의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.03.05.</td><td>접수번호</td><td>20250040380</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">환인제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">브리바정75밀리그램(브리바라세탐)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">브리바라세탐(수207-66-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">보라색의 타원형 필름코팅정
1정(378.525밀리그램) 중, 브리바라세탐 75mg</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2016.02.18.), 유럽(2016.01.14.), 호주(2016.08.04.), 스위스(2016.06.10.), 캐나다(2016.03.09.), 일본(2024.06.24.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과
의약품허가총괄과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 배수영 주무관, 주정흔 연구관, 김소희 과장
(생동) 신보람 주무관, 이경신 연구관, 홍정희 과장
(기시) 정인선 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
(특허) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td></td><td>GMP
담당자</td><td></td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

16세 이상의 뇌전증 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 1일 2회 복용한다. 초회 권장 용량은 발작감소 대비 잠재적 부작용에 대한 의료진의 평가에 따라 1회 25mg 혹은 50mg을 투여한다. 임상반응과 내약성을 바탕으로 1일 50mg[1일 2회, 1회 25mg]에서 200mg[1일 2회, 1회 100mg]으로 증량 혹은 감량할 수 있다. 이 약은 필름코팅정으로 물과 함께 전체를 복용하며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 1회 이상의 복용을 잊었을 경우, 기억나는 즉시 1회 용량을 복용하며, 이후 돌아오는 아침 혹은 저녁시간에 복용한다. 투여중단시 이 약의 투여를 중단하고자 할 때, 1주 간격으로 1일 50mg씩 점차적으로 감량한다. 1일 50mg을 투여한지 1주 이후 마지막 주에는 1일 20mg 투여를 권장한다 ('2. 경고'항 참조). 고령자(65세 이상) 고령자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다. 65세 이상의 고령환자에게 임상 경험은 제한적이다. 신장애 신장애 환자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신장애 환자에게 권장되지 않는다. 간장애 간장애 환자에서 이 약의 노출이 증가한다. 간장애 환자의 초회 권장 용량은 1일 50mg[1일 2

회, 1회 25mg]이며 최대 투여 용량은 1일 150mg[1일 2회, 1회 75mg]이 권장된다

○ 사용상의 주의사항

1.경고

1) 자살충동 및 자살행동

이 약을 포함한 항뇌전증약물(AEDs)로 해당 적응증에 대한 치료를 받는 환자에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었다. 항뇌전증약물에 대한 무작위배정 위약 대조 시험의 메타분석에서도 자살충동 및 자살행동 위험의 미미한 증가가 확인되었다. 이 위험의 작용기전은 알려져 있지 않으며 밝혀진 자료에 따르면 이 약에 의한 위험 증가 가능성을 배제할 수 없다.

자살충동 및 자살행동의 징후에 대해 환자를 모니터링해야 하며 적절한 치료를 고려해야 한다. 자살충동 또는 자살행동의 징후가 발생할 경우 의학적 권고를 받을 수 있도록 환자(및 환자보호자)에게 알려야 한다.

2) 신경정신과적 이상반응

이 약은 졸음, 피로, 어지러움, 협조운동장애 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 졸음과 피로는 이 약 투여 초기에 빈번히 발생하나, 치료 기간 중 어느 때라도 발생할 수 있다.

3) 투약중단

이 약을 포함한 항뇌전증치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. (용법・용량 참조)

2. 다음 환자는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리돈 유도체 또는 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) (정제) 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 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애

간장애환자에서 이 약의 투여에 관한 임상 자료는 제한적이다. 간장애 환자에 대해 용량 조절이 권장된다(용법・용량 참조)

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

간질 환자에 대한 모든 대조 및 비대조 시험에서, 2388명의 시험대상자가 이 약을 투여 받았고, 이 가운데 1740명은 6개월 이상, 1363명은 12개월 이상, 923명은 24개월 이상, 733명은 36개월 이상, 569명은 60개월 (5년) 이상 투여 받았다.

