의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.05.18.</td><td>접수번호</td><td>20160118437
20160119033
20160119060
20160119078</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">에스케이케미칼(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">큐덱시서방캡슐200밀리그램(토피라메이트)
큐덱시서방캡슐100밀리그램(토피라메이트)
큐덱시서방캡슐50밀리그램(토피라메이트)
큐덱시서방캡슐25밀리그램(토피라메이트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">토피라메이트</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 colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">[200밀리그램]
이 약 1정 (598밀리그램) 중 토피라메이트(200mg)
[100밀리그램]
이 약 1정 (319밀리그램) 중 토피라메이트(100mg)
[50밀리그램]
이 약 1정 (169밀리그램) 중 토피라메이트(50mg)
[25밀리그램]
이 약 1정 (99밀리그램) 중 토피라메이트(25mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">1. 간질
1) 단독요법: 6세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료
2) 부가요법: 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질환에 사용된다.
- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작
- 1차성 강직성/간대성 전신발작
- 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다.
이 약의 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터할 필요는 없다.</td></tr>
</table>

		이 약의 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용 한다. 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 1일 1회 투여한다. 이 약은 캡슐을 통째로 삼키거나 또는 조심스럽게 캡슐을 열고 내용물 전체를 소량(티스푼)의 부드러운 음식 위에 뿌린다. 이 음식과 약 혼합물을 씹지 말고 곧바로 삼켜야 한다. 혼합물을 나중에 복용하기 위해 보관해서는 안 된다. 1. 단독요법 : 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항전간약물을 중단할 경우, 발작조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제로 다른 항전간약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항전간약물을 1/3정도로 단계적으로 감량 중단하도록 한다(사용상 주의사항 “5. 일반적 주의”항 참조). 약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이 약의 용량을 감량할 필요가 있다. - 성인 (17세 이상) : 처음 1주일 동안 저녁에 25㎎씩 투여를 시작한다. 이후, 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50㎎씩 증량하여 1일 1회 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경과를 견디기 어려워지면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100~200mg이다. 최대 권장용량은 1일 500㎎이다. 재발된 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000㎎까지 내약성이 있었다. - 소아(6-16세) 처음 1주일 동안은 저녁에 0.5-1㎎/㎏으로 투여를 시작한다. 이후 1-2주 간격으로 1일 0.5-1㎎/㎏씩 증량하여 1일 1회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려워하면, 증량단위를 줄이거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상반응에 따라 결정한다. 소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 3-6mg/kg이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 1일 500㎎까지 투여한 경험이 있다.

		2. 부가요법 - 성인(17세 이상) 최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 1회 투여한다. 환자에 따라 최대 권장용량인 1일 800mg까지 투여할 수 있다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 더 낮은 용량에서 시작하는 것도 가능하다. 이후에는 1-2주 간격으로 용량은 25-50mg씩 증량하여 1일 1회 투여한다. 만약 환자가 증가용량을 견디기 어렵다면 더 적은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. - 소아(2세-16세) 1일 권장용량은 약 5-9mg/kg이며, 1일 1회 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1일 1-3mg/kg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 1-3mg/kg씩 증량하여 1일 1회 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다. 3. 신장애 환자 - 중등도 및 중증 (CLcr < 70 mL/min/1.73 m2)의 신장애 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다. - 혈액투석환자: 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되기 때문에 혈액투석환자는 투석 당일에는 1일 투여량의 약 1/2에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 한다. 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소율 및 투석환자의 신청소율 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다. 4. 간장애 환자 간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2017.08.08
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	임숙, 고용석, 최영주
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 김미조, 장정윤 (기시) 이희진, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	김성민, 정승태, 백영광

* 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

1. 간질
1) 단독요법 : 만 2세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료 또는 1차성 강직성/간대성 전신발작의 치료

2) 부가요법 : 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절되지 않는 만 2세 이상의 소아 및 성인에서의 다음 질환에 사용된다.
(1) 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작
(2) 1차성 강직성/간대성 전신발작
(2) 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작

2. 편두통의 예방

○ 용법·용량

1. 간질
1) 단독요법
(1) 만 10세 이상의 소아 및 성인
이 약의 권장용량으로서 400mg을 1일 1회 경구투여하되, 다음 표1에 따라 용량을 단계적으로 증량한다.

표1. 만 10세 이상의 소아 및 성인에서 단독요법 시 이 약의 1일 복용량

	이 약의 1일 복용량(mg)
1주	50
2주	100
3주	150
4주	200
5주	300
6주	400

(2) 만 2세 이상 만 10세 미만의 소아
체중에 따라 복용량을 결정한다. 용량 증량 단계에서, 초기용량으로 25mg을 1일 1회, 1회 1정을 저녁에 일주일간 경구투여한다. 내약성에 따라 2주째에서 50mg을 1일 1회 용법으로 증량할 수 있다. 매 주마다 내약성에 따라 25mg에서 50mg까지 증량할 수 있다. 최소 유지용량은 최소한 5주에서 7주 동안 유지되어야 한다. 내약성과 임상반응에 따라, 매 주 마다 1일 25mg에서 50mg 씩 증량하여

최대 유지용량까지 증량이 가능하다. 최대 유지용량은 다음 표2에 따른다.

표2. 만 2세 이상 만 10세 미만의 소아에서 단독요법 시 이 약의 1일 복용량

몸무게(kg)	1일 최소 유지용량(mg)	1일 최대 유지용량(mg)
11 까지	150	250
12~22	200	300
23~31	200	350
32~38	250	350
38 이상	250	400

2) 부가요법

(1) 17세 이상의 성인

이 약의 권장용량으로서 통상 1일 200-400mg을 1회 경구투여한다. 1차성 강직성/간대성 발작 환자에서, 이 약의 최대 권장용량은 1일 400mg이다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25~50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 25~50mg씩 매 주 증량한다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 1,600mg 이상의 용량은 연구되지 않았다.

(2) 소아(만 2세~16세)

이 약의 권장용량은 약 5~9mg/kg이며, 1일 1회로 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(1일 1~3mg/kg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때Rkl 1~2주 간격으로 1일 1~3mg/kg씩 증량하여 1일 1회로 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다.

2. 편두통의 예방

성인 : 처음 1주일 동안은 저녁에 이 약 25mg으로 투여를 시작한다. 이후 1주 간격으로 25mg/일 씩 증량한다. 만약 환자가 이러한 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 1일 권장용량은 100mg으로 투여하도록 한다. 일부 환자에서는 1일 50mg 용량에서도 효과를 나타낼수 있다. 1일 200mg까지 투여할수 있으며, 용량 및 증량 속도는 임상반응에 따라 결정 하도록 한다.

3. 신장애 환자

1) 중등도 및 중증의 신장애 환자(CLcr 70 mL/min/1.73 m^2 이하)는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다.
2) 혈액투석환자: 혈액투석환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능 환자보다 4~6배 크므로, 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소율 및 투석환자의 신청소율 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다.

4. 간장애 환자

간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살과 자살관념

항간질약을 복용한 환자에서 자살관념 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 항간질약의 무작위배정 위약대조군 시험에 대한 메타분석 결과에서 자살관념과 자살행동의 증가가 나타났다(항간질약 0.43%, 위약 0.24%). 이러한 위험의 증가에 대한 기전은 알려져 있지 않다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살관념 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살관념과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살관념 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 간질환자의 돌연사

이 약의 시판 전 개발 과정 도중 치료받던 환자(2,794 patient-years의 노출)에서 10명의 돌연사가 나타나 연간사망발생률은 0.0035에 해당된다.

비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위 내에 있다(전체 간질환자에서의 발생률은 0.0005이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불응성 간질환자에서의 발생률은 0.005이다.).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과(발작 횟수, 부작용)에 따라 용량적정을 실시하여야 한다(용법용량 '3. 신장애 환자' 항목 참조).

2) 이 약은 혈액 투석에 의해 혈장에서 제거되므로 혈액투석 시 투석조건을 고려하여 용량을 증량하여야 한다. (예, 고효율 투석장치(역방향, 일회통과)를 이용하여 400 ml/min의 속도로 혈액투석을 하였을 때, 이 약의 청소율은 120 ml/min으로 건강인에서 경구투여시 청소율인 20~30 ml/min과 비교시 4~6 배 높은 청소율을 나타냈다.)

3) 이 약의 배설은 미변화체 및 대사체 모두 신장을 통해서 이루어지며 신장에서의 배설 속도는 신장 기능에 따라 다르며 연령과는 무관하다. 정상적인 신장 기능을 갖는 환자의 경우 4-8일 만에 안정 상태의 혈장 속도에 도달하나 중등도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.

4) 어떤 환자들, 특히 신결석증의 소인이 있는 환자들은 신결석 형성 및 신산통, 신통증, 측복부 통증과 같은 신결석과 관련된 징후나 증상의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분 공급이 필요하다. 신결석에 대한 위험 인자로는 이전의 결석형성 경험, 신결석의 가족력 및 고칼슘뇨증이 있으나 이러한 인자들이 이 약 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.

5) 간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

6) 이 약 투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중 증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식 섭취의 증가를 고려하도록 한다.

4. 이상반응

가. 토피라메이트 속방정에서 보고된 이상반응

1) 인식/정신신경계 이상반응 : 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 착감각증, 혼몽, 사고이상, 격앙(흥분), 감정불안(기분이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식욕부진, 무력증, 착란, 기억력장애, 복시, 현기증, 언어장애, 어휘선택장애, 구역, 안구진탕증, 정신운동서행, 진전, 이상시각 및 체중감소가 나타날 수 있다. 또한 드물게 보행장애, 공격적인 반응, 무감정, 인식이상, 조화이상, 백혈구감소증, 정신이상증상(환각) 및 미각도착이 나타날 수 있다.
2) 신장 : 이 약의 개발 당시 투여받은 2,086명 중 32명(1.5%)에서 신결석이 형성되었다(상호작용항 참조).
3) 혈전색전증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.
4) 다음은 표 1과 2는 타 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투여 환자와 비교시 200-400mg/일을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약물 투여와 관련되어 흔히 나타난 이상반응을 열거해 놓았다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대부분의 환자들은 마지막 방문 때까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았다.

