

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.08.13.	접수번호	20150140423, 20150140510
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국유씨비제약(주)		
제품명	케프라엑스알서방정 500, 750밀리그램(레비티라세탐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	레비티라세탐 DMF 등록번호: 20120330-183-I-20-03, 20160610-183-I-492-27		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1정(약 721 또는 1081.5 밀리그램) 중		
신청 사항	효능효과	<p>1. 단독요법 처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작의 치료(16세 이상)</p> <p>2. 부가요법 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)</p> <p>레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.</p>	
	용법용량	<p>이 약은 서방정으로서 충분한 액체와 함께 한번에 삼켜서 경구 투여한다. 1일 용량은 1일 1회 음식물과 상관없이 복용한다.</p> <p>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.</p> <p>단독요법 성인 및 16세 이상의 청소년 초회량은 1일 1회 500mg으로 시작하여, 2주 후 1일 1회 1,000mg으로 증량 투여하도록 한다. 임상적 반응에 따라, 2주마다 1일 1000mg씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3,000mg이다.</p>	

부가요법

1. 부분발작

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg 이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 1회 1,000mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1회 1,000mg씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000mg이다.

2. 신장애 환자

레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(CLCr, mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

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

이후, CLCr은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다.

$$CL_{Cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{CL_{Cr} \text{ (mL/min)} \times 1.73}{\text{체표면적(BSA, m}^2\text{)}}$$

신장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량	용 법
정상	> 80	1,000-3,000mg	1일 1회(24시간간격)
경증	50-80	1,000-2,000mg	1일 1회(24시간간격)
중등증	30-50	500-1,500mg	1일 1회(24시간간격)
중증	< 30	500-1,000mg	1일 1회(24시간간격)

3. 간장애 환자

경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 것이 좋다.

		4. 노인(65세 이상) 신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.09.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국 XR 500mg 2008년 허가, XR 750mg 2009년 허가	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	임숙, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 구민지, 김미조, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 황혜령, 김명호

* 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

부가요법

기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)

○ 용법·용량

이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다.
이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
1일 용량은 1일 1회 복용한다.

부가요법

1. 부분발작

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg 이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 1회 1,000mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1회 1,000mg 씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000mg이다.

2. 신장애 환자

레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장 기능에 따라 개별적으로 투여한다.

성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다.

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

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

이후, CLcr은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다.

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{CLCr(\text{mL/min}) \times 1.73}{\text{체표면적(BSA, m}^2\text{)}}$$

신장장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량	용 법
정상	> 80	1,000-3,000mg	1일 1회 (24시간 간격)
경증	50-80	1,000-2,000mg	1일 1회 (24시간 간격)
중등증	30-50	500-1,500mg	1일 1회 (24시간 간격)
중증	< 30	500-1,000mg	1일 1회 (24시간 간격)

3. 간장애 환자

경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 것이 좋다.

4. 고령자(65세 이상)

신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링 되어야 한다. 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항간질약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 신경정신과적 이상반응

부분발작

성인 - 경구용 레비티라세탐은 1) 졸음, 피로, 2) 협조운동장애, 3) 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킬 수 있다. 졸음, 무력증, 협조운동장애는 레비티라세탐 일반정 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였다.

소아 - 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자에 있어, 졸음, 피로, 행동이상이 나타났다.

3) 투약 중단

이 약을 포함한 간질치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에서 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및 /또는 자살 상상의 증상이 있는 경우 처방의에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다.

2) 신장에 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있다. 중증의 간장애 환자에서는 용량선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용법·용량 참조).

4. 이상반응

1) 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 비교 시 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 레비티라세탐과 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.

2) 신경정신과적 이상반응

레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세

탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.

(1) 부분발작

- 성인

졸음, 피로:

· 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 8%, 위약을 투여환자는 3%에서 졸음이 보고되었다. 이상반응으로 인해 약물 투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.

