피프라졸이 할로페리돌에 비해 장기 유효성, 음성 증상의 치료, 우울 증상의 치료 그리고 정신분열병 치료를 지속하는 전체적인 순응도가 우월함을 보여주었다.

CN138047 임상시험은 아리피프라졸 15 mg에서 장기 유효성을 보는 것으로 설계되었다. 이 이중맹검, 위약대조, 26주간 아리피프라졸 15 mg을 연구하는 임상 시험은 항정신병 치료를 받는 안정된 정신분열병 환자에서 재발하기까지의 시간과, CGI-호전도 점수 또는 PANSS-total 점수의 변화를 측정하는 것이었다. 그 결과는 위약과 비교하여, 26주간의 하루 1정 15 mg의 아리피프라졸 치료가 급성 정신분열병의 재발을 유의하게 감소시킨다는 것이었다. 주어진 임상시험 설계에 의하면, 안정된 정신분열병 환자에서, 기존 상태의 악화 없이 아리피프라졸로의 전환이 가능하다는 것을 암시한다.



Mean baseline score ranged from 91.6-94.1

\* Significantly different from placebo,  $p < 0.01$  Potkin et al. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:681-690

Fig. 3. Efficacy of aripiprazole : mean change in PANSS total score.

결론적으로, 아리피프라졸은 정신분열병 환자의 급성 증상과 치료 유지 모두에서 안전하고 유효하였다. 급성 정신분열병 증상에서, 아리피프라졸은 정신분열병의 양성 증상과 음성 증상 모두를 치료하며 효과가 빠르다. 장기 치료에서 아리피프라졸은 효과를 유지하고, 증상재발을 막으며, 순응도를 향상할 수 있고, 음성 증상과 우울 증상 모두를 향상시킨다. 장기연구 결과를 종합하면, 아리피프라졸 15 mg과 30 mg 모두 정신분열병의 장기 치료 유지에 효과적이다. 아리피프라졸은 졸림(somnolence) 비율 증가, 추체외로증상과 관련된 부작용, 체중증가, 고프로락틴혈증, 혹은 QTc연장의 증가를 보이지 않아, 급성과 만성 정신분열병 모두에 탁월한 안전성과 내약성을 보였다. 아리피프라졸은 강한 유효성과 낮은 부작용을 보이는데, 이는 도파민-세로토닌 체계 안정 작용과 연관되어 있는 것으로, 아리피프라졸이 만성과 급성 정신분열병 모두에서 치료 순응도를 향상하고 재발율을 감소시킬 가능성을 제공하여, 중요한 새로운 치료 대안이라는 것을 제안한다.

아리피프라졸의 권장되는 초회 용량은 식사와 상관 없이 1일 1정 15 mg을 투여하는 것이다. 1일 15 mg보다 고용량에서 효과가 증가한다는 증거는 없다. 1일 30 mg은 효과적이면서 임상시험에서 체계적으로 평가된 최고 용량이다.

### 아리피프라졸의 안전성

일반적으로 아리피프라졸은 30 mg까지의 용량에서 양호한 내약성을 보였다. 대부분의 이상반응은 경도에서 중등도 였다.

아리피프라졸을 복용한 환자들에게서 가장 자주 보고된 이상반응은 불면, 두통, 무력증, 졸림, 복통, 통증, 어지러움, 오심, 변비, 구강 건조, 소화불량, 비염 그리고 구토였다.

1건의 사망이 일본에서의 임상시험에서 보고되었다. 51세의 남성이었고 고혈압과 뇌경색의 과거력이 있었으며 아리피프라졸 치료 30일째에 사망하였다. 부검은 시행되지 않았다. 따라서 사망의 정확한 원인은 밝혀지지 않았다. 시험자는 비록 사망이 아리피프라졸과 연관되지 않았을 것이지만 완전히 배제할 수 없다고 판단하였다. 미국에서는 아리피프라졸 임상시험 중 사망했다는 보고가 없었다.

### 보고된 이상반응

현재까지 시판되고 있는 몇 가지 항정신병약은 다음의 관련 이상반응의 발현과 연관되어있다.

### 신경계

일본 임상시험에서 다음과 같은 중대한 이상반응이 보고되었다; 44세 여자 환자에서 긴장간대발작, CPK 증가, 근육강직, 빈맥, 미열(항정신병증후군 가능성); 63세 여환에서의 CPK증가, 미열, 약한 의식장애, 지남력 장애. 미국에서는 31-95-201 공개 임상시험에서 단독 CPK증가 1건이 보고되었다. 미국 임상시험에서는 발작이나 항정신병약물 약성증후군(NMS)이 보고되지 않았다.

두 건의 미국 2상 임상시험에 의하면, 아리피프라졸은 Simpson-Angus 평가척도(SAS 파킨슨 질환용), Barnes 좌불안석 척도, 그리고 비정상적 불수의운동 척도(AIMS, 운동이상증용)를 이용해, baseline과 최종 방문간의 평균 추체외로증상 점수 변화로 측정했을 때, 일반적으로 위약과 유사하였다.

### 혈액질환

혈액 이상, 특히 무과립구증은 미국 및 일본에서의 아리피프라졸 임상시험에서 보고되지 않았다.