부분발작 성인 환자에 대한 여러 위약 대조 부가요법 시험에서 총 1558 (1099명은 이 약으로, 459명은 위약 투여) 중 이 약을 투여한 환자의 68.3%와 위약을 투여한 환자의 62.1%가 이상사례를 경험하였다.

이 약 투여 시 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(>10%)은 다음과 같았다: 졸음(14.3%) 및 어지러움(11.0%). 이는 일반적으로 경증 내지 중등증이었다. 졸음과 피로는 용량 증가에 따라 높은 발생률이 보고되었다. 치료 후 처음 7일 동안 보고된 이상반응의 유형은 전체 치료기간 동안 보고된 것과 비슷하였다.

이상반응으로 인한 투여 중단율은 무작위로 이 약 50 mg/day, 100 mg/day 및 200 mg/day 투여된 환자에서 각각 6.0%, 7.4% 및 6.8%였고 위약 환자에서 3.5%였다. 투여중단을 발생시킨 가장 빈번하게 발생된 약물이상반응은 어지러움이었다.

2) 이상반응 일람표

아래 표1에 위약 대조 임상시험에서 발생률이 2% 이상이거나, 위약군보다 발생률이 높거나, 발생률은 낮지만 중요하다고 판단되는 기타 이상반응의 빈도를 기관별로 분류하였다

빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100). 각각의 빈도 그룹에서, 이상반응은 중대성 감소 순으로 제시되어 있다.

표1. 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게	인플루엔자
면역계 장애	흔하지 않게	제1형 과민반응
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	호중구감소증
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕감소
정신계 장애	흔하게	우울증, 불안, 과민, 불면증
	흔하지 않게	자살충동, 정신병적 증상, 공격성, 초조
신경계 장애	매우 흔하게	졸음, 어지러움
	흔하게	경련, 현기증
호흡기계 장애	흔하게	상기도감염, 기침
위장관계 장애	흔하게	오심, 구토, 변비
전신 및 투여부위 상태	흔하게	피로
피부 및 피하조직 질환	빈도불명	스티븐스 존슨 증후군(SJS)

3) 특정 이상 반응에 대한 기술

호중구감소증: 이 약 투여 환자의 0.5% (6/1099) 및 위약 투여 환자의 0% (0/459)에서

보고되었다.

자살충동: 이 약 투여 환자의 0.3% (3/1099)와 위약 투여 환자의 0.7% (3/459)에서 보고되었다. 뇌전증 환자에 대한 이 약의 단기 임상시험에서, 자살 및 자살시도의 증례는 없었으나 공개 연장 시험에서 보고되었다.

과민반응: 즉시형 (제1형) 과민반응과 관련된 반응이 임상시험에서 소수의 이 약 투여 환자 (9/3022)에서 보고되었다.

5. 일반적주의

1) 이 약을 포함한 항뇌전증약물(AEDs)을 복용하는 환자에서 자살충동 혹은 자살행동의 위험성이 증가한다. 해당 적응증으로 항뇌전증약물(AEDs)를 복용하는 환자의 경우 우울증, 자살충동 혹은 자살행동 또는 기분이나 행동에 있어 어떠한 비정상적인 변화의 약화 혹은 발생에 대해 모니터링 해야한다.

2) 중증 피부 이상 반응(SCARs)(스티븐스 존슨 증후군(SJS) 포함)이 보고되었다. 처방 시 환자에게 증상 및 징후에 대해 알리고, 환자의 피부 반응 발현여부를 면밀히 관찰해야 한다. 또한 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 발생할 경우, 브리바라세탐 투여를 중단하고 대체 치료를 고려해야 한다.

6. 상호작용

상호작용 시험은 성인에 대해서만 실시되었다.

1) 약력학적 상호작용

① 레비티라세탐

이 약을 레비티라세탐과 병용 투여시, 이 약에 의한 추가적인 치료 효과는 나타나지 않았다.