· 위약대조 시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3000mg/day까지 용량반응은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 레비티라세탐 일반정 4,000mg/day을 투여 받은 환자의 45%가 졸음을 나타내었으며, 0.3%가 졸음으로 심각한 이상반응을 나타내었다. 졸음 때문에 약물투여를 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였다(위약군 각각 0.7%, 0.9%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절불가능한 부분발작 발현 간질환자를 대상으로 레비티라세탐 일반정을 투여한 비대조 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국의 비대조 임상시험(n=1541)에서 보고된 발현률(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 일반정 투여군의 14.7%, 위약군의 9.1%에서 무력증이 보고되었으며, 각각 0.8%, 0.5%가 무력증으로 시험을 중단했으며, 용량을 감소한 환자는 각각 0.5%와 0.2%였다.

협조운동장애:

· 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자에서 협조운동장애는 나타나지 않았다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.

· 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동실조 등의 협조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중지했다(위약군 0%). 레비티라세탐 일반정 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투

여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다. 이러한 증상은 치료 시작 후 첫 4주간 가장 빈번하게 발생하였다.

- 환자의 협조운동장애 여부를 모니터링하여야 하며, 이 약이 미치는 영향에 대한 충분한 경험이 쌓일 때까지 적절히 알려야 한다. 또한 운전이나 기계조작에 대해 부정적인 영향을 판단하기 위해 이 약에 대한 충분한 경험이 있을 때까지 운전이나 기계조작은 하지 않도록 권고한다.

행동이상:

- 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 7%에서 비정신병성 증상(과민성, 공격)이 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 환자의 7%가 과민성을 나타내었으며, 1%에서 공격이 보고되었다. 이러한 이상반응으로 인해 약물투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.

- 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 일반정 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했고, 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련한 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1-2주 내에 사라졌다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1-5개월 후에 발생했고, 약물 투여를 유지하는 동안 2-7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다.

레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/2이상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자들 중 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 약물을 중단하거나 용량을 감소하지 않았다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생하였다.

- 소아

졸음, 피로:

- 소아를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아 환

자는 22.8%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여 환자 3.1%에서 졸음으로 인해 용량이 감소되었다.

무력증:

· 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자 8.9%에서, 위약투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.

행동이상:

· 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 운동과다증, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했다.

	레비티라세탐 일반정 투여군	위약 투여군
적개심	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3.0%	1.0%

정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 총 3.0%, 위약투여환자 4.1%가 치료를 중단했다. 레비티라세탐 일반정 투여환자 10.9%, 위약투여환자 6.2%가 중단 또는 용량감소와 관련된 행동 증상을 경험했다.

3) 심각한 피부반응

레비티라세탐을 투여 받은 소아와 성인에서 스티븐스-존슨 증후군(Stevens- Johnson syndromr, SJS)과 중독성 표피 괴사증(toxic epidermal necrolysis, TEN)을 포함한 심각한 피부반응이 보고되었다. 발현 기간은 평균 14-17일이었으나, 발생례는 약물 투여 시작 이후 적어도 4개월 후에 보고되었다. 또한 레비티라세탐의 재투여로 인한 심각한 피부반응의 재발도 보고되었다. 발진과 레비티라세탐의 투여 간의 명확한 상관관계가 없음이 확인되지 않는 이상, 발진이 처음 확인되는 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. 만약 SJS 또는 TEN으로 의심되는 증상이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 다른 약물로의 변경을 고려해야 한다.

4) 임상시험에서 보고된 이상반응

(1) 레비티라세탐 서방정의 이상반응

부분발작 환자를 대상으로 레비티라세탐 서방정의 위약대조 임상시험을 실시하였다. 레비티라세탐 서방정과 다른 항간질약 병용투여 시 위약군에 비해 가장 빈번하게 보고된 이상반

응은 신경과민 및 졸음이었다.

레비티라세탐 서방정 임상시험에서 보고된 이상반응

	이상반응	레비티라세탐 서방정 %(N=77)	위약 %(N=77)
위장관 장애	구역	5	3
감염	인플루엔자	8	4
	비인두염	7	5
신경계 장애	졸음	8	3
	어지러움	5	3
정신계 장애	과민성	7	0

레비티라세탐 서방정의 대조 임상시험에서 이상반응으로 인해 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자 중 총 5%, 위약투여환자 3%가 치료를 중단했다. 레비티라세탐 서방정 투여군에서 위약 투여군에 비해 빈번히 발생하였고 치료 중단을 야기한 이상반응은 무기력, 간질, 구강 궤양, 발진 및 호흡부전이었다. 각각의 이상반응은 레비티라세탐 서방정의 투여 중단을 야기하였다.