### 심장독성

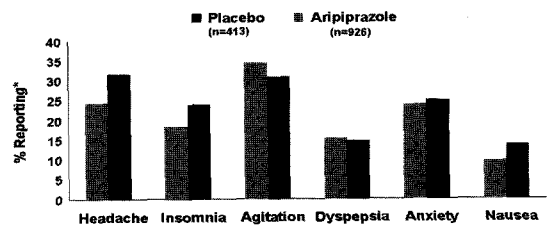
일본 혹은 미국에서 QTc 간격의 연장은 보고되지 않았다. 정상 피험자에서(임상시험 번호 31-94-201) 서맥(심박동 30회), 동성 휴지, 심호터 모니터에서 측정된 심실상성 빈맥의 경우가 1건 있었는데, 이는 오심 증상이 증가함에 따라 미주신경긴장이 증가했기 때문인 것으로 생각된다.

### 프로락틴 수준

평균 혈중 프로락틴 수준은 아리피프라졸 군에서 증가하지 않았다.

### 체중

체중변화는 미미하였다.



\*Meta-analysis of 5 short-term, placebo-controlled trials.

Fig. 4. Incidence of the 6 most frequent spontaneously reported AEs.

## 임상 용량에 대한 이론적 근거

아리피프라졸은 4개의 위약 대조 임상시험에서 급성 정신분열병 증상 치료에서의 효과와 타 항정신병 약물 이상의 안전성 프로파일을 보여왔다. 정신분열병은 증상 재발을 예방하기 위해 장기 치료를 필요로 하는 만성 질환이다. 아리피프라졸 15 mg/day 용량은 급성 정신분열병 증상 치료에서 효과를 보여왔다. 본 임상시험에서는 아리피프라졸 10~30 mg/day 용량 범위에서 52주 이상 만성 정신분열병 치료 유지를 연구하였다.

본 4상 임상시험을 위한 아리피프라졸 용량은 1일 15 mg과 30 mg의 중추적 임상시험에 의한 것이다. 비임상시험과 1상, 2상 임상시험에서는 30 mg이 내약성이 양호한 용량임을 입증했다. 전임상 방사선 수용체 결합 시험에서는 아리피프라졸이 할로페리돌보다 D<sub>2</sub>수용체에 더 강력한 친화력을 가지고 있음을 보였다. 항정신병약에 민감하고, 아리피프라졸에 노출된 세부스 원숭이에서, 아리피프라졸은 할로페리돌의 1/10에서 1/50 정도의 강경증유발 가능성을 보였고, 설치류에서 아포모르핀-유발 상동증(apomorphine-induced stereotypy)을 억제하기 위해 필요한 아리피프라졸의 용량은 강경증유발 용량의 약 1/10이었다. 건강한 정상 자원자들에게 아리피프라졸을 투여하고 PET을 조사했더니, striatum에서 D<sub>2</sub> 도파민 수용체가 30 mg 용량에서 포화되었다(92.3%). 그러나 추체외로증상의 발현율은 상대적으로 낮았다. 이러한 연구 결과들에 의해 아리피프라졸은 상대적으로 최소한의 추체외로증상과 함께 높은 치료적 지수를 가지며, 비록 아리피프라졸이 도파민 D<sub>2</sub>수용체 길항제이지만, 강경증을 유발하지 않고, 혹은 아포모르핀-유발 상동증을 억제하지 않았다.

건강한 정상 자원자의 PET 시험에서 30 mg 용량에서 striatum내의 도파민 D<sub>2</sub> 수용체가 포화 된다는 것을 입증했기 때문에, 그리고 동물에서 30 mg의 아리피프라졸의 상대적 항정신병 효능이 할로페리돌과 유사하였기 때문에, 아리피프라졸의 임상시험은 30 mg까지 수행되었다. 건강한 자원자의 1상 임상시험에서 아리피프라졸의 약동학은 30 mg까지 명백한 선형이었고, 최종 배출 반감기는 약 80시간이었다. 다용량투여 이후, 안정상태에는 14일에 도달했다. 급성 재발한 정신분열병환자에게 수행된 2상 임상시험에서는 30 mg까지의 용량이 효과적이면서 연속된 안전성을 입증했다. 4주간의 적정용량, 위약대조, 할로페리돌과의 비교임상(임상시험 번호 31-93-202)에서, 환자들은 13일 이상 최고 30 mg 용량까지 아리피프라졸의 점차적인 적정(titration)에 잘 견디었다. 아리피프라졸군에서 임상시험을 종료한 환자의 수는 할로페리돌군과 유사했다(완료율 각각 61.8% 대 58.8%). 그러나 아리피프라졸에