약물 처방시 의사는 이러한 자료가 현재 사용중인 항전간제에 이 약을 추가투여하였을 때 얻어졌다는 것과 실제 환자 치료시에는 환자들의 특징과 다른 여러 요인들이 임상시험에서와 다르기 때문에 이상반응의 빈도를 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명심해야 한다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구자에 의한 임상연구에서 얻어진 자료와 직접적으로 비교하여서는 안된다.

그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생된 이상반응이 약물에서 기인했을 가능성과 그렇지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 기초를 제공할 수 있다.

<표 1> 성인 대상 위약 대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생율(%)a,b(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	이 약 투여량(mg/일)		
	위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1,000 (414명)
일반적인 전신적 장애			
피로	13.4	14.8	29.7
무력증	1.0	6.0	3.1
등통	4.1	5.5	2.9
흉통	3.4	3.8	2.4
인플루엔자양 증상	2.4	3.3	3.6
하지통	1.7	2.2	3.6
알레르기	1.0	1.6	2.9
조홍	1.4	1.6	0.7
체취	0.0	1.1	0.0
부종	1.4	1.6	1.0
경직	0.0	1.1	0.5
중추 및 말초신경계 장애			
어지러움(dizziness)	15.1	24.6	32.1
운동실조	6.5	15.8	14.5
언어(speech)장애	2.1	13.1	11.4

안구진탕증	6.9	9.8	11.1
지각이상	3.8	10.9	19.1
진전	6.2	8.7	8.9
언어(Language)문제	1.0	6.0	10.4
조화이상	1.7	3.8	3.6
감각저하	0.7	2.2	1.2
보행이상	1.4	2.7	2.2
불수의적 근육수축	1.0	2.2	2.2
혼미	0.0	1.6	1.2
현기(vertigo)	1.0	1.1	1.7
위장관계 장애			
구역	8.2	9.8	12.1
소화불량	6.2	7.1	6.3
복통	3.8	6.0	7.0
변비	2.4	3.8	3.4
위장염(gastroenteritis)	1.4	2.2	1.0
구갈	0.7	1.6	3.9
위장장애 NOS	0.3	1.1	0.0
치은염	0.3	1.1	1.2
청각 및 전정 장애			
청각 이상	0.7	1.6	1.2
대사 및 영양 장애			
체중 감소	3.1	9.3	12.8
근골격계 장애			
근육통	0.7	1.6	1.7
골격통	0.0	1.1	0.0
혈소판, 출혈 및 응고 장애			
비출혈	1.4	2.2	0.7
자반	0.7	1.1	0.0
정신의학적 장애			
경면	12.0	29.0	27.8
정신운동 서행	2.4	12.6	20.8
신경과민	6.2	16.4	19.3
기억력 장애	3.1	12.0	14.5
착란	5.2	11.5	13.8
우울증	4.8	5.5	13.0
집중/주의력 장애	1.7	6.0	14.5
식욕부진	4.5	10.4	12.3
격앙	2.1	3.3	3.4
기분장애	2.1	3.8	9.2
공격적인 반응	1.7	2.7	2.9
인지 장애	1.0	2.7	2.9
리비도 감소	0.7	1.6	0.2

무감정	0.7	1.1	3.1
이인증	0.7	1.1	2.2
감정불안	1.4	2.7	2.7
생식기계 장애, 여성	(93명)	(57명)	(128명)
유방통	2.2	3.5	0.0
무월경	1.1	1.8	1.6
월경과다	0.0	1.8	0.8
월경이상	1.1	1.8	0.8
생식기계 장애, 남성	(198명)	(126명)	(286명)
전립선 장애	0.5	2.4	0.0
저항 기전 장애			
감염	1.0	1.6	0.7
바이러스 감염	1.4	1.6	0.5
칸디다증	0.3	1.1	0.0
호흡기계 장애			
비염	5.8	6.6	6.3
인두염	2.1	6.0	3.1
부비동염	4.1	4.9	5.6
호흡곤란	1.0	1.1	2.4
피부 및 피부부속기 장애			
홍반성 발진	0.3	1.1	0.2
피부 장애	0.3	1.6	0.7
땀분비 증가	0.3	1.1	0.5
기타 특수 감각 장애			
미각도착	0.0	1.6	3.9
비뇨기계 장애			
요로감염	0.7	2.2	2.9
혈뇨	0.7	1.6	0.5
뇨실금	0.3	1.6	1.4
빈번한 배뇨	0.7	1.1	2.4
소변 이상	0.0	1.1	0.5
시각 장애			
복시	5.5	10.4	10.4
시각이상	2.4	12.6	10.1
안구통	1.1	1.8	2.0
백혈구 및 세망내피계 장애			
백혈구 감소증	0.7	1.6	1.2
적혈구 장애			
빈혈	1.0	1.1	0.5

a 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1-2가지의 항전간제를 함께 투여받았다.

b 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

<표 2> 5개의 위약조절, 병용요법 시험에서 보고된 용량관련 이상반응의 유발율(%)

이상반응	이 약 투여량(mg/일)			
	위약 (174명)	200 (45명)	400 (68명)	600 - 1,000 (247명)
피로	14.1	11.1	11.8	30.8
신경과민	7.5	13.3	17.6	20.6
집중/주의력장애	1.1	6.7	8.8	15.4
착란	5.2	8.9	10.3	15.0
우울증	6.3	8.9	7.4	13.4
식욕부진	4.0	4.4	5.9	11.3
언어장애	0.6	2.2	8.8	11.7
불안	5.2	2.2	2.9	9.3
기분이상	1.7	0.0	5.9	10.1
인식이상 외(NOS)	0.6	0.0	0.0	4.0
체중감소	2.3	4.4	8.8	12.6
진전	6.3	13.3	8.8	13.8

<표 3> 소아(16세 미만) 대상 위약대조 병용시험에서 보고된 이상반응 발생율)a,b (토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	위약 (101명)	토피라메이트 (98명)
일반적인 전신적 장애		
피로	5.0	16.3
상해	12.9	14.3
알레르기 반응	1.0	2.0
등통	0.0	1.0
창백	0.0	1.0
심혈관계 장애 - 일반		
고혈압	0.0	1.0
중추 및 말초신경계 장애		
보행이상	5.0	8.2
운동실조	2.0	6.1
운동과다증	4.0	5.1
어지러움(dizziness)	2.0	4.1
언어(speech)장애	2.0	4.1
경련 악화	3.0	3.1
반사저하	0.0	2.0
대발작	0.0	1.0
변실금	0.0	1.0
지각이상	0.0	1.0
위장관계 장애		
구역	5.0	6.1

침분비 증가	4.0	6.1
변비	4.0	5.1
위장염(gastroenteritis)	2.0	3.1
연하곤란	0.0	1.0
위창자내공기참(flatulence)	0.0	1.0
위식도 역류	0.0	1.0
설염	0.0	1.0
치은 증식	0.0	1.0
심장 박동 장애		
서맥	0.0	1.0
대사 및 영양 장애		
체중 감소	1.0	9.2
갈증	1.0	2.0
저혈당증	0.0	1.0
체중 증가	0.0	1.0
혈소판, 출혈 및 응고 장애		
자반	4.0	8.2
비출혈	1.0	4.1
혈종	0.0	1.0
프로트롬빈 증가	0.0	1.0
혈소판감소증	0.0	1.0
정신의학적 장애		
경면	15.8	25.5
식욕부진	14.9	24.5
신경과민	6.9	14.3
인격장애(행동 장애)	8.9	11.2
집중/주의력 장애	2.0	10.2
공격적 반응	4.0	9.2
불면	6.9	8.2
기분 장애	6.9	7.1
기억력 장애	0.0	5.1
감정 불안정	5.0	5.1
착란	3.0	4.1
정신운동 서행	2.0	3.1
식욕 증가	0.0	1.0
신경증	0.0	1.0
생식기계 장애, 여성		
백대하	0.0	2.3
저항 기전 장애		
바이러스 감염	3.0	7.1
감염	3.0	3.1
호흡기계 장애		
상기도 감염	36.6	36.7

폐렴	1.0	5.1
호흡 장애	0.0	1.0
피부 및 부속기 장애		
피부 장애	2.0	3.1
탈모	1.0	2.0
피부염	0.0	2.0
다모증	1.0	2.0
홍반성 발진	0.0	2.0
습진	0.0	1.0
지루	0.0	1.0
피부 변색	0.0	1.0
비뇨기계 장애		
뇨실금	2.0	4.1
야간뇨	0.0	1.0
시각 장애		
눈 이상	1.0	2.0
시각이상	1.0	2.0
복시	0.0	1.0
눈물이상	0.0	1.0
근시	0.0	1.0
백혈구 및 세망내피계 장애		
백혈구감소증	0.0	2.0

a 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1-2가지의 항전간제를 함께 투여받았다.

b 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

5) 또한 모든 임상시험 기간 동안 1,715명의 간질 환자에게 토피라메이트를 보조요법제로서 투여하여 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(자주 : 1% 이상, 때때로 : 0.1% ~ 1%, 드물게 : 0.1% 미만 환자에서 발생)

① 자율신경계 : 때때로 혈관확장이 나타났다.

② 전신적인 부작용 : 자주 열, 때때로 피로, 무력증, 실신, 구취, 복부 팽만, 드물게 알코올 불내성, 흉골하 흉통, 급사가 나타났다.

③ 심혈관계 : 때때로 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압이 나타났다.

④ 중추 및 말초신경계 : 자주 긴장과도, 발기부전, 환각, 다행증, 정신증, 때때로 운동저하증, 어지러움, 혼미, 대발작, 과운동증, 다리 경련, 반사감약, 신경증, 편두통, 무동작, 지각과민, 운동이상, 반사항진, 발성장애, 암점, 하수증, 이상긴장증, 시각장애, 혼수, 뇌증, 배변실금, 상부운동성 neuron 손상, 불면, 인격장애, 리비도 감소, 조증반응, 자살시도, 편집병양 반응(paranoid reaction), 식욕증가, 망상, 편집증, 섬망, 비정상적 꿈, EEG이상, 드물게 소뇌증후군, 혀마비, 리비도 증가가 나타났다.

⑤ 내분비계 : 때때로 갑상선종, 드물게 갑상선장애가 나타났다

⑥ 소화기계 : 자주 설사, 구토, 치질, 때때로 방귀, 위장염, 치은 과증식, 충치, 구내염, 연하장애, 흑변, 위염, 타액증가, 딸꾹질, 위식도 역류, 혀부종, 식도염, 드물게 트림이 나타났다.