레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.

(2) 레비티라세탐 일반정의 이상반응

레비티라세탐 일반정은 3,000명 이상의 피험자 및 환자에 투여되었다. 1,023명의 간질환자가 대조 임상연구에 참여하였다.

- 경구제로 성인 부분발작환자를 대상으로 실시된 임상시험으로부터 얻은 통합 안전성 자료에 의하면, 레비티라세탐 일반정을 투여한 46.4%(위약군 42.2%)에서 이상반응을 경험하였다. 중대한 이상반응은 레비티라세탐 일반정을 투여한 2.4%(위약군 2.0%)에서 나타났으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음, 무력증 및 어지러움이었다. 통합 안전성 분석에서, 명백한 용량-반응관계는 없었다. 그러나 이상반응과 관련된 중추신경계의 발현 및 중증도는 시간이 지남에 따라 감소하였다.

- 레비티라세탐 일반정의 단독요법 시 환자의 49.8%가 적어도 한가지의 약물과 관련된 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로와 졸음이었다.

- 부분발작을 가진 소아(4~16세)에서 실시된 임상자료에 의하면, 레비티라세탐 일반정을 투여한 55.4%의 환자에서 이상반응을 경험하였다(위약군 40.2%). 이중 중대한 이상반응은

0.0%였다(위약군 1.0%). 소아 모집단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 적개심, 신경과민, 감성적 불안정성, 초조, 식욕부진, 무기력, 두통이었다. 성인보다 소아에서 더욱 빈번하게 발생한 행동이상 및 정신병적 이상반응을 제외하고 소아 환자에서의 안전성 결과는 성인에서의 안전성 결과와 일치하였다(38.6% vs 18.6%). 그러나, 상대적 위험은 성인과 비교할 때 유사하였다.

- 부분발작을 가진 소아(1개월~4세)에서 실시된 임상자료에 따르면 레비티라세탐 일반정을 투여한 환자의 21.7%, 위약을 투여한 환자 7.1%에서 이상반응을 경험하였다. 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 장기추적시험(N01148) 동안 1개월-4세 소아에서 가장 빈번한 이상반응은 신경과민(7.9%), 경련(7.2%), 졸음 (6.6%), 정신운동 과활성(3.3%), 수면 장애 (3.3%), 공격성(3.3%)이었다. 1개월-4세의 소아 환자에서의 안전성 결과는 4-16세 소아에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

- 성인과 소아에서 실시된 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 아래와 같다(매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), 매우드물게($< 1/10,000$, 개별보고 포함)).

레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응

발현부위	빈도	이상반응
전신 및 투여부위 상태	매우 흔하게	무력증, 피로
신경계 장애	매우 흔하게	졸음
	흔하게	기억상실, 조화운동불능/운동실조, 경련, 어지러움, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기억 손상
정신계 장애	흔하게	초조, 우울, 감성적 불안정성/기분의 요동, 적개심/공격성, 불면, 신경과민/과민성, 인격 장애, 비정상적 사고
위장관 장애	흔하게	복통, 설사, 소화불량, 구역, 구토
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕부진, 체중 증가, 토피라메이트와 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음
귀 및 미로 장애	흔하게	현훈(어지러움)
시각장애	흔하게	복시, 흐린 시력
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	근육통
상해, 중독, 및 시술후 합병증	흔하게	상해
감염	흔하게	감염, 비인두염
호흡기계 장애	흔하게	기침
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진, 습진, 가려움증
혈액 및 림프계 장애	흔하게	혈소판감소증

5) 국외 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

레비티라세탐 일반정의 시판 후 조사에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었다. 위의 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 추가로 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발현부위	이상반응
신경계 장애	무도무정위운동증, 운동이상증, 감각이상, 기면
정신계 장애	자살, 자살기도, 자살관념, 정신증 장애, 이상행동, 환각, 착란상태, 공황발작, 불안, 분노
위장관 장애	췌장염
간담도계 장애	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양장애	체중 감소, 저나트륨혈증(Hyponatremia)
피부 및 피하조직 장애	독성표피괴사 용해(TEN), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 다형홍반, 탈모(몇몇 경우, 이 약 중단 후 회복됨)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화
혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증(몇몇 경우에서 골수 억제를 동반함이 확인됨), 무과립구증, 백혈구감소증, 호중구감소증
면역기계 장애	호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

