안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2013년 1월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20120109926(2012.8.9)
③ 제 품 명	**에피스크정750밀리그램 (레비티라세탐)**	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 113
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(1,014mg) 중, 레비티라세탐(EP) 750.00mg		
⑥ 성 상	주황색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	1. 단독요법 처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상) 2. 부가요법 - 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(4세 이상) - 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(12세 이상) - 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신강직-간대 발작의 치료(12세 이상) 레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.		
⑧ 신청용법·용량	필름코팅정제와 액제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 2회 균등한 용량으로 나누어 투여한다. 레비티라세탐 치료는 정맥 또는 경구 투여로 시작할 수 있다. 경구에서 정맥 또는 그 반대로 투여경로를 바꾸는 경우, 용량적정 없이 바로 투여할 수 있으며, 1일 총 투여량 및 투여횟수는 동일하게 유지하여야 한다. **단독요법** **성인 및 16세 이상의 청소년**		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

초회량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작하여, 2주 후 1일 2회, 1회 500mg으로 증량 투여하도록 한다. 임상적 반응에 따라, 2주마다 1일 500mg[1회 250mg, 1일 2회] 씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3000mg[1일 2회, 1회 1500mg이다.

부가요법

1.부분발작

성인(18세 이상)및 체중이 50kg이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1000mg[1회 500mg, 1일 2회] 씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3000mg이다.

4세~11세의 소아 및 체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년

초회량은 1일 2회, 1회 10mg/kg으로 시작한다.

임상적 반응과 내약성에 따라 1일 60mg/kg[1회 30mg/kg, 1일 2회]까지 증량할 수 있으며 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회] 초과하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상인 소아의 용량은 성인 용량과 같다.

소아와 청소년을 위한 권장용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일2회)	40mg/kg/일 (1일2회)	60mg/kg/일 (1일2회)
15-20kg(1)	300mg-400mg/일 [1회 150-200mg씩 1일 2회]	600mg-800mg/일 [1회 300-400mg씩 1일 2회]	900mg-1,200mg/일 [1회 450-600mg씩 1일 2회]
20.1-40kg	500mg/일 [1회 250mg, 1일 2회]	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	1,500mg/일 [1회 750mg, 1일 2회]
40.1-50kg(2)	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	2,000mg/일 [1회 1,000mg, 1일 2회]	3,000mg/일 [1회 1,500mg, 1일 2회]

(1) 체중이 20kg 이하인 소아의 경우, 100mg/mL 경구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.

(2) 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용법·용량은 성인과 동일하다.

2. 소아 환자에서의 근간대성 발작(12세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 1일 1,000mg씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 연구되지 않았다.

3. 1차성 전신 강직-간대 발작(12세 이상)

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg이상인 청소년(12-17세)

이 약은 1일 1,000mg[1일 2회, 1회 500mg]으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 1일 1,000mg[1회 500mg, 1일 2회]씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg[1회 1,500mg,1일 2회]까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

체중이 50kg 미만인 12-17세의 청소년

이 약은 1일 20mg/kg [1회 10mg/kg,1일 2회]으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회]씩 증량하여 권장 1일 용량인 60mg/kg[1회 30mg/kg,1일 2회]까지 증량한다. 1일 60mg/kg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다.

표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(CL_{Cr},mL/min)값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$CL_{Cr} = \frac{[140-\text{나이(연령)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \quad (\times 0.85: \text{여성의 경우})$$

신장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min)	1회 용량	용 법
정상	> 80	500-1,500mg	1일 2회(12시간간격)
경증	50-80	500-1,000mg	1일 2회(12시간간격)
중등증	30-50	250-750mg	1일 2회(12시간간격)
중증	< 30	250-500mg	1일 2회(12시간간격)
말기신질환투석환자(1)	-	500-1,000mg	1일 1회(2)

(1) 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.