② 알코올

이 약은 건강한 시험대상자에 대한 약동학 및 약력학 상호작용 시험에서 정신운동기능, 주의력 및 기억에 대한 알코올 영향을 증가시켰다. 약동학적 상호작용은 없었다. 이 약 복용시 알코올 섭취는 권장되지 않는다.

2) 약동학적 상호작용

이 약에 대한 다른 의약품의 영향

이 약의 주된 대사경로는 비-CYP 의존성 아미다제에 의한 가수분해이다. 이 약의 다른 대사 경로는 CYP2C19에 의해 매개되는 수산화반응이다. CYP2C19 강력한 억제제(플루코나졸, 플루복사민 등)와의 병용 투여시 브리바라세탐의 혈중 농도가 증가 할 수 있으나, 임상적으로 연관되는 CYP2C19에 의한 상호작용의 가능성은 적다. 칸나비디올과의 병용투여 시 CYP2C19 억제를 통하여 브리바라세탐의 혈장 노출을 증가시킬 수 있음을 암시하는 제한적인 임상 자료들이 있으나 그 임상적 연관성은 확실하게 밝혀지지 않았다.

① 리팜피신

CYP450의 강력한 유도제인 리팜피신과 병용투여 시 이 약의 전신노출(AUC)이 45% 감소한다. 리팜피신 복용 환자에서 이 약 용량 증가를 고려하고 리팜피신 치료를 중단할 경우 용량을 감소하는 것을 고려해야 한다.

다른 의약품에 대한 이 약의 영향

이 약은 CYP450 동종형에 의해 대사되는 다른 약물의 청소율을 임상적으로 유의하게 억제 또는 유도를 발생시킬 것으로 예상되지 않는다. In-Vitro 시험에서, 이 약은 치료적 용량 투여 후 도달된 혈장 농도에서 CYP2C19을 제외하고 CYP450 동종형을 거의 또는 전혀 억제하지 않는 것으로 확인되었다. CYP2C19에 의해 대사되는 의약품의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 이 약은 치료 농도에서 CYP 효소를 유도하지 않았다. In-vitro 시험에서 CYP3A4 와 CYP2B6를 유도하였으나, in-vivo 시험에서는 미다졸람(CYP3A4의 기질)의 약동학에 영향을 미치지 않았다. CYP2B6 유도에 대한 in-vivo 시험은 실시되지 않았으며, CYP2B6에 의해 대사되는 의약품의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 수송체에 대한 잠재적인 억제 효과를 결정하기 위한 상호작용시험에서, OAT3를 제외하고는 임상적으로 유의미한 영향을 나타내지 않았다. In-vitro 시험에서, 이 약은 OAT3를 억제하였으며, OAT3에 의해 수송되는 의약품의 혈중 농도를 증가 시킬 수 있다.

①항뇌전증약물 (AEDs)

이 약(50mg/day ~ 200mg/day)과 다른 항뇌전증약물(AEDs) 간에 잠재적인 상호작용은 모든 2-3상 시험에서 혈장 약물농도에 대한 통합 분석 및 부분발작 치료에서 부가요법에 대한 위약대조 3상 시험의 집단 노출량-반응 분석에서 조사하였다. 혈장 농도에 대한 상호작용의 효과는 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 이 약과 다른 항뇌전증약물(AEDs) 간의 상호작용

병용투여된 항뇌전증약물(AEDs)	브리바라세탐의 혈장 농도에 대한 항뇌전증약물(AEDs)의 영향	항뇌전증약물(AEDs) 혈장 농도에 대한 브리바라세탐의 영향
카르바마제핀	AUC 26% 감소, 용량조절 요구되지 않음	영향 없음 카바마제핀-에폭시드 증가 (아래 참조) ** 용량조절 요구되지 않음
클로바잠	자료 없음	영향 없음
클로나제팜	자료 없음	영향 없음
라코사미드	자료 없음	영향 없음
라모트리진	영향 없음	영향 없음
레비티라세탐	영향 없음	영향 없음
옥스카르바제핀	영향 없음	영향 없음 (모노하이드록시 유도체, MHD)
페노바르비탈	AUC 19% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음