6) 레비티라세탐 일반정 및 액제의 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,896명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.76%(380명/4896명, 438건)이었고, 주된 유해사례는 졸음 2.23%(109명/4896명, 110건), 경련 1.21%(59명/4896명, 59건), 어지러움 1.04%(51명/4896명, 52건), 두통 0.59%(29명/4896명, 30건)이었다. 발현된 유해사례의 대부분이 경증 및 중등증이였다.

- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 7.25%(355명/4896명, 406건)이었으며, 주된 약물유해반응은 졸음 2.23%(109명/4896명, 110건), 경련 1.06%(52명/4896명, 52건), 어지러움 0.98%(48명/4896명, 49건), 두통과 과민성이 각각 0.49%(24명/4896명, 25건)이었다.

- 중대한 유해사례에는 자살기도와 패혈증이 각각 1건씩 보고되었으며, 그 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례로는 자살기도가 1건 보고되었다.

- 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.39%(19명/4896명, 20건)로 변비, 두근거림, 실어증, 운동장애, 충동행동, 정신운동지연, 부종, 입술염, 복부팽만, 위장관계 장애, 침과다분비, 두드러기, 패혈증, 근골격계 경직, 목통증, 빈뇨증, 호흡곤란이 보고되었다.

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) 현재까지 나와 있는 임상자료에 의하면, 소아에 대해 성장 및 사춘기에 대한 영향은 없었다. 그러나, 장기 투여 시, 학습능력, 지능, 성장, 내분비기능, 사춘기, 가임 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.

6. 상호작용

대사적 상호작용에 대한 생체의 자료에서 레비티라세탐은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 레비티라세탐과 주대사체는 CYP450 isoform, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 레비티라세탐은 생체 외 발프론산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 레비티라세탐은 혈장단백질에 결합하지 않고 폭넓게 순환하므로 (단백결합률 <10%), 단백질결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.

1) 다른 간질치료제 : 레비티라세탐 일반정과 기존의 간질치료제 (페니토인, 카바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈)와의 상호작용은 위약대조임상시험에서 레비티라세탐 일반정과 이들 간질치료제의 혈중농도를 측정된 결과, 레비티라세탐 일반정은 기존 간질치료제의 혈장농도에 영향을 미치지 않았고, 간질치료제도 레비티라세탐 일반정의 약동학에 영향을 주지 않았다.

2) 경구용 피임약: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 500mg)은 경구용 피임약(0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐)의 약동학, 황체형성호르몬의 약동학, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효력도 유지시켰다. 경구용 피임약의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

3) 디곡신: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1000mg)은 1일 0.25mg의 디곡신의 약동학 및 약력학(ECG)에 영향을 미치지 않았으며, 디곡신의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

4) 와파린: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1000mg)은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

5) 프로베네시드: 신세뇨관 분비 억제제인 프로베네시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때

레비티라세탐 일반정의 약동학을 변화시키지 않았다. 대사체인 ucb L057의 C_{ss}max는 프로베네시드 존재 시 약 2배가 되었고, 뇨에서 미변화체로 배출된 약물의 비율은 같았다. ucb L057의 신클리어런스는 60% 감소하였는데 ucb L057의 경쟁적인 세노관 분비억제와 관련 있는 것 같다. 프로베네시드에 대한 레비티라세탐의 영향은 연구되지 않았다.

6) 소아에 대한 약동학적 연구

성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 레비티라세탐 일반정을 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유의하게 약물상호작용에 대한 명백한 증거는 없었다. 4~17세의 간질을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향적으로 평가한 결과, 레비티라세탐 일반정을 부가요법으로 투여 시, 병용 투여된 카바마제핀과 발프로산에 대한 항정상태의 혈청농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나 자료에 의하면, 효소를 유도하는 간질치료제는 소아에서 레비티라세탐의 클리어런스를 22%가량 증가시키는 것으로 나타났다. 용량 적정은 필요하지 않다.