(2) 투석 후, 250-500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$CL_{Cr}(ml/\min/1.73\,m^2) = \frac{\text{키}(cm) \times ks}{\text{혈청크레아티닌}(mg/dl)}$$

<table>
<tr><td></td><td>ks= 0.45 (1세미만 영아) ; ks= 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성)
ks= 0.7 (청소년 남성)

신장애를 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조정법
<table><tr><th>군</th><th>크레아티닌 청소율 (ml/min/1.73m^2)</th><th>1회 용량 및 용법</th></tr><tr><td>정상</td><td>> 80</td><td>10-30mg/kg(0.10-0.30 ml/kg) 1일 2회</td></tr><tr><td>경증</td><td>50-80</td><td>10-20mg/kg(0.10-0.20 ml/kg) 1일 2회</td></tr><tr><td>중등증</td><td>30-50</td><td>5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg) 1일 2회</td></tr><tr><td>중증</td><td>< 30</td><td>5-10 mg/kg (0.05-0.10ml/kg) 1일 2회</td></tr><tr><td>말기신질환 투석환자</td><td>--</td><td>10-20mg/kg(0.10-0.20 ml/kg) 1일 1회(1)(2)</td></tr></table>(1) 투여 첫째날에는 15 mg/kg(0.15ml/kg)의 부하용량투여가 권장된다.
(2) 투석 후, 5-10 mg/kg(0.05-0.10ml/kg)의 추가용량 투여가 권장된다.

5. 간장애 환자
경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m^2 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 것이 좋다.

6. 소아
경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 불충분으로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다.
4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다.
주사제는 16세 미만의 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

7. 노인(65세 이상)
신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
* 직접용기 (병: HDPE, 뚜껑: LDPE)</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>새로운 함량(750mg) 추가</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>pyrrolidine 유도체. piracetam의 analog로서 정확한 기전은 불분명하나 신경세포-특이성 Ca^{2+} channel을 통해 Ca^{2+}흐름을 감소시켜 발작을 줄이고 중추신경계의 주요 억제 수용체(GABA, glycine 수용체)에 대한 Zn^{2+} 및 β</td></tr>
</table>

	-carboline의 영향을 감소시키는 것으로 알려짐
⑫ 국내외 사용현황	**・국내**: 케프라정 250mg, 500mg, 1000mg, 케프라액 (최초허가: '02.8.21), 케프라주사 500mg/5ml(허가: '09.1.30) **・국외** - 미국: Keppra 250, 500, 750, 1000 mg tablets(최초허가: '99.12.30), 100 mg/ml oral solution('03.07.15 허가), 500 mg/5ml IV infusion('06.07.31 허가) - EMA: Keppra 250, 500, 750, 1000 mg tablets (최초허가: '00.9.29.), 100 mg/ml oral solution('03.3.3 허가), 100 mg/ml concentrate for solution for infusion('06.3.29 허가)
⑬ 관련조항	의약품의품목허가・신고・심사 규정(식약청고시 제2012-103호, 2012.9.26) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품; 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제) * 주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리규정」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 "생물학적동등성시험기준"에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.
⑭ 검토결과	**시정적합** ○ '사용상의 주의사항' 중, '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'을 다음과 같이 시정하였음. 1) ~ 2) (중략) 3) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
※ 참고사항	

<붙임 1> 안전성・유효성 검토요약 - 에피스크정750mg(레비티라세탐), 에스케이케미칼(주)

<제출자료의 범위; 의약품의 품목허가・신고・심사규정(제2011-82호, 2011.12.30) 제5조제2항[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품. 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제)>

의약품 ( )2)	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위3)	○	기시검토	○	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	×	○	※	※	○	×	○	○
	제출여부4)	○	기시검토	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 "생물학적동등성시험기준"에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 신청품목(에피스크정 750mg)은 환자의 복약순응도 등을 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법・용량 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 새로운 함량을 추가 신청함

1.2. 약리작용기전

- levetiracetam affects intraneuronal Ca2+ levels by partial inhibition of N-type Ca2+ currents and by reducing the release of Ca2+ from intraneuronal stores. It partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β -carbolines.

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) - 기시 검토

3. 안정성에 관한 자료 - 기시 검토

---

2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.
3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.
4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

4. 독성에 관한 자료 - 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 의약품동등성시험 결과보고서(2012.10.29)

· 시험기간: 2012.5.31 - 2012.10.10

· 시험약: 에피스크정 750mg · 대조약: 에피스크정 1000mg

· 결과: 동등

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- USP PI, EMA SPC 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 케프라정 vs 리리카캡슐 vs 뉴론틴캡슐 비교자료 제출
- 기허가 품목인 케프라정과 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항이 동일함