페니토인	AUC 21% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음 AUC 20% 증가*
프레가발린	자료 없음	영향 없음
토피라메이트	영향 없음	영향 없음
발프로산	영향 없음	영향 없음
조니사미드	자료 없음	영향 없음

* 최대 권장 용량 이상의 1일 400 mg용량을 투여한 시험에 근거함
** 카르바마제핀

이 약은 카르바마제핀의 활성 대사체인 카르바마제핀-에폭시드의 농도 증가를 발생시키는 에폭시드 가수분해효소의 중간 정도의 가역적 억제제이다. 대조시험에서, 카르바마제핀-에폭시드 혈장 농도는 이 약 50 mg/day, 100 mg/day 및 200 mg/day의 용량에서 각각 37%, 62% 및 98%까지 증가되었고 변이성은 거의 없었다. 독성은 관찰되지 않았다.

② 경구피임제

에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15mg)을 포함한 경구피임제와 이 약 1일 100 mg용량의 병용투여는 어떠한 약물의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

1일 400mg(일일 최대 권장 용량의 2배) 용량을 에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15mg)을 포함한 경구 피임제와 병용투여 하였을 때, 에스트로겐 및 프로게스틴 AUC의 27% 및 23% 감소가 관찰되었고 배란 억제에 대한 영향은 없었다(내인성 표지자인 에스트라디올, 프로게스테론, 황체호르몬, 난포자극호르몬, 성호르몬 결합 글로불린에서 변화는 관찰되지 않았다).

보다 낮은 용량의 경구 피임약을 사용한 시험은 실시되지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 적절한 자료가 없다. 이 약은 임상시험에서 부가요법으로 사용되었고, 카르바마제핀과 병용투여시 활성 대사체인 카르바마제핀-에폭시드 농도 증가와 관련된 용량관련 증가를 유도하였다 (6.상호작용 참조). 임부 복용 시 이 상호작용의 임상적 유의성을 결정하기에는 자료가 충분하지 않다.

인체 태반 이행에 대한 자료는 없으나 랫트에서 태반으로 이행이 나타났다. 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다.

주의 조치로, 이 약은 임상적으로 필요한 경우(모체에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 명백하게 상회하는 경우)를 제외하고 임신 중에는 투여해서는 안 된다.

항뇌전증약물 중단으로 질병 악화가 발생할 수 있고 그에 따라 모체 및 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 여성이 임신하기로 결정한 경우, 이 약 투여에 대해 신중한 재평가가 필요하다.

동물 시험에서 랫트 또는 토끼에서 이 약의 최기형성 가능성은 확인되지 않았다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 사람의 모유로 분비된다.

수유 중단 또는 이 약 중단 여부는 모체에 대한 약물의 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성

처방의는 이 약을 복용하는 가임여성에게 가족계획 및 피임에 대해 논의하여야 한다(임부에 대한 투여 참조).

8. 소아에 대한 투여

16세미만의 소아에서 안전성와 유효성은 아직 확립되지 않았다.

9. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 작동 능력에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다.

이 약 치료가 졸음 및 기타 중추신경계(CNS) 관련 증상과 관계가 있으므로 환자에게 운전 또는 기계 작동 능력에 대한 이 약의 영향에 익숙해질 때까지 이러한 활동을 실시하지 않도록 권고해야 한다.

10. 과량투여시의 증상과 처치

1) 증상: 인체에 대한 이 약 과량투여의 임상 경험은 제한적이다. 이 약 1400mg을 단회투여한 환자에서 졸음 및 어지럼증이 보고되었다.

이 약의 과량투여와 관련하여 국외 시판 후 오심, 현훈, 평형장애, 불안, 피로, 자극과민성, 공격성, 불면, 우울증, 자살생각이 보고되었다. 일반적으로 이 약의 과량투여와 관련된 이상반응은 알려진 이상반응과 일관성을 나타냈다.