7) 기타

레비티라세탐의 흡수에 대한 제산제의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수 정도에 영향을 받지 않으나, 흡수율은 약간 감소한다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

레비티라세탐 서방정으로 임부에서 수행한 적절한 임상시험은 없다.

여러 전향적 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 임신 첫 3개월 동안 레비티라세탐 일반정을 단독요법으로 투여한 1,000명 이상의 여성에 대한 결과가 제시되었다. 전반적으로 이 자료는 중대한 선천성 기형에 대한 위험성에 대한 실제적인 증가를 제시하지는 않았으나, 초기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 여러 간질치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려해야 한다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.

다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타난다(임신 전 농도의 60%).

한편, 복용중인 간질치료제를 중단하는 경우, 질환의 악화를 유발할 수 있으며, 이로 인해 임부 및 태아에게 해를 끼칠 수 있다.

2) 수유부

레비티라세탐은 모유를 통해 배설되며 수유 중에 유아의 중대한 이상반응에 대한 잠재성 때문에 모유 수유는 권장되지 않는다. 따라서 수유부에 있어 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 지, 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 12세 미만의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

레비티라세탐 일반정 임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이들 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 레비티라세탐 일반정의 효과는 충분히 평가되지 않았다.

레비티라세탐 일반정을 16명의 고령자(61-88세)에 10일 동안 1일 2회 단회 및 반복 경구투여했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았다.

레비티라세탐은 신장을 통해 배출되는 것으로 알려졌고, 이 약에 대한 이상반응의 위험은 신장애 환자에서 더 높을 수 있다. 고령자는 신기능이 감소되었기 때문에 신중하게 용량을 선택해야 한다.

10. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향

운전이나 기계조작능력에 미치는 영향에 대한 임상 시험은 실시되지 않았다. 개개인의 민감도가 차이가 있을 수 있으므로, 어떤 환자의 경우 졸음이나 다른 중추신경관련 증상을 경험할 수도 있는데, 특히 이 약물의 치료 초기 또는 약물 용량을 증량할 경우 나타날 수 있다. 그러므로 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 가급적, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.

11. 과량투여시의 증상과 처치

1) 인체에 대한 과량 투여 시 징후, 증상 및 실험실적 결과: 레비티라세탐 과다복용에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호흡저하와 혼수가 관찰되었다.

2) 과량투여에 대한 처치: 급성 과량 투여 후 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 레비티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여의 처치는 대증적이고 혈액투석을 포함하는 것이 좋다. 투석기 추출 효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 대사산물에 대해 74%이다.

12. 기타

1) 동물시험에서, 레비티라세탐은 인체 치료용량과 유사하거나 그 이상의 용량에서 독성이 발생했다. 임신과 수유중인 암컷 랫트에 대한 투여는 350mg/kg/day 이상에서 경미한 태아골격이상과 출생 전·후에서 신생아의 성장이 지체되었고, 1800mg/kg/day에서는 신생아 사망률이 증가하였고, 신생아의 행동이상이 관찰되었으나 모자독성은 없었다. 기관 발생기간 동안 임신 토끼에 대한 약물 투여는 600mg/kg/day 이상에서 배태자 사망률 및 경미한 태아골격이상의 발현률이 증가되었고, 1800mg/kg/day에서는 태아 체중을 감소시켰고 태아기형 발현률을 증가시켰다. 200mg/kg/day은 발육에 영향을 주지 않았다. 모자독성은 1800mg/kg/day 용량에서 관찰되었다. 기관발생 기간 동안 임신한 랫트에 약물을 투여했을 때, 3600mg/kg/day에서 태아체중이 감소했고, 태아 골격 변이의 발현은 증가했다. 발육에 영향을 주지 않는 용량은 1200mg/kg/day였다. 본 실험에서 모자독성에 대한 증거는 없었다. 세 번째 임신과 수유 기간 동안 랫트에 약물을 투여할 때, 1800mg/kg/day 용량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았다.