⑦ 청각 및 전정 장애 : 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다.

⑧ 심장 : 때때로 협심증, 심계항진, AV block 서맥, 각블록, 드물게 부정맥, 심방성부정맥, 심방세동이 나타났다.
⑨ 간 및 담즙계 : 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭장애, γ-GT 상승이 나타났다.
⑩ 대사 및 영양 장애 : 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갈증, 저칼륨혈증, alkaline phosphotase 증가, 저칼슘혈증, 고지방혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고염소혈증, 안구건조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 엽산 이상, 저나트륨혈증, 저콜레스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증이 나타났다.
⑪ 근골격계 : 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 관절증, 골다공증이 나타났다.
⑫ 종양(신생물) : 때때로 기저세포종양이 나타났다.
⑬ 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증다증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 범혈구감소증이 나타났다.
⑭ 생식기계 : 때때로 월경 사이의 출혈, 백대하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유즙분비가 나타났다.
⑮ 호흡기계 : 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련이 나타났다.
⑯ 피부 : 자주 여드름, 두드러기, 때때로 탈모, 피부염, 손발톱장애, 모낭염, 건조성 피부, 습진, 피부탈색, 건선, 광과민반응, 홍반성 발진, 지루성 피부염, 땀분비 감소, 모발이상, 드물게 갈색반이 나타났다.
⑰ 감각기계 : 때때로 미각도착증, 미각상실, 착후각이 나타났다.
⑱ 비뇨기계 : 자주 배뇨곤란, 신결석, 때때로 요로감염, 빈뇨, 뇨실금, 뇨저류, 안면부종, 신장통증, 야뇨증, 알부민뇨증, 다뇨, 핍뇨가 나타났다.
⑲ 혈관 : 때때로 조홍, 정맥혈전증, 정맥염, 드물게 혈관경축이 나타났다.
⑳ 눈 : 자주 결막염, 때때로 조절이상, 눈부심, 유루, 사시, 색맹, 근시, 산동, 드물게 백내장, 각막혼탁, 홍채염이 나타났다.

6) 임상시험데이터

이 약의 안전성을 1차성 강직성-간대성 전신발작, 부분발작, 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작, 처음 또는 최근 진단된 간질 또는 편두통의 치료를 위해 20건의 이중맹검시험에 참여한 4,111명의 환자(이 약 : 3,182명, 위약 : 929명)와 34건의 공개(open-label)시험에 참여한 2,847명의 환자로 구성된 임상시험 데이터베이스로부터 평가하였다. 본 항에서 제공되는 정보는 통합데이터로부터 도출되었다. 모든 이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

① 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험- 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표4에 나타내었다. 권장 용량(200-400mg/day)을 복용한 성인에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 졸림, 어지럼증, 피로, 과민, 체중감소, 정신완서(bradyphrenia), 감각이상, 복시, 조화이상, 구역, 안구진탕, 기면, 식욕부진, 말더듬증, 흐린 시야, 식욕 감소, 기억장애, 설사

<표 4> 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

	이 약 200-400 mg/day	이 약 600-1000 mg/day	위약

전신/조직계 이상약물반응	(N=354) %	(N=437) %	(N=382) %
대사 및 영양장애			
식욕부진	5.4	6.2	1.8
식욕감소	5.1	8.7	3.7
정신장애			
정신완서	8.2	19.5	3.1
어휘선택장애	4.5	9.4	1.6
혼돈상태	3.1	5.0	0.8
우울증	3.1	11.7	3.4
불면	3.1	6.4	4.5
공격성	2.8	3.2	1.8
초조	1.7	2.3	1.3
분노	1.7	2.1	0.5
불안	1.7	6.6	2.9
방향감장애	1.7	3.2	1.0
기분변화	1.7	4.6	1.0
신경계장애			
졸음	17.8	17.4	8.4
어지러움	16.4	34.1	13.6
감각이상	8.2	17.2	3.7
조화이상	7.1	11.4	4.2
안구진탕	6.2	11.7	6.8
기면	5.6	8.0	2.1
말더듬증	5.4	6.2	1.0
기억장애	5.1	10.8	1.8
주의력장애	4.5	11.9	1.8
떨림	4.0	9.4	5.0
건망증	3.4	5.3	1.0
균형장애	3.4	3.9	2.4
감각저하	3.1	5.9	1.0
활동떨림(intention tremor)	3.1	4.8	2.9
미각이상	1.4	4.3	0.8
정신장애	1.4	5.0	1.3
언어장애	1.1	2.7	0.5
눈 장애			

복시	7.3	12.1	5.0
흐린 시야	5.4	8.9	2.4
시각장애	2.0	1.4	0.3
위장관 장애			
구역	6.8	15.1	8.4
설사	5.1	14.0	5.2
상복부통증	3.7	3.9	2.1
변비	3.7	3.2	1.8
위불편감	3.1	3.2	1.3
소화불량	2.3	3.0	2.1
입안 건조	1.7	3.7	0.3
복통	1.1	2.7	0.8
근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	2.0	2.5	1.3
근육연축	1.7	2.1	0.8
근골격 흉통	1.1	1.8	0.3
일반적 장애 및 투여부위 상태			
피로	13.0	30.7	11.8
과민	9.3	14.6	3.7
무력증	3.4	3.0	1.8
보행장애	1.4	2.5	1.3
조사			
체중감소	9.0	11.9	4.2
성인의 보조요법에 대한 권장용량은 200-400 mg/day이다.			

② 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험 - 소아 환자

이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 소아(2-16세) 환자의 2% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표5에 나타내었다. 권장 용량(5-9mg/kg/day)을 복용한 소아에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 식욕 감소, 피로, 졸음, 기면, 과민, 주의력장애, 체중감소, 공격성, 발진, 이상행동, 식욕부진, 균형장애, 변비

<표 5> 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험에서 이 약을 투여 받은 소아 환자의 2% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약(N=104) %	위약(N=102) %
대사 및 영양장애		

식욕감소	19.2	12.7
식욕부진	5.8	1.0
정신장애		
공격성	8.7	6.9
이상행동	5.8	3.9
혼돈상태	2.9	2.0
기분변화	2.9	2.0
신경계 장애		
졸음	15.4	6.9
기면	13.5	8.8
주의력장애	10.6	2.0
균형장애	5.8	2.0
어지러움	4.8	2.9
기억 장애	3.8	1.0
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
코피	4.8	1.0
위장관 장애		
변비	5.8	4.9
피부 및 피하조직 장애		
발진	6.7	5.9
일반적 장애 및 투여부위 상태		
피로	16.3	4.9
과민	11.5	8.8
보행장애	4.8	2.0
조사		
체중감소	9.6	1.0
소아(2-16세)의 보조요법에 대한 권장용량은 5-9 mg/kg/day이다.		

③ 이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험 - 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표6에 나타내었다. 권장 용량(400mg/day)을 복용한 성인에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 감각이상, 체중감소, 피로, 식욕부진, 우울증, 기억장애, 불안, 설사, 무력증, 미각이상, 감각저하

<표 6> 이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

	이 약 50 mg/day	이 약 400 mg/day

전신/조직계 이상약물반응	(N=257) %	(N=153) %
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	0.8	2.0
대사 및 영양 장애		
식욕부진	3.5	12.4
식욕감소	2.3	2.6
정신 장애		
우울	4.3	8.5
불안	3.9	6.5
정신완서	2.3	4.6
어휘선택장애	3.5	4.6
우울감	0.8	2.6
기분변화	0.4	2.0
기분동요	1.6	2.0
신경계장애		
감각이상	18.7	40.5
기억장애	1.2	7.2
미각이상	2.3	5.9
감각저하	4.3	5.2
균형장애	1.6	3.3
말더듬증	1.6	2.6
인지장애	0.4	2.0
기면	1.2	2.0
정신장애	0.8	2.0
정신운동 기술 장애	0	2.0
진정	0	1.3
시야결손	0.4	1.3
눈 장애		
눈건조	0	1.3
귀 및 미로 장애		
귀 통증	0	1.3
이명	1.6	1.3
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
호흡곤란	1.2	2.0
콧물	0	1.3
위장관 장애		

설사	5.4	6.5
구강 감각이상	1.2	3.3
입안 건조	0.4	2.6
위염	0.8	2.6
복통	1.2	2.0
위식도역류질환	0.4	2.0
잇몸출혈	0	1.3
피부 및 피하조직 장애		
발진	0.4	3.9
탈모	1.6	3.3
가려움	0.4	3.3
얼굴 감각저하	0.4	2.0
전신적 가려움	0	1.3
근골격 및 결합 조직 장애		
근육연축	2.7	3.3
관절통	1.9	2.0
근육단일수축	0.4	1.3
신장 및 비뇨기 장애		
신결석	0	2.6
배뇨장애	0.8	2.0
빈뇨증	0.8	2.0
생식기계 및 유방 장애		
발기부전	0.8	1.3
일반적 장애 및 투여부위 상태		
피로	15.2	14.4
무력증	3.5	5.9
과민	3.1	3.3
조사		
체중감소	7.0	17.0
성인의 단독요법에 대한 권장용량은 400 mg/day이다.		

④ 이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험 - 소아 환자

이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 소아(10-16세) 환자의 2% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표 7에 나타내었다. 권장 용량(400mg/day)을 복용한 소아에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 체중감소, 감각이상, 설사, 주의력장애, 발열, 탈모

<표 7> 이중맹검, 위약대조군, 간질 단독요법 시험에서 이 약을 투여 받은 소아 환자의 2% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50 mg/day (N=77) %	이 약 400 mg/day (N=63) %
대사 및 영양 장애		
식욕감소	1.3	4.8
정신 장애		
정신완서	0	4.8
기분변화	1.3	4.8
우울증	0	3.2
신경계 장애		
감각이상	3.9	15.9
주의력장애	3.9	7.9
귀 및 미로 장애		
현기증	0	3.2
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
코피	0	3.2
위장관장애		
설사	3.9	9.5
구토	3.9	4.8
피부 및 피하조직 장애		
탈모	0	6.3
일반적 장애 및 투여부위 상태		
발열	0	6.3
무력증	0	4.8
조사		
체중감소	7.8	20.6
사회적 상황		
학습장애	0	3.2
10세 이상 소아의 단독요법에 대한 권장용량은 400 mg/day이다.		