서는 중도탈락과 연관된 이상반응이 없었던 것에 반해 할로페리돌군에서는 2건이 있었다. 고정용량 위약 대조 임상시험(임상시험 번호 31-94-202)에서, 환자들은 아리피프라졸 2 mg, 10 mg 혹은 30 mg을 투여하도록 무작위배정 되어, 1일째에는 1/2 용량을 그리고 2 일째부터 전체 용량을 투여하였다. 4주 투여 후, 모든 용량의 아리피프라졸에서 최소한의 추체외로증상(파킨슨 증상, 정좌불능증 혹은 근육긴장이상), 혹은 시험약 관련 부작용을 보이며 잘 견디었다. 유효성 측면에서 30mg 용량은 모든 유효성 평가변수(BPRS-total, BPRS-core, CGI-심각도, PANSS-total)에서 2 mg과 10 mg 용량보다 지속적으로 더 훌륭한 효과를 보였고, 위약과 비교한 LOCF분석에서 PANSS-음성점수에 의해 측정된 바에 따르면 정신병의 음성 증상에서 통계학적으로 유의한 개선을 보여주었다. 아리피프라졸 2 mg과 10 mg 용량은 위약과 비교해 BPRS-total과 PANSS-total 모두에서 통계적인 유의성을 보였지만 다른 유효성 평가변수, 특히 PANSS-음성에서 통계적 유의성을 보이지 않았다. 게다가 30 mg 용량은 빠른 효과 발현을 보이는데 반해, 2 mg과 10 mg 용량은 2주째에 두드러진 효과를 보이기 시작하였다.

따라서, 30 mg/day 용량은 2상 임상시험을 통해, 일원한 급성 재발 정신분열병환자에게 약물관련 부작용을 최소화하며 정신병을 치료하는데 효과적이라는 것이 입증되었다. 2 mg과 10 mg 용량의 환자들에서도 일부 유효성 변수가 효과적이었지만, 30 mg/day에서 가장 일관된 결과를 나타냈다.

## 고 찰

아리피프라졸은 새롭게 개발된 항정신병 치료제 중 유일한 Dopamine System Stabilizer로서 독특한 약리기전을 보인다. 정신 분열병은 뇌 영역에 따른 dopamine activity의 불균형에 의해 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. Dopamine activity가 높은 경우(mesolimbic pathway) 정상인에게 없는 증상(양성증상: 환청, 망상 등)이 발생하고 dopamine activity가 낮은 경우(mesocortical pathway) 정상인에게 있어야 할 것이 없는 증상(음성 증상: 무 감동, 무 의욕 등)이 생기는 것으로 알려져 있다. 이런 면에서 partial agonist인 아리피프라졸은 정신 분열병 치료에 있어서 이상적인 약리학적 특성을 보여준다. 대부분의 항정신병 약물은 dopamine full antagonist로서 양성증상 개선에 있어서 효과를 보이거나 도파민의 과소 활동으로 인한 음성증상 및 인지능력 개선에 있어서는 큰 효과를 보이지 않는다. Partial agonist의 특성에 의해 dopaminergic hyperactivity인 곳에서는 antagonist로, dopaminergic hypoactivity인 곳에

서는 agonist로 작용하여 정신 분열병에서 보이는 양성증상, 음성증상 모두에 효과적일 수 있다. 이러한 특성 때문에 Dopamine System Stabilizer라 부른다. 약리 기전을 요약하면, 도파민 D<sub>2</sub> 수용체와 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에서 potent partial agonist의 역할을 하고, 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> receptor에서는 antagonist 역할을 한다. 이러한 partial agonist 특성은 항정신병 효과에서뿐만 아니라 부작용의 측면에서도 이상적으로 작용한다. 기존의 항정신병 약물에 의해 유발된 부작용은 주로 dopamine 수용체의 blockade에 의해 발생한다. Nigrostriatal pathway의 dopamine 수용체 차단에 의한 EPS, tuberoinfundibular pathway의 dopamine 수용체 차단에 의한 고프로락틴혈증이 그러하다. 이러한 부작용은 아리피프라졸에서 극히 적었다. 또한 5-HT 수용체와 기타 다른 수용체에 대한 친화력이 기존 약물에 비해 없거나 낮아 기립성 저혈압, 진정, 체중증가, 당뇨, 항 콜린성 부작용 등의 유발 가능성이 현저히 낮다. 요약하면, 기존의 atypical과 동등이상의 임상 유효성을 나타내며 가장 우수한 안전성을 나타낸다. 따라서 장기적인 치료가 필요한 정신 분열병 환자에 있어서 효과와 안전성을 고려할 때 환자의 삶의 질을 개선할 수 있는 최적의 약물이라 생각된다

### 참고문헌

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*

2002; 302: 381-9.  
 2. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, et al. 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonist activity and postsynaptic D2 receptor antagonist activity. *The J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274: 329-36.  
 3. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 31-2.  
 4. Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 763-71.  
 5. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 681-90.  
 6. Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003; 61:123-36.  
 7. Physicians' Desk Reference 57<sup>th</sup> edition. Thompson PDR at Montvale. NJ 07645-1742.  
 8. GEODON® (ziprasidone) Tablets/IM Injection. Full prescribing information. Pfizer.  
 9. RISPERDAL® (risperidone) Tablets/Oral Solution. Full prescribing information. Janssen Pharmaceutica.  
 10. ZYPREXA® (olanzapine) Tablets. Full prescribing information. Eli Lilly and Company.  
 11. Data on File. Otsuka America Pharmaceutical, Inc.