2) 랫트를 대상으로 음식물 속에 레비티라세탐 50, 300, 1800mg/kg/day를 함께 104주 동안 투여했다. 최고용량은 mg/m² 기준으로 사람의 권장최대용량인(MRHD) 3000mg의 6배에 해당된다. 따라서 전신적인 노출(AUC)도 사람보다 약 6배에 달한다. 랫트 실험결과 발암성의 증거는 없었다. 마우스를 대상으로 음식물과 함께 레비티라세탐 60, 240, 960mg/kg/day을 80주 동안 투여했다(최고용량은 mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 2배에 해당된다). 비록 발암성의 증거는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발암성 반응의 가능성에 대해 충분히 평가되지 않았다.

3) 중국 햄스터 ovary/HGPRT locus assay의 Ames test나 생체 외 포유동물 세포에서 레비티라세탐은 돌연변이를 유발시키지 않았다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 증기 염색체의 생체 외 분석과 생체 내 마우스 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 레비티라세탐의 가수분해산물 및 주대사체(ucb L057)은 Ames test나 생체 외 마우스 림프종 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았다.

4) 수컷과 암컷의 수태 및 생식력은 랫트에 1800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다(mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 6배에 해당한다.)

13. 적용상의 주의

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 레비티라세탐

* 주성분 제조원 : UCB Pharma SA

- 주소 : Chemin du Foriest, 1420 Braine l'Alleud, Belgium

- DMF 등록번호 : 20120330-183-I-20-03

* 주성분 제조원 : Ampac Fine Chemicals LLC.

- 주소 : Highway 50 & Hazel Avenue, Rancho Cordova, CA 95670, USA

- DMF 등록번호 : 20160610-183-I-492-27

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조 제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제),
5. 새로운 용법·용량, 7. 새로운 제형[고형제, 속방정 → 고형제, 서방정]

제출자료 구분	자료번호																												비고							
	2								3				4						5			6		7	8											
	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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
3.제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	주 3,4
5.제출범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○
7.제출범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	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	○	x	○	○

면제여부 : 주8. 서방성제제는 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 자료를 제출하여야 한다.
 가. 동일유효성분의 서방성제제가 이미 허가된 바 있는 품목의 경우에는 생물학적동등성시험자료. 다만, 비교용출시험결과가 생물학적동등성시험 결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우 등 비교용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우는 「의약품 동등성시험 기준」에 의한 비교용출시험자료
 나. ‘가’의 자료 이외의 경우에는 신약의 첨부자료 중 제1호, 제3호, 제5호 다목 중 흡수·배설자료, 제6호(또는 생물학적동등성시험자료)에서 제8호까지의 자료와 비교용출시험자료를 제출해야 한다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 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
 - 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
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
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(비교용출)

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 NMDA 수용체 탈분극 방지(Ca²⁺ 채널 차단제) 작용을 나타내는 성분을 기 허가된 속방정에서 1일 1회 투여하는 서방정으로 개발하여 허가신청 함
- 효능·효과와 관련하여
 - 부분발작의 부가요법은 [N01235 시험]이 투여기간(유지기 12주 이상), 유효성 평가변수(발작빈도), 대조약(위약군)으로 인정가능하며,
 - 부분발작의 단독요법은 제출된 임상시험자료[N01280 시험]의 투여기간, 유효성 평가변수, 대조군의 타당성이 부족하여 인정하기 어려움(시정사항 참조)
- 용법·용량과 관련하여
 - 부분발작의 부가요법과 관련된 연령은 [N01235 시험]에서 12세~70세 연령의 환자를 대상으로 유효성 및 안전성을 확인하였으며, [N01340 시험]에서 소아와 성인간의 약동학적 차이가 없음을 입증하였으므로, 신청 연령은 적절함
 - 부분발작의 부가요법에서 신청한 용량 중 초회용량 및 용법은 [N01235 시험]과 동일하며, 증량 방법 및 최대 투여량은 속방정과 동일하며, 서방정에 대해 1000, 2000, 3000mg에서 용량별 선형성이 입증되었으며 내약성이 있는 용량이므로 설정 가능함
 - 식이에 대해 Tmax를 연장하는 것 외에는 임상적으로 의미 있는 영향은 없으므로 식이에 대한 사항은 신청한 바와 같이 따로 기재하지 않아도 타당함.
- 사용상 주의사항과 관련하여
 - 외국 허가사항 및 유사품목 허가사항을 반영하였으나, 기허가 속방정의 허가사항과 통일 조정 및 일부 시정 필요함(시정사항 참조)