⑤ 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험 - 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표8에 나타내었다. 권장 용량(100mg/day)을 복용한 성인 환자에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 감각이상, 피로, 구역, 설사, 체중감소, 미각이상, 식욕부진, 식욕감소, 불면, 감각저하, 주의력장애, 불안, 졸음, 어휘선택장애

<표 8> 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50 mg/day (N=227) %	이 약 100 mg/day (N=374) %	이 약 200 mg/day (N=501) %	위약 (N=436) %
대사 및 영양 장애				
식욕부진	3.5	7.5	7.2	3.0
식욕감소	5.7	7.0	6.8	3.0
정신 장애				
불면	4.8	7.0	5.6	3.9
불안	4.0	5.3	5.0	1.8
어휘선택장애	6.6	5.1	5.2	1.4
우울증	3.5	4.8	7.4	4.1
우울감	0.4	2.9	2.0	0.9
혼돈상태	0.4	1.6	2.0	1.1
기분 동요	1.8	1.3	1.0	0.2
정동 불안정	0.4	1.1	0.2	0.2
정신완서	1.8	1.1	3.4	1.4
신경계 장애				
감각이상	35.7	50.0	48.5	5.0
미각이상	15.4	8.0	12.6	0.9
감각저하	5.3	6.7	7.4	1.4
주의력 장애	2.6	6.4	9.2	2.3
불면	6.2	5.1	6.8	3.0
기억 장애	4.0	4.5	6.2	1.6
건망증	3.5	2.9	5.2	0.5
떨림	1.3	1.9	2.4	1.4
균형장애	0.4	1.3	0.4	0
정신장애	0.4	1.1	1.8	0.9
눈 장애				
흐린 시야	4.0	2.4	4.4	2.5
귀 및 미로 장애				
이명	0.4	1.3	1.6	0.7
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란	1.3	2.7	1.6	1.4
코피	0.4	1.1	0.6	0.5
위장관 장애				
구역	9.3	13.6	14.6	8.3
설사	9.3	11.2	10.0	4.4
입안 건조	1.8	3.2	5.0	2.5

구강 감각이상	1.3	2.9	1.6	0.5
변비	1.8	2.1	1.8	1.4
복부팽만	0	1.3	0.2	0.2
위불편감	2.2	1.3	1.0	0.2
위식도역류질환	0.4	1.1	1.2	0.5
근골격 및 결합 조직 장애				
근육단일수축	1.8	1.3	1.8	0.7
일반적 장애 및 투여 부위 상태				
피로	15.0	15.2	19.2	11.2
무력증	0.9	2.1	2.6	0.5
과민	3.1	1.9	2.4	0.9
갈증	1.3	1.6	1.0	0.5
조사				
체중감소	5.3	9.1	10.8	1.4
편두통 예방요법에 대한 권장용량은 100 mg/day이다.				

⑥ 기타 임상시험 데이터

이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개 시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응을 아래 표 9에 나타내었다.

<표 9> 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개 시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애
백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증
면역계 장애
과민증
대사 및 영양 장애
고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가, 대사성산증, 다음다갈증
정신 장애
이상행동, 성 불감증, 감정둔마, 울음, 주의산만, 성 홍분 장애, 말더듬음, 조기기상, 고양된 기분, 다행감, 정동둔마, 환각, 환청, 환시, 경조증, 초기 불면증, 자발적 발화 결여, 성욕 감소, 나른함, 성욕 상실, 조증, 중도불면증, 극치감 감소, 공황발작, 공황장애, 공황반응, 편집증, 고집증, 읽기장애, 안절부절, 수면장애, 자살 관념, 자살시도, 눈물이 많아짐, 이상사고(thinking abnormal)
신경계 장애
미각상실, 운동불능, 후각상실, 언어상실, 행위상실증, 전조, 작열감, 소뇌증후군, 일주기율동수면장애, 어둔함, 복합부분발작, 경련, 의식상태저하, 기립성 어지러움, 침흘림, 감각이상, 쓰기장애, 운동이상, 언어장애, 근육긴장이상, 본태성 떨림, 의주감(formication), 대발작, 지각과민, 과다수면, 미각저하, 운동감소, 후각저하, 말초신경병증, 이상후각, 수면의 질 저하, 실신전조, 반복적 언어, 감각장애, 감각상실, 혼미, 실신, 자극에 대한 무반응

눈 장애 조절장애, 시각적 심도 지각 변화, 약시, 눈꺼풀연축, 일시적 시각상실, 한쪽 시각상실, 녹내장, 눈물흘림증가, 동공산대, 야맹증, 광시증, 노안, 섬광암점, 암점, 시력 감퇴 귀 및 미로 장애 난청, 감각신경 난청, 한쪽 난청, 귀 불편감, 청각장애 심 장애 서맥, 동 서맥, 두근거림 혈관 장애 홍조, 안면홍조, 기립성 저혈압, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon) 호흡기, 흉부 및 종격 장애 발성장애, 운동호흡곤란, 코막힘, 부비동 과다분비 위장관 장애 복부 불편감, 하복부 통증, 복부압통, 구취, 명치부 불편감, 위창자내공기참, 혀통증, 구강 감각저하, 구강 통증, 췌장염, 침 과다분비 피부 및 피하조직 장애 무한증(땀없음증), 알레르기성 피부염, 홍반, 반상 발진, 피부변색, 피부냄새이상, 얼굴부기, 두드러기, 국소적 두드러기 근골격 및 결합 조직 장애 옆구리 통증, 근육피로, 근육약화, 근골격 경직 신장 및 비뇨기계 장애 요관결석, 뇨결석, 혈뇨, 실금, 급박뇨, 신산통, 신장통증, 뇨실금 생식기계 및 유방 장애 성기능장애 일반적 장애 석회증, 안면부종, 이상느낌, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나태함 조사 혈중 중탄산나트륨 감소, 결정형 뇨의 존재, 일렬보행테스트 이상(tandem gait test abnormal), 백혈구수 감소

⑦ 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 2% 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상약물반응을 아래 표 10에 나타내었다.

<표 10> 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 2% 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애 호산구증가증, 백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증 면역계 장애

과민증 대사 및 영양 장애 고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가 정신장애 분노, 감정둔마, 울음, 주의산만, 어휘선택장애, 초기 불면증, 불면, 중도불면증, 기분 동요, 고집증, 수면 장애, 자살관념, 자살시도 신경계장애 일주기율동수면장애, 경련, 말더듬증, 미각이상, 대발작, 감각저하, 정신장애, 안구진탕, 이상후각, 수면의 질 저하, 정신운동 과다, 정신운동 기술 장애, 실신, 떨림 눈 장애 복시, 눈물흘림증가, 흐린 시야 귀 및 미로 장애 귀 통증 심 장애 두근거림, 동 서맥 혈관장애 기립성 저혈압 호흡기, 흉부 및 종격 장애 코막힘, 부비동 과다분비, 콧물 위장관 장애 복부 불편감, 복통, 입안 건조, 위창자내공기참, 위염, 위식도역류질환, 잇몸 출혈, 혀통증, 췌장염, 구강 감각이상, 위장 불편감 근골격 및 결합 조직 장애 관절통, 근골격 경직, 근육통 신장 및 비뇨기계 장애 실금, 급박뇨, 빈뇨증 일반적 장애 이상느낌, 고열, 권태감, 나태함

7) 시판 후 조사 및 기타

① 이 약의 시판 후 경험에서 처음으로 밝혀진 이상약물반응을 표 11에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔히 ≥ 1/10
흔히 ≥ 1/100 및 < 1/10
흔하지 않게 ≥ 1/1,000 및 < 1/100
드물게 ≥ 1/10,000 및 < 1/1,000
매우 드물게 < 1/10,000, 분리된 보고 포함

<표 11>자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물 반응

감염 및 기생충 침입	
매우 드물게	비인두염
혈액 및 림프계 장애	
매우 드물게	호중구감소증
면역계 장애	
매우 드물게	알레르기성 부종
정신장애	
매우 드물게	절망감
눈 장애	
매우 드물게	눈의 이상감각
매우 드물게	폐쇄각 녹내장
매우 드물게	결막부종
매우 드물게	눈 운동 장애
매우 드물게	눈꺼풀 부종
매우 드물게	황반병증
매우 드물게	근시
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
매우 드물게	기침
심 장애	
드물게	가슴불편감
피부 및 피하조직 장애	
매우 드물게	다형성 홍반
매우 드물게	눈주위 부종
매우 드물게	스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome)
매우 드물게	독성표피괴사용해
근골격 및 결합 조직 장애	
흔하지 않게	말초 부종
매우 드물게	관절 부기
매우 드물게	팔다리 불편감
신장 및 비뇨기계 장애	
매우 드물게	신세뇨관산증
일반적 장애 및 투여 부위 반응	
매우 드물게	전신적 부종
매우 드물게	인플루엔자 유사 질병
조사	
매우 드물게	체중증가
흔하지 않게	식은땀

② 국내에서 6년 동안 7,094명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같다. : 눈의 피로

③ 국내에서 이 약의 편두통에 대한 효능.효과 추가 후, 4년 동안 7,318명의 편두통 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 11.14%(815명/7,318명, 923건)로 보고되었다.

인과관계와 상관없이 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 전신: 무력증, 피로, 가슴불편감, 말초 부종, 부종, 흉통
(2) 신경계: 감각이상, 어지러움, 두통, 졸음, 지각이상, 기면, 진전, 현기, 진정, 언어장애, 이상긴장증
(3) 심혈관계: 심계항진
(4) 위장관계: 구역, 소화불량, 구토, 위장장애, 구갈, 변비, 복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 설사
(5) 정신계:기억장애, 경면, 집중력/주의력 장애, 불면, 인지장애, 우울증, 건망증, 기분변화, 불안, 신경과민
(6) 피부 및 부속기계: 발진
(7) 혈관 장애: 조홍, 홍조
(8) 근골격계: 근육통
(9) 눈 장애: 안구통, 시야 흐림
(10) 대사 및 영양: 체중감소, 식욕부진
(11) 생식기계: 월경이상
(12) 혈액 및 임파계: 혈소판 감소
(13) 기타: 수술(입원연장)

이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 약물이상반응으로는 가슴불편감, 말초부종이 각 1례씩 보고되었다.