2) 처치: 이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여 치료에는 일반적인 보조요법이 포함되어야 한다. 이 약의 10% 미만이 뇨 중으로 배설되기 때문에 혈액투석은 이 약의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보(의약품동등성시험 정보)

가. 시험약 브리바정100밀리그램(브리바라세탐)[환인제약(주)]과 대조약 BRIVIACT® 100mg(Brivaracetam) [UCB Pharma S.A.]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 34명의 혈중 브리바라세탐을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (㎍·hr/mL)	Cmax (㎍/mL)	Tmax(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	BRIVIACT® 100mg (Brivaracetam) [UCB Pharma S.A.]	29.84±6.23	4.028±1.132	0.42 (0.33~4.00)	9.02±1.28
시험약	브리바정100밀리그램 (브리바라세탐)[환인제약(주)]	28.95±6.16	4.168±1.028	0.33 (0.17~2.00)	8.94±1.24
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		94.74~99.24%	94.30~116.34%	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=34)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

○ 제조원

자사제조: 환인제약(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 45, 대한민국

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 브리바라세탐

- DMF 등록번호: 수207-66-ND
- 제조원: - hejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.

- 소재지: Chuannan, Duqiao, Linhai, Zhejiang, 317016, China

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제4호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

○ **(특허관계)** 관계 2

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 의약품등의사전검토(의약품등 개발계획에 관한 자료) (접수번호: 20240114041 (2024.6.7.))

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.03.05.	2025.03.05.	2025.03.05.		
보완요청 일자	2025.06.30.	2025.06.23.	2025.06.24.		
보완접수 일자	2025.10.29.	2025.10.29.	2025.10.29.		
최종처리 일자	2025.11.12.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제8호 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제)

제출자료 구분 \ 자료번호 주1)	1	2																3				4									5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
제출자료	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	X	※	X	X	X	X	△	X	X	○	※	※	○	X	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○*	X	○	○	
면제사유	주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위 내에서 단위제형 당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(브리바정75밀리그램(브리바라세탐))은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)에 해당함. 동 규정 [별표 1]의 주4.를 적용하여 환자의 복약순응도(간장애 환자 등)를 고려하여, 기 허가된 용법·용량 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목임.
  - 동 품목허가를 위한 안전성·유효성 심사 자료로서 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처고시)에 따른 비교용출시험자료(브리바정100밀리그램 1정 vs 브리바정75밀리그램 1정)를 제출하였으며, 대조약인 신청사의 고함량(브리바정100밀리그램) 생동성 입증 품목과 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 해당하며, 용출 양상이 동등함을 입증하여 타당한 것으로 판단됨.
    ※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토회신(적합)
  - 비교용출시험의 대조약인 브리바정100밀리그램은 원개발사 품목인 BRIVIACT® 100mg(Brivaracetam) [UCB Pharma S.A.]과 건강한 성인에서 공복 시 단회 경구투여하여 생물학적동등성을 입증하였음.
- 다만, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 공고대조약인 원개발사 품목(브리비액트정)과 동일하게 제출하였으나, 신청사 제출자료, 원개발사 및 동일 성분 다른 함량 제제의 기 허가사항 등을 고려하여 용법·용량, 사용상의 주의사항을 시정함(액제 관련 내용 삭제 포함).