④ 또한 편두통에 대한 재심사 기간 동안 별도의 임상시험 수행을 통해 보고된 예상치 못한 약물이상반응은 말초부종 1건(0.41%), 식은땀 1건(0.41%)씩이 보고되었다.

⑤ 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다.

- 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다.
- 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다.
- 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과

사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

나. 토피라메이트 서방캡슐에서 보고된 이상반응

1) 이 약의 치료적 확증임상시험 결과(이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법, 유지기 8주)

보조요법제로서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험(n=249)에서, 토피라메이트 서방캡슐을 복용한 환자 중 8.9%, 위약을 복용한 환자 중 4.0%가 약물과 관련이 있는 이상반응으로 인한 투여중지가 있었으며, 각 투여군에서 2% 이상에서 발생하고 수치상으로 위약대비 많이 나타난 이상반응은 아래 <표 12>와 같다.

<표12> 임상시험에서 위약 대비 2% 이상 증가한 약물의 투여와 관련이 있는 이상반응

신체기관/이상반응	위약(N=125)	토피라메이트 서방캡슐 200mg (N=124)
전신 질환		
피로	5	6
무기력	1	2
과민	1	2
신경계 질환		
졸림	2	12
어지럼증	6	7
저림	2	7
실어증	0	2
구음장애	1	2
기억장애	1	2
정신 질환		
정신운동지체	0	2
심혈관질환		
고혈압	1	3
대사 및 영양 장애		
체중 감소	0	7
식욕저하	2	4
식욕부진	1	2

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

2) 발작 혹은 간질 병력의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항전간제의 투약중단은 발작 발생 가능성 또는 발작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다. 임상시험에서, 성인 간질 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50-100mg씩 줄였고, 편두통 예방요법으로 이 약을 1일 100mg까지 투여받던 성인에서 1주일 단위로 일일용량을 25-50mg씩 감량하였다. 소아 대상 임상시험에서 이 약은 2-8 주에 걸쳐 점진적으로 투약 중단되었다. 이 약을 빠르게 투약 중단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 모니터링이 권장된다.

3) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 항전간제보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 이것은 또한 시각 장애 및/혹은

시야흐림을 유발할 수 있다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경험이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험이 될 수도 있다.

4) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요하다. 수분 공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있다. 운동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다(4.이상반응 항 참조).

5) 이 약 치료 중 기분 장애 및 우울증의 발생 빈도 증가가 관찰되었다.

6) 이중맹검 임상시험에서 자살관련 사례(자살관념, 자살시도, 및 자살)가 토피라메이트 투여환자에서는 0.5%의 빈도(투여환자 8652명 중 46명)로 나타났고, 위약 투여환자에서는 0.2%의 빈도(투여환자 4045명 중 8명)로 나타났다. 양극성 장애에 대한 이중맹검 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었다.

7) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사시 근시, 좁아진 전방, 안충혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 모양체상방 삼출(supracilliary effusion)로 인한 수정체와 홍체의 전방 이동 및 이차성 협우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 처치로는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.

어떤 병에 의한 안압상승이라도 치료받지 않으면 영구 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

8) 이 약을 투여받은 환자에게서 안압 상승과 독립적으로 시야결손이 보고되었다. 임상시험에서 이러한 반응의 대부분은 이 약 중단 후 가역적이었다. 만일 이 약 치료 중 어느 때라도 시각 문제가 발생한다면 약물 중단을 고려해야 한다.

9) 음이온 차의 변화 없는(non-anion gap) 고염소혈증성 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상범위 이하로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 이 약 치료와 관련이 있다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhydrase에 대한 이 약의 저해 효과로 인한 것이다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 투여 중 어떤 시기에도 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도(성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)이다. 드물게 10mmol/L 아래로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 중첩증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 산증의 위험을 증가 시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다.

소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장률을 감소시킬 수 있다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.

기존의 상태에 따라, 이 약 치료 중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발현되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.

10) 토피라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 땀분비 감소증이 보고되었다. 땀분비 감소증은 체온 상승을 동반하며 특히 높은 온도에 노출된 어린이에게서 보고되었다. 더운 날씨에 토피라메이트를 투여받는 소아 환자에 대하여는 땀분비 감소와 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

6. 상호작용

아래에서 “영향없음”은 15% 이하의 변화를 말한다.

1) 다른 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향

다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자 중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터해야 한다.

간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100-400mg/일을 추가하는 것은 라모트리진의 정상 상태의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용 중 혹은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈장 농도에도 변화가 없었다.

2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 미치는 영향

페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈장 농도를 감소시키므로 이 약 치료시에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용투여하거나 투여중단하는 경우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 한다. 발프론산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용 항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓(48%)
카르바마제핀	↔	↓(40%)
발프론산	↔	↔
라모트리진	↔	↔
페노바르비탈	↔	NS
프리미돈	↔	NS

↔ : 혈장농도에 영향 없음(15% 이하의 변화),

** : 혈장농도가 상승된 환자 있었음

↓ : 혈장농도 저하

NS : 연구되지 않음(Not Studied)

3) 기타 다른 약물과의 상호작용

① 디곡신 : 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈장농도곡선 아래 혈청 디곡신 면적(AUC)이 12% 감소되었다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만 디곡신 치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터에 세심한 주의를 해야 한다.

② 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용투여에 대해서는 평가 분석되지 않았다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제와는 병용투여하지 않도록 한다.

③ 경구용 피임제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에틴드론 1mg과 에치닐에스트라디올 35㎍을 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 약물 없이 이 약 50-200mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분에 대한 평균 노출(AUC)에 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에치닐에스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에틴드론에 대해서는 이 약(1일 50mg-800mg)은 유의한 영향을 주지 않았다. 에치닐에스트라디올에 대한 노출은 이 약 200-800mg 병용에서는 용

량 의존적으로 감소되었지만 50-200mg 병용시에는 유의한 용량의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가능성이 있음을 고려해야 한다. 에스트로겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 패턴의 어떤 변화도 의사에게 보고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.

④ 리튬 : 건강한 지원자에서 토피라메이트 200mg/day와 병용투여 중 리튬의 전신 노출이 감소(AUC 18%)하였다. 양극성 장애 환자에서 토피라메이트 200mg/day 투여 중 리튬의 약동학은 영향을 받지 않았다. 그러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가(AUC 26%)가 관찰되었다. 토피라메이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터 해야 한다.

⑤ 리스페리돈 : 건강한 지원자와 양극성 장애 환자를 대상으로 한 단회 및 반복 투여시 약물-약물 상호작용 연구에서 유사한 결과가 도출되었다. 토피라메이트를 100, 250, 400mg/day 로 용량을 증가하여 병용투여시 리스페리돈(투여범위 1-6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다(250, 400mg/day 에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소). 총 활성체(리스페리돈 + 9-히드록시리스페리돈)의 약동학은 경미하게 변하였고 9-히드록시리스페리돈에서는 변화가 없었다. 리스페리돈 총 활성체 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없었으므로, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것같지 않다.

⑥ 하이드로클로로치아지드(HCTZ) : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg 매 24시간마다)와 이 약(96mg 매 12시간마다)을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ을 추가하였을 때 토피라메이트의 Cmax가 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ을 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈장농도는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여 후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.

⑦ 메트폴민 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트폴민 단독 투여시와 메트폴민과 토피라메이트를 병용투여시의 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트폴민을 토피라메이트와 병용투여시 메트폴민의 Cmax와 평균 AUC0-12h가 각각 18%, 25% 상승되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트폴민의 tmax에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트폴민과 병용투여시 저하되는 것같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트폴민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트폴민을 투여중인 환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상적인 모니터링시 주의하도록 한다.

⑧ 피오글리타존 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 AUCt,ss가 15% 저하되었으며 Cmax,ss에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 활성 수산화-대사체의 Cmax,ss와 AUCt,ss는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-대사체의 Cmax,ss와 AUCt,ss는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터하는데 주의한다.

⑨ 글리부리드 : 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 약물-약물 상호작용 연구에서 글리부리드 단독(5mg/day) 및 토피라메이트와 병용(150mg/day)시의 정상상태 약동학을 평가하였다. 토피라메이트 투여중 글리부리드 AUC24가 25% 감소하였다. 또한, 활성 대사체 4-trans-히드록시글리부리드

(M1) 및 3-cis-히드록시글리부리드(M2)의 전신노출은 각각 13% 및 15%까지 저하되었다. 토피라메이트의 정상상태 약동학은 글리부리드의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 토피라메이트가 글리부리드 요법에 부가되거나 글리부리드가 토피라메이트 요법에 부가될 때, 환자의 당뇨병 상태를 적절히 조절하기 위해서 정기적인 모니터링을 해야 한다.

4) 기타 형태의 상호작용

① 신결석 경향을 나타내는 약물 : 이 약을 신결석 경향을 나타내는 다른 약물과 병용 투여할 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있다. 이 약과 이러한 약제의 병용 투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 한다.

② Carbonic anhydrase 억제제 : 이 약이 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorphenamide와 같은 carbonic anhydrase 억제제는 뇨중 구연산의 배설을 감소시켜 뇨의 pH를 높임으로써 결석 형성을 촉진시킨다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase 억제제의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야만 한다. 수분 섭취량을 늘리면 뇨의 배설량이 증가하면서 결석 형성과 관련있는 물질들의 농도를 낮출 수 있다. 따라서 새로운 결석 형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있다.

③ 발프로산 : 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있다. 대부분의 경우 두 약제 중 하나의 약제를 중단하면 증상과 증후는 완화되었다. 이러한 이상반응은 약동학적 상호작용으로 인한 것은 아니다. 토피라메이트 단독요법 혹은 다른 항전간제와의 병용요법과 고암모니아혈증의 연관성은 확립되지 않았다.

체온이 의도치 않게 35℃ 아래로 저하된 경우를 뜻하는 저체온증이 토피라메이트와 발프로산의 병용투여와 관련하여 보고되었고, 고암모니아혈증을 동반하거나 또는 동반하지 않았다. 이 이상반응은 토피라메이트 투여를 시작하거나 또는 토피라메이트의 일일 용량을 증가시킨 후 나타날 수 있다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 이는 기면, 착란, 혼수 그리고 심혈관계와 호흡기계와 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 다양한 임상적 이상징후로 나타날 수 있다. 임상적인 치료와 평가에 혈중 암모니아 수치 검사를 포함해야 한다.

④ 기타 약물 상호작용 연구 : 이 약과 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험들이 시행되었다. Cmax와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었다.

병용약물	병용약물의 농도[a]	토피라메이트 농도
아미트립틸린	↔ 노르트립틸린 대사체의 C_{max}와 AUC 20% 증가	NS
디하이드로에르고타민 (경구, 피하)	↔	↔
할로페리돌	↔ 환원 대사체의 AUC 31% 증가	NS
프로프라놀롤	↔ 4-OH 프로프라놀롤에 대한 C_{max} 17% 증가(토피라메이트 50mg 매 12시간)	C_{max} 9% 및 16%, AUC 9% 및 17% 증가 (각각 프로프라놀롤 40mg 및 80mg 매 12시간)
수마트립탄(경구, 피하)	↔	NS
피조티펜	↔	↔
딜티아젬	딜티아젬 AUC 25% 감소	AUC 20% 증가

	DEA 18% 감소 DEM* ↔	
벤라팍신	↔	↔
플루나리진	AUC 16% 증가 (토피라메이트 50mg 매 12시간)[b]	↔

a 단독 투여시와 비교시 변화된 %

↔ = 모약물(parent drug)의 Cmax와 AUC에 영향 없음(15% 이하 변화)

NS = 연구되지 않음(Not Studied)

* DEA = 데스아세칠딜티아젬, DEM = N-디메칠딜티아젬

b 플루나리진 단독 투여시 플루나리진 AUC가 14% 증가되었다. 정상상태 도달 기간 중의 노출 증가의 원인인 것으로 보인다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. 임부에 대한 이 약의 적절하고, 잘 관리된 연구는 없다. 이 약은 임부가 복용했을 때 태아 손상을 야기할 수 있다. 임신등록기구(Pregnancy registeries)의 자료분석결과, 자궁 내에서 토피라메이트에 노출됐던 유아들의 경우 선천성 기형(예, 구순열/구개열과 같은 두개안면결손, 요도밑열림증, 및 여러 신체기관과 관련된 기형)의 위험이 증가되었다. 이는 토피라메이트 단독요법 및 다제병용요법의 일부로서 토피라메이트를 사용한 것에서 보고되었다. 또한, 이러한 등록체계 및 기타 시험에서 얻은 데이터는 단독요법과 비교했을 때 병용요법에서 항간질약의 사용과 관련된 최기형 작용의 위험 증가를 나타낸다. 항간질약을 복용하지 않은 대조군과 비교하여 이 약 단독 요법의 등록 데이터에서 저체중출생(2500g 미만)의 높은 유병률이 나타났다. 임신등록기구의 자료분석 결과, 자궁 내 토피라메이트 단독요법에 노출된 영아에서 부당 경량아(SGA: 임신주수로 보정되고, 성별로 층화된 10번째 백분위수 미만의 출생체중으로 정의)의 빈도 증가가 보고되었다. 부당 경량아에 대한 장기적인 영향은 확인되지 않았다. 저 출생체중과 부당 경량아에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다. 임신할 가능성이 있는 여성을 치료 및 상담할 때는 위험성에 대비한 유익성을 숙고하여야 하고, 대체가능한 치료 방법을 고려해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 투여 중에 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려주어야 한다.

2) 토피라메이트는 랫트의 유즙으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유 중으로 이 약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 임상시험에서 이 약이 혈청 중탄산염 농도를 평균 4 mmol/L 저하시킴이 보고되었다.

2) 이중맹검시험에서 3.5mmol/L 미만의 혈청 칼륨 감소로 정의되는 저칼륨혈증이 위약 투여 피험자의 0.1%에서 보고된 것과 비교하여 토피라메이트 투여 피험자의 0.4%에서 보고되었다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다. : 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 협조운동이상, 혼미, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 경과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었다.

토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다(5. 일반적주의 항 참조).

토피라메이트의 보고된 최대 과량투여량은 96-110g이었고, 20-24시간 동안 혼수상태가 지속되다가 3-4일 후 완전히 회복되었다.

2) 치료

급성 과량복용시, 복용한지 얼마 지나지 않았다면 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 한다. 활성탄은 in vitro에서 토피라메이트를 흡착함이 관찰되었다. 적절한 보조 처치를 해야 한다. 혈액투석은 이 약을 체내에서 제거하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

3) 약/음식을 혼합하여 보관하지 말 것(캡슐제에 한함)

12. 기타

1) 21개월 동안 음식에 토피라메이트를 투여한(20, 75, 300mg/kg) 마우스에서 방광 종양의 증가가 관찰되었다.

2) 120mg/kg(mg/m2에 근거한 권장 임상용량의 약 3배)까지의 용량의 토피라메이트를 2년 동안 경구 투여한 랫트에서 발암성은 입증되지 않았다. 토피라메이트는 in vitro와 in vivo에서 변이원성이 없었다.

3) 100mg/kg(mg/m2에 근거한 권장 임상용량의 약 2.5배)까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 습기를 피하여 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 토피라메이트

* 주성분 제조원 : Cadila Healthcare Limited

- 주소 : Plot No.26 to 29 & 31, Dabhasa, Tal-Padra, City : Dabhasa-391 440, Dist : Vadodara, Gujarat state, India
- DMF 등록번호 : 20170803-170-I-513-18

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(시판 후 임상시험)** 관련 조항 및 해당 사유

* '의약품의 품목허가신고심사규정' 제7조(심사자료의 요건) 제6호, 제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) 제1항, 제58조(신속심사 등) 제1항

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약으로 지정된 경우 그 사유를 기재

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문 안건명 및 결과

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 경위 및 결과

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.05.18.				2016.05.16.
보완요청 일자		(1차)2016.07.15. (2차)2017.07.17.	(1차)2016.07.15. (2차)2017.07.17.	(1차)2016.07.29. (2차)2017.05.11.	(1차)2016.09.07. (2차)2017.06.08.
보완접수 일자		(1차)2017.01.10. (2차)2017.07.28.	(1차)2017.01.10. (2차)2017.07.28.	(1차)2017.04.28. (2차)2017.05.22.	(1차)2017.05.31. (2차)2017.06.19.
최종처리 일자	2017.08.08.				2017.08.07.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량, 새로운 제형[고형제(속방정)→고형제(서방정)]

제출자료 / 구분	자료번호																																						
	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)									
2.제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	△	△	○	△	△	○	x	○	○	
3.제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
5.제출범위	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : 신청 효능효과는 새로운 효능군에 속하지 않으므로 효력시험자료는 면제 가능함

○ 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 표장에 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 표장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 홍분성 글루탐산 방출 차단제(Voltage-gated Na+ 채널 차단제) 작용을 나타내는 성분을 기 허가된 속방정에서 1일 1회 투여하는 서방정으로 개발하여 허가신청함
- 서방정에 대한 흡수·배설에 대한 자료는 임상약리시험자료를 근거로 면제사유서 제출함
- 제출된 임상시험자료는 서방정 개발을 위한 식이영향, 단회, 반복 PK자료, 치료적 확증 임상시험자료(부분발작 부가요법)가 제출되었고, 자료요건을 확인할 수 있는 자료가 추가로 제출됨
  - 치료적 확증 임상시험자료는 부분발작의 부가요법에 대한 시험만 제출되었으나 PK/PD 상관관계에 대한 자료로 보완하여 신청 효능효과를 입증할 수 있는 자료가 제출됨
  - 편두통의 예방과 관련된 효능효과를 입증할 수 있는 자료는 제출되지 아니함
  - 제출된 자료에서 안전성 프로파일은 토파맥스와 다르지 않으며, 현재 장기 안전성시험이 진행 중이므로 최신의 안전성 자료 제출하여 보완하고 사용상의 주의사항은 국내 허가현황 고려하여 재설정함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 큐덱시서방캡슐 200, 100, 50, 25 mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항전간제 (113)
- 약리작용 기전 : 토피라메이트 성분의 항전간제 효과에 대한 중요 기전은 아직 밝혀지지 않았음. 그러나, 전임상시험에서 토피라메이트의 발작에 대한 유효성은 4 가지 기능이 밝혀졌음. 전기생리학적 및 생화학적 증거에서 토피라메이트는 농도에 따라 약리학적으로 전압-의존성 나트륨 채널을 차단하여 신경전달물질인 GABA(gamma-aminobutyric acid)의 일부 아형의 GABAA수용체에 대한 활성을 증가시키고, 글루탐산 수용체의 AMPA(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)/kainate 아형 수용체를 길항시키며, carbonic anhydrase 효소 특히 아이소자임 II 와 IV 를 불활화 시킴
- 적응증

- 단독요법으로서 2 세 이상의 소아 및 성인에서 부분발작의 치료 또는 1 차성 강직성/간대성 전신발작의 치료
- 보조요법으로서 2 세 이상의 소아 및 성인에서 부분발작의 치료 또는 1 차성 강직성/간대성 전신발작의 치료
- 보조요법으로서 2 세 이상의 소아 및 성인에서 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작의 치료

- 비록 2 세 이상 및 성인환자에서 발작에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있으나 초기 단독요법에 대한 토파맥스정의 “새로운 환자군”(2 세 이상, 10 세 이하)에 대한 시장독점권으로 인해 10 세 및 그 이상의 성인으로 제한함

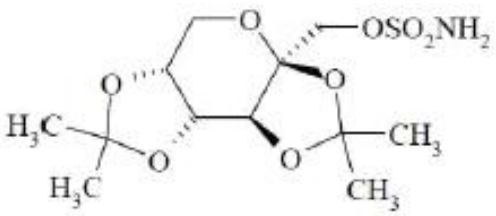
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 토피라메이트 : 별규

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 큐덱시서방캡슐
- 일반명 : 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-b-D-fructopyranose sulfamate
- 분자식 : $C_{12}H_{21}NO_8S$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목 : 토피라메이트(별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

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

3.2. 완제의약품의 안정성

<200mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE/PP)	기준 내 적합

<100mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE/PP)	기준 내 적합

<50mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE/PP)	기준 내 적합

<25mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE/PP)	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월 동안 적합하며 외국 허가사항 등의 근거자료에 따라 '습기를 피하여 보관'을 삽입하였음.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 기 허가 효능·효과 범위에서 신청하였으므로 면제가능

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 미제출, 새로운 첨가제가 없으며, 안정성시험에서 안정하였으므로 제출하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 품목허가규정 [별표1] 주8에 따라 흡수, 배설 시험은 제출되어야함

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

1. 간질
1) 단독요법 : 만 2세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료 또는 1차성 강직성/간대성 전신발작의 치료
2) 부가요법 : 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절되지 않는 만 2세 이상의 소아 및 성인에서의 다음 질환에 사용된다.
(1) 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작
(2) 1차성 강직성/간대성 전신발작
(2) 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작

2. 편두통의 예방

- 신청 용법·용량 :

1. 간질

1) 단독요법

(1) 만 10세 이상의 소아 및 성인

이 약의 권장용량으로서 400mg을 1일 1회 경구투여하되, 다음 표1에 따라 용량을 단계적으로 증량한다.