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 브리바정75밀리그램(브리바라세탐)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 113 항전간제
- 약리작용 기전: 시냅스 소포 단백질(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)에 결합하여 신경전달물질의 세포외 유출을 조절하여 항경련 작용
- 신청한 효능·효과: 16세 이상의 뇌전증 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법
- 신청한 용법·용량:

이 약은 1일 2회 복용한다. 초회 권장 용량은 발작감소 대비 잠재적 부작용에 대한 의료진의 평가에 따라 1회 25mg 혹은 50mg을 투여한다. 임상반응과 내약성을 바탕으로 1일 50mg[1일 2회, 1회 25mg]에서 200mg[1일 2회, 1회 100mg]으로 증량 혹은 감량할 수 있다. (정제) 이 약은 필름코팅정으로 물과 함께 전체를 복용하며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. (액제) 이 약은 복용 직전 물에 희석할 수 있으며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. 또한 코위영양관(nasogastric tube) 혹은 위루관(gastrostomy tube)으로 투여할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 1회 이상의 복용을 잊었을 경우, 기억나는 즉시 1회 용량을 복용하며, 이후 돌아오는 아침 혹은 저녁시간에

복용한다.

투여중단시
이 약의 투여를 중단하고자 할 때, 1주 간격으로 1일 50mg씩 점차적으로 감량한다. 1일 50mg을 투여한지 1주 이후 마지막 주에는 1일 20mg 투여를 권장한다 ('2. 경고'항 참조).

고령자(65세 이상)
고령자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다.
65세 이상의 고령환자에게 임상 경험은 제한적이다('12. 전문가를 위한 정보'항 참조)..

신장애
신장애 환자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신장애 환자에게 권장되지 않는다.

간장애
간장애 환자에서 이 약의 노출이 증가한다. 간장애 환자의 초회 권장 용량은 1일 50mg[1일 2회, 1회 25mg]이며 최대 투여 용량은 1일 150mg[1일 2회, 1회 75mg]이 권장된다

1.2. 기원 및 개발경위

- 3세대 항경련제로서 뇌전증 환자에서 부분발작 치료의 부가요법으로 허가된 브리바라세탐의 새로운 함량(75mg) 정제 개발
  - '의약품의 품목허가·신고·심사규정'(식품의약품안전처고시) [별표 1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제 → 단일제)
- 신청품목(브리바정75밀리그램(브리바라세탐))은 국내 기 허가 원개발사 품목인 한국유씨비제약(주) 브리비액트정 100밀리그램, 50밀리그램, 25밀리그램, 10밀리그램 및 신청사 기 허가 제네릭의약품인 환인제약(주) 브리바정 100밀리그램, 50밀리그램, 25밀리그램, 10밀리그램과 주성분 및 제형이 동일함.
- 브라바라세탐 제제의 국내 허가된 용법·용량에 의하면, 간장애 환자에서는 최대 투여 용량으로 1회 75mg(1일 2회)가 권장 투여 용량임을 확인할 수 있으며, 국내 최초 수입 허가품목과 동일한 제품(브리비액트정)에 대한 해외 주요 국가(유럽 및 미국)에서의 허가사항 및 허가 함량을 고려했을 때, 복약 순응도 등을 고려하여 75mg 함량을 개발하고자 함.
- 브리바라세탐 정제 75mg은 원개발사 품목(브리비액트정)의 해외(유럽, 미국 등) 허가 함량에 포함되어 시판되고 있으나, 국내에서는 새로운 함량에 해당함.
  - BRIVIACT® 정제(10, 25, 50, 75, 100mg), 경구용 액제(10mg/mL), 주사제(10mg/mL)의 해외 허가 현황
  : 유럽(2016.1.14. 허가), 미국(2016.2.18. 허가), 캐나다(2016.3.9. 허가), 스위스(2016.6.10. 허가), 호주(2016.8.4. 허가)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 16세 이상의 뇌전증 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

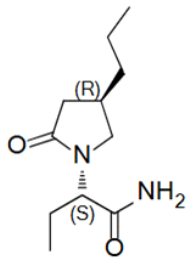
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 : 의약품등의사전검토(의약품등 개발계획에 관한 자료) (접수번호: 20240114041 (2024.6.7.))