표1. 만 10세 이상의 소아 및 성인에서 단독요법 시 이 약의 1일 복용량

	이 약의 1일 복용량(mg)
1주	50
2주	100
3주	150
4주	200
5주	300
6주	400

(2) 만 2세 이상 만 10세 미만의 소아

체중에 따라 복용량을 결정한다. 용량 증량 단계에서, 초기용량으로 25mg을 1일 1회, 1회 1정을 저녁에 일주일간 경구투여한다. 내약성에 따라 2주째에서 50mg을 1일 1회 용법으로 증량할 수 있다. 매 주마다 내약성에 따라 25mg에서 50mg까지 증량할 수 있다. 최소 유지용량은 최소한 5주에서 7주 동안 유지되어야 한다. 내약성과 임상반응에 따라, 매 주 마다 1일 25mg에서 50mg 씩 증량하여 최대 유지용량까지 증량이 가능하다. 최대 유지용량은 다음 표2에 따른다.

표2. 만 2세 이상 만 10세 미만의 소아에서 단독요법 시 이 약의 1일 복용량

몸무게(kg)	1일 최소 유지용량(mg)	1일 최대 유지용량(mg)
11 까지	150	250
12~22	200	300
23~31	200	350
32~38	250	350
38 이상	250	400

2) 부가요법

(1) 17세 이상의 성인

이 약의 권장용량으로서 통상 1일 200-400mg을 1회 경구투여한다. 1차성 강직성/간대성 발작 환자에서, 이 약의 최대 권장용량은 1일 400mg이다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25~500mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 25~50mg씩 매 주 증량한다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 1,600mg 이상의 용량은 연구되지 않았다.

(2) 소아(만 2세~16세)

이 약의 권장용량은 약 5~9mg/kg이며, 1일 1회로 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(1일 1~3mg/kg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때Rkl 1~2주 간격으로 1일 1~3mg/kg씩 증량하여 1일 1회로 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다.

2. 편두통의 예방

성인 : 처음 1주일 동안은 저녁에 이 약 25mg으로 투여를 시작한다. 이후 1주 간격으로 25mg/일

씩 증량한다. 만약 환자가 이러한 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 1일 권장용량은 100mg으로 투여하도록 한다. 일부 환자에서는 1일 50mg 용량에서도 효과를 나타낼수 있다. 1일 200mg까지 투여할수 있으며, 용량 및 증량 속도는 임상반응에 따라 결정 하도록 한다.

3. 신장애 환자
3) 중등도 및 중증의 신장애 환자(CLcr 70 mL/min/1.73 m^2 이하)는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다.
4) 혈액투석환자: 혈액투석환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능 환자보다 4~6배 크므로, 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소율 및 투석환자의 신청소율 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다.

4. 간장애 환자
간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP를 준수하여 시험하였으며, 국외 허가당시 자료를 공증하여 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집: 3상 2편
  2상 7편
- 자료요건: 허가당시 자료, 공증된 TOC를 추가로 제출함

6.3. 생물약제학시험

[P08-003] 초기 개발을 위한 생체이용률 시험
[P08-008] 처방 확정을 위한 생체이용률 시험
[P09-003] 건강인 대상 반복투여 PK 동등성 평가 시험
[P09-002] 건강인 대상 단회투여, 음식물 영향에 따른 생체이용률 평가시험
[P255-102] 건강인 대상 단일용량 가교 및 스프링클 동등성 시험
[P255-103] 건강인 대상 반복투여 PK와 인지능력 평가 시험

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Bio-Pharmacology				
[P08-003] 초기 개발을 위한 생체이용률 시험(1상, 무작위배정, 단일기관, 단회투여, 공개, 서방캡슐 200mg 3캡슐과 100mg 속방제형의 비교를 위한 4원 교차시험)				
1상	-건강한 성인 24명(완료 20명) * 남성 17명, 여성 7명 * 평균연령: 27.9±8.35세	-공개, 무작위배정, 위약대조 시험 <시험군> A: 서방캡슐(신속 용출 제제) 200mg	-약동학	<약동학> - A, B, C의 약동학 패턴은 유사하였으나, C의 경우 AUC_{∞} 값이 D군(토피라메이트 속방)이 동등성 기준에 도달하지 못하였으며, 낮게 나타남 - 체내/체외 상관관계 결과(IVIVC) A, B 제제에서 개별 제제의 예측 에러(%, PE)가 ±15%미만, 총 PE가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		B: 서방캡슐(중간 용출 제제) 200mg C: 서방캡슐(느린 용출 제제) 200mg D: 토피라메이트 속방정 100mg 경구투여, 단회투여 * 휴약기: 3주 * 채혈: 336시간		±10% 미만이므로 유효한 상관관계(level A) 가짐
[P08-008] 건강인 대상 다른 체외 용해 프로파일을 가진 두 가지의 200mg 제제 단회 투여 후 12시간 마다 투여한 100mg 토피라메이트 속방형 제제 대비 상대적 생체이용률 평가하기 위한 무작위배정, 단일 기관, 개방형 임상시험(처방 확정을 위한 생체이용률 시험)				
1상	-건강한 남성 지원자 42명 * 평균 연령: 26.4±8.8세(완료 40명)	무작위배정, 공개, 단일기관, 3원 교차시험 <시험군> * 치료군1 - A군: 처방1, 용출양상 A, 200mg, QD - B군: 처방1, 용출양상 B, 200mg, QD - C군: 토파맥스 100mg, bid * 치료군2 - D군: 처방2, 용출양상 D, 200mg, QD - E군: 처방2. 용출양상 E, 200mg, QD - F군: 토파맥스 100mg, bid - G군: 처방2, 용출양상 D, 400mg(200mgx2), QD	-약동학 -안전성	<약동학> - 치료군1: 토파맥스의 Cmax는 두가지 서방형제제(A, B)의 Cmax보다 더 높고 반감기 유사 - 치료군2: 토파맥스의 Cmax는 두가지 서방형제제(D, E)의 Cmax보다 더 높고, 치료G의 AUC 및 Cmax값은 치료 D값의 두배보다 약간 더 높았음, 200mg, 400mg 간의 용량 비례성 시사, 반감기는 유사함 → 토파맥스와 PK 프로파일이 가장 유사한 A(USL255-200-MD제제)를 최종 선택함
[P09-002] 토파맥스에 대한 USL255 단회 투여의 약동학적 동등성 및 USL255 단회 투여 프로파일에 음식물 영향				
1상	-건강한 남성 및 여성 지원자 36명(1:1) * 평균연령 37.5세(20-62세)	1상, 무작위배정, 단일기관, 공개, 3x6 시험 <시험군> - USL2550MD 200mg, 공복, 1회 -USL2550MD 200mg, 식후(고지방식이), 1회 -토파맥스 100mg, 공복, 1일 2회	-약동학	<약동학> - 식이에 대한 영향이 없으며, 공복 시 USL255-MD와 토파맥스 간 총 노출에 유의미한 차이 없음
[P09-003] 토파맥스에 대한 USL의 정상상태의 약제학적 동등성				
1상	-건강한 성인 지원자 38명(36명 완료) * 연령 35.6세	-단일기관, 공개, 무작위배정, 2-way 교차시험	-약동학 -안전성	<약동학> - 정상상태에서 AUC0-24h, Cmax, Cmin이 USL255-MD 200mg QD와 토파맥스 100mg 1일2회 투여가 동등한 노출을 가짐 입증

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	(20-62세)	<시험군> -A군: USL255-MD 200mg, QD -B군: 토파맥스 100mg, BID *1기: 14일 *휴약기: 없음 *2기 투약 완료 후 감약기 거침		- 정상상태 도달시간 추산: Helmert Contrast Transformation 사용, ULS255-MD 200mg은 1일 1회 투여 후 5일에, 토파맥스는 100mg 1일 2회 투여 후 7일에 정상상태 도달 - 두 제제 전환 영향: 제제 전환 전일(14일), 전환 일(15일)의 약동학적 파라미터(AUC, Cmax, Cmin, Cavg의 90% CI가 0.8-1.25 사이로 동등, 차이 없음 - 정상상태 토피라메이트 농도에서 부분 AUC 분석(AUCp): 투여 간격(12시간), 중앙치 정상상태(0-6시간)에서는 동등, 0-2시간, 6-12시간은 동등 범위에서 벗어남.
[P255-102] 발매예정 제제(USL255-MK)에 대한 USL255-MD 단회 투여 약동학적 동등성시험				
1상	-건강한 남성 및 여성 지원자 36명(24명 완료) * 평균연령 41.3세(18-64세)	-공개, 무작위배정, 단회투여, 단일기관, 4-way 교차 시험 <시험군> -USL255-MD 200mg, 단회, 공복 -USL255-MK-C 200mg, 단회, 공복 -USL255-MK-D 200mg, 단회, 공복 -USL255-MK-D 200mg, 단회, 사과소스에 뿌려서 투여* * 용법 중 부드러운 음식 위에 약물을 뿌려먹는 것 확인	-약동학 -안전성	<약동학> - USL255-MD, USL255-MK-C 및 뿌려진 형태의 USL255-MK-D는 대조약인 USL255-MK-D와 동등
§ Bio-Pharmacology/ Clinical Pharmacology				
[P255-103] 건강한 성인 피험자의 인지상태 및 정상 상태 약동학적에 대한 USL255와 속방형 토피라메이트 효과의 교차시험				
1상	-건강한 성인 지원자 48명(40명 완료)(1:1) * 평균 연령 36.0세(19-55세)	-이중맹검, 무작위배정, 2-way 교차 시험 <시험군> -A군: USL255-MJ, 저녁 1회 투여 *위약3일투여→50mg/일, 7일 투여→100mg/일, 매7일 증량, 400mg/일까지→200mg/일, 3일→100mg/일, 3일→투여 중단 -B군: 토파맥스, 1일2회투여 *위약3일투여→25mg/일, 7일 투여→50mg/일, 매7일 증량, 200mg/일까지→100mg/일, 3일→50mg/일, 3일→투여	-약동학 -안전성	<약동학> - 정상 상태의 평균 AUC0-24h, Cmax aqlc Cmin 값은 시험약과 토파맥스 투여 용량이 200-400mg 증가함에 따라 증가, 값은 각 투여량 수준에서 비슷함. 시험약과 대조약은 AUC0-24h, Cmax, Cmin, Fluctuation Index에서 모두 동등함 - 절식 상태에서 시험약 투여에 따른 중간 값 tmax는 각 400mg, 200mg에서 7, 9시간, 토파맥스의 두 번째 투여에 따른 값은 1.0시간, 비절식 상태의 300mg 투여 용량 수준에서 시험약에 따른 중간 값 tmax는 금식 상태에서 시험약 200mg 투여 시의 중간 값 tmax와 동등한 9시간 - 시험약의 정상상태 도달 기간은 3 또는 4일, 토파맥스는 4 또는, 5 또는 6일로 시험약이 더 먼저 도달 - 음식물이 토피라메이트의 정상 상태 약동학적 변수에 영향을 미치지 않음 - Cmin의 용량비례성은 50mg을 제외하고, 100~400mg에서 있음 - 정상상태에서 용량이 200~400mg으로 증가함에 따라 Cmax, AUC0-24h 은 비례적으로 증가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		중단 * 휴약기 21일 * 절식 30, 31, 44, 45일, 비절식 37, 38일		