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
브리바라세탐	Brivaracetam	$C_{11}H_{20}N_2O_2$	

2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 브리바라세탐 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병포장 (HDPE 병, LDPE 뚜껑)	유의적인 변화없이 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 1] 주4에 따라 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 한하여 「의약품동등성 시험기준」(식품의약품안전처고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 1] 주4에 따라 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 한하여 「의약품동등성 시험기준」(식품의약품안전처고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험자료의 신뢰성 (GCP 준수) : 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 의약품동등성시험(비교용출시험) 자료 제출

6.3. 생물약제학시험

- 의약품동등성시험(비교용출시험) : 적합 (약효동등성과 검토)

- (제출자료) 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건)

  * 「의약품의 품목허가·신고 심사 규정」 (식품의약품안전처고시) [별표 1] II, 자료제출의약품, 3. 유효성분의 함량증감 주4.에 따른 이미 허가된 용법·용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목으로 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 해당하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처고시)에 따른 비교용출시험자료를 제출함.

- (제출수준) 원료약품 및 그 분량 변경수준 : A 수준

  제조방법 변경수준 : 정제 크기 차이에 따른 불가피한 변경을 제외한 제조방법 동일

- (대조약) 신청사 고함량 생동성 입증 품목인 브리바정100밀리그램(원개발사 품목인 BRIVIACT® 100mg (Brivaracetam) [UCB Pharma S.A.]과 건강한 성인에서 공복 시 단회 경구투여하여 생물학적동등성 입증)

- (결과) 동등

  : 모든 조건(pH1.2, pH4.5, pH6.8)에서 대조약과 시험약의 평균용출률이 15분 이내에 평균용출률 85% 이상 도달하여 동등하였음.

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목(브리바정75밀리그램(브리바라세탐))은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)에 해당함. 동 규정 [별표 1]의 주4.를 적용하여 환자의 복약순응도(간장애 환자 등)를 고려하여, 기 허가된 용법·용량 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목임.

  - 동 품목허가를 위한 안전성·유효성 심사 자료로서 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처고시)에 따른 비교용출시험자료(브리바정100밀리그램 1정 vs 브리바정75밀리그램 1정)를 제출하였으며, 대조약인 신청사의 고함량(브리바정100밀리그램) 생동성 입증 품목과 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 해당하며, 용출 양상이 동등함을 입증하여 타당한 것으로 판단됨.

    ※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토회신(적합)

  - 비교용출시험의 대조약인 브리바정100밀리그램은 원개발사 품목인 BRIVIACT® 100mg(Brivaracetam) [UCB Pharma S.A.]과 건강한 성인에서 공복 시 단회 경구투여하여 생물학적동등성을 입증하였음.

- 다만, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 공고대조약인 원개발사 품목(브리비액트정)과 동일하게 제출하였으나, 신청사 제출자료, 원개발사 및 동일 성분 다른 함량 제제의 기 허가사항 등을 고려하여 용법·용량, 사용상의 주의사항을 시정함(액제 관련 내용 삭제 포함).

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신청품목 : 해당사항 없음

※ 원개발사 BRIVIACT® 정제(10, 25, 50, 75, 100mg), 경구용 액제(10mg/mL), 주사제(10mg/mL)의 해외 허가 현황 : 유럽(2016.1.14. 허가), 미국(2016.2.18. 허가), 캐나다(2016.3.9. 허가), 스위스(2016.6.10. 허가), 호주(2016.8.4. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기 허가 원개발사 품목(브리비액트정)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	환인제약(주)	허가일	
제품명	브리바정75밀리그램 (브리바라세탐)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	[RMP_WI_BRV, v2.3, 2025.10.27.]
주성분 및 함량	1정(378.525mg) 중 브리바라세탐 75.00밀리그램		
효능·효과	16세 이상의 뇌전증 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
자살경향성(항뇌전증 약물 계열)	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서(안) ·환자용 사용설명서
공격성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서(안) ·환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
호중구감소증	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서(안) ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여 관련 자료	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서(안) ·환자용 사용설명서
신경발달에 관한 자료를 포함하여 소아(조산아부터 16세 미만의 소아까지)에 대한 투여 관련 자료		

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)