6.4. 임상약리시험

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
[P09-001] USL255 25, 50, 100, 200, 400mg의 단회 투여 후 토피라메이트의 용량 비례성 시험				
1상	-건강한 성인 남성 및 여성 피험자 30명(25명 완료) *평균연령 32.2세(18-60세)	-다기관, 공개, 무작위배정, 5원 교차 시험 <시험군> -USL255-25-MD 25mg 1정 -USL255-50-MD 50mg 1정 -USL255-100-MD 100mg 1정 -USL255-200-MD 200mg 1정 -USL255-200-MD 200mgx2정 * 휴약기간: 3주	-약동학	<약동학> -Cmax는 25mg이 0.203ug/mL~400mg이 5.79ug/mL -AUC∞는 25mg이 20.4ug·h/mL~400mg이 343ug·h/mL -tmax 중앙값 16~23시간, 반감기 71.1~94.6hr -총노출(AUCt 및 AUC∞)는 전체 용량 범위인 25~400mg에서 용량 비례적, 최고 노출(Cmax)는 16배 용량 범위에서 용량 비례적이지 않음. 100~400mg은 용량비례성 있음 * 적혈구 세포에 존재하는 탄산무수화효소에 결합하는 토피라메이트의 포화 가능한 높은 친화도로 인해 낮은 용량에서는 용량비례성이 없음 -선형성: 약동학 매개변수의 자연로그와 25~400mg 용량의 자연로그 간 관계의 선형성 성립함
[P09-011] USL255 600, 800, 1000, 1200mg 및 1400mg의 단회 투여 후 토피라메이트의 용량 비례성 시험				
1상	-건강한 성인 60명 * 평균연령: 25.7세(18~34세)	무작위배정, 위약 대조군, 이중 맹검, 단일기관 연구 (시험약:위약=4:1) - 시험약: USL255-200-MD 또는 위약 -코호트1: 3x200mg(600mg) -코호트2: 4x200mg(800mg) -코호트3: 5x200mg(1000mg) -코호트4: 6x200mg(1200mg) -코호트5: 7x200mg(1400mg) -코호트6:	<약동학>	<약동학> -평균 최소 노출(Cmax)은 600mg이 8.34ug/mL, 1400mg에서 19.7ug/mL로 증가, -AUC∞는 600mg이 465ug·h/mL, 1400mg에서 1120ug·h/mL -tmax 중앙값 17.8-20.03시간, 반감기 56.0-80.3시간 -용량비례성은 파워 모델비 및 90% CI에서 600~1400mg 간 용량 비례적, 선형성 있음(선평의 이탈 감지할 수 없음)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		8x200mg(1600mg) * 코호트6은 용량제한 이상반응에 따른 정지 기준(1400mg)으로 인해 1600mg 투여하지 않음		

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
[P09-004] 재발성 부분 발작 환자에서 USL255 추가 요법의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 위약 대조, 평행군 비교, 제3상 연구(핵심임상)				
3상	-2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 재발성 부분 발작 성인 피험자 (18-75세) 270명 (249명 등록) * 확진기준: 1981년 세계간질퇴치연맹(ILAE) 정의를 12개월을 초과하여 나타내는 경우 * 최소 1~3개의 다른 항간질약물을 6개월이상 치료, 최소 4주 동안 안정적 용량 유지한 경우 * 영국 등 16개국, 6개 기관	- 다국가, 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 2개군, 평행시험 <시험군> -USL255 -위약 -USL255 또는 위약을 50QD로 투여, 3주 동안 맹검방식으로 50~200mg/주로 증량(주별 50mg씩 증량) -유지용량 200mg/일 -투여기간 12주(3주 증량기, 8주간 유지기) * 50mg, 200mg 제제 사용됨 (USL255-50-MJ, USL255-200-MJ) * 공개연장시험에 참여하지 않는 피험자는 유지단계 이후 3주간 감량	-유효성(적정기 및 유지기간 동안 기저치 대비 주간 부분 발작 감소율) -안전성	<유효성> -일차평가변수: ·시험약 39.50%, 위약 21.65%(Wilcoxon 순위합 검정 P<0.001) ·위의 값이 통계적으로 유의하게 크지 않아 공변량분석을 지지분석으로 수행(지리학적 위치 및 촉상태 1주당 부분 발작 발생 빈도를 공변량으로 적용): 최소제곱평균으로 나타낸 값 - 시험약 32.91%, 위약 11.51%(p=0.003) -주요 이차평가변수:(적정기 및 유지기 동안 기저치 대비 반응자 비율(50% 이상 감소한 자) ·지리적 위치(p=0.019), 성별(p=0.012), 연령 분류(p=0.012), 인종(p=0.011)으로 보정한 Cochran-Mantel-Haenzel 검정으로 확인 시 시험약 37.9%, 위약 23.2%)통계적으로 유의하게 높음. 사후 Fisher 검정으로확인 시 통계적 유의성 나타남(p=0.013) <안전성> - USL255집단에서 위약군 대비 더 높은 발생률로 가장 빈번하게 발생한 TEAEs는 졸림(12.1% vs 2.4%), 현기증(7.3% vs 5.6%), 감각 이상(6.5% vs 2.4%), 체중 감소(6.5% vs 0%), 피로감(5.6% vs 4.8%), 식욕 감소(4.0% vs 1.6%), 식욕 부진(2.4% vs 0.8%), 실어증(2.4% vs 0%)이었음. CNS 관련 이상반응이 예상되었고 토피라메이트와 관련된 것으로 알려져 있음. 하지만 본 연구에서 평가된 서방형 제제는 연구에 사용된 용량 수준에서 Topamax®보다 낮은 신경인지 관련 이상반응(예를 들어 졸림, 현기증, 감각 이상, 집중력 장애, 기억력 손상, 인지장애, 우울증, 정신운동 완서증, 비정상적인 사고) 발생률을 나타냈음. - 위약군(4.0%)보다 더 많은 수의 USL255 집단 피험자(8.9%)가 TEAEs로 연구를 중단했으나, 이러한 중단율은 Topamax® 200~400mg/day을 추가요법으로 성인에게 투여했던 비교 임상 시험에서 이상반응으로 연구를 중단한 피험자 비율 11%와 비교된다. 이상

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				반응으로 인한 USL255 투여 중단율은 다른 AED에서 관찰된 이상반응으로 인한 투여 중단율 범위 이내임. - 토피라메이트(Topamax®)에서 보고된 것과 유사하게, USL 집단 역시 혈청 중탄산염에 의해 감소되고 알칼라인 포스파타아제, BUN, 크레아티닌, 혈청 염화물에 의해 중등도 증가를 나타내는 것이 관찰되었음. - TEAE에서 체중 감소, 식욕 부진, 식욕 감소가 보고된 것과 일관되게 위약 대비 USL 집단의 평균 체중 감소가 나타남. 이는 Topamax®의 알려진 작용임. 신체 검사 및 활력 징후 상 확실하게 관찰된 다른 군간 차이는 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 서방정 개발을 위한 식이영향, 단회, 반복 PK자료, 치료적 확증 임상시험자료(부분발작 부가요법)가 제출됨.

- PK 자료에서는 Cmax가 동등성 범위에 도달하지 못하였으나, Cmin이 도달되었으므로 최소한의 유효 농도 범위에 도달하였음을 설명함. 신청 품목과 임상시험에 사용된 의약품이 상이하여 이에 대한 생물학적 동등성시험자료가 제출되었음
- 치료적 확증 임상시험자료는 부분발작의 부가요법에 대한 시험만 제출되었으며, 유지기간은 8주로 임상시험가이드라인에서의 권고 기간에 부합하지 못함. 또한, 사용된 제제가 신청품목과 상이하여 이에 대한 동등성시험자료가 제출되어야 함.
- 50mg, 200mg은 임상시험자료에서 사용되었으며, 100,mg은 50~1400mg까지의 용량비례 및 선형성 자료로 갈음 가능하나, 용량 반응 및 선형성이 없는 25mg의 근거자료는 없음
- 단독요법과 보조요법간의 상관성에 대한 자료는 동 품목이 아닌 토파맥스의 미국 허가 시 공개된 제출자료로 기술하였음
- 국내 허가된 토파맥스는 전신 강직성/간대성 발작의 단독요법의 효능효과는 없으며, 전체적으로 허용 연령 및 소아 용량이 상이함
- 편두통의 예방과 관련된 효능효과를 입증할 수 있는 자료는 제출되지 아니함
- 제출된 자료에서 안전성 프로파일은 토파맥스와 다르지 않으며, 현재 장기 안전성시험이 진행 중이므로 최신의 안전성 자료 제출 및 이를 통한 사용상의 주의사항 재설정 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료