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 케프라엑스알서방정500,750밀리그램(레비티라세탐)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항간전제(113)
- 약리작용 기전 : NMDA 수용체 탈분극 방지(Ca²⁺ 채널 차단제)

1.2. 기원 및 개발경위

- 서방정 개발의 목적은 환자의 복약순응도 및 편의성 측면에서 1일 1회 투여가능한 제제로 개발하기 위함임. 동 품목의 1일 용량은 속방성 제제의 1일 권장용량과 동일함. 서방정 1일 권장용량은 성인(18세 이상) 및 50kg 이상의 청소년(12-17세)는 1000-3000mg/일이며, 단독요법에서 권장 초기용량은 500mg/일임. 추가적인 증량은 매 2주 간격으로 1000mg/일 증량, 최대 3000mg/일까지 가능. 25-50kg의 청소년(12-17세)의 치료용량은 500mg/일, 매 2-4주 마다 500mg/일씩 증량하여 최대 1500mg/일까지 투여가 가능함
- 레비티라세탐은 피롤리돈 유도체인 항전간제로, 지금까지 알려진 항전간제와 다름. 약리학적 작용은 다양한 간질, 발작 동물모델에서 연구되었고, 표준 항전간제를 포함한 많은 연구를 통해 동물모델에서 만성 간질에 광범위하게 강한 억제작용을 나타냄. 간질 및 발작 관련 광범위하게 안전성 및 유효성은 확립되었으나, 항경련 동물모델에서는 효과를 입증하지 못한 것이 다른 항전간제와 다름. 레비티라세탐은 시냅스의 소포단백(SV2A; Synaptic vesicle protein 2A)과 결합하여 작용함. SV2A는 신경전달물질을 분비하여 뇌와 척수에서 작용. SV2A에 작용하는 것이 다른 항전간제와 CNS 약물과 차별화됨
- 미국 허가 당시 IR제제와 XR제제가 생물학적 동등성에 대한 자료는 충분하나 부분발작에 대한 안전성·유효성에 대한 임상을 실시하여 미국에서 XR제제를 부분 발작으로 허가받을 당시 안전성·유효성에 대한 임상시험자료가 생물학적 동등성시험자료를 뒷받침하기 위해 제출됨. 미국 허가 당시 IR제제가 단독요법에 대해 허가받지 않은 상태이므로 부분발작에 대한 임상시험이 가장 적절하였음.

<외국허가현황>

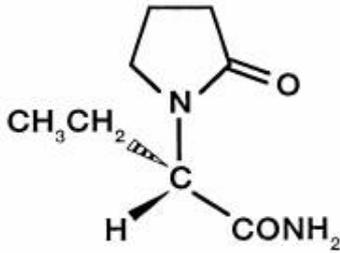
- XR 500mg은 미국에 2008년에 허가 받았으며, 750mg은 500mg과의 생물학적 동등성시험자료(N01270 시험)를 통해 2009년 허가받음.
- 멕시코에서는 2013년 500mg, 750mg 모두 다음의 효능·효과로 허가 받음
 - 새롭게 간질로 진단받은 16세 이상에서 2차적 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 단독요법
 - 성인 및 16세 이상 청소년에서 부분발작의 부가요법
 - 16세 이상의 청소년에서 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자 및 성인의 근간대성 발작의 보조요법
 - 16세 이상의 청소년 및 성인에서 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 보조요법

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 레비티라세탐, Levetiracetam
- 화학명 : (S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrirodineacetamide
- 분자식 : $C_8H_{14}N_2O_2$ (MW : 170.21)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 레비티라세탐 : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	기준 내 적합
중간조건시험	30℃/65% RH 30℃/75% RH		기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 500mg 제제에 대한 장기 36개월, 가속 6개월 등의 안정성 자료와 750mg 제제에 대한 장기 24개월, 가속 6개월 등의 안정성 자료에 근거하여 '의약품등의 안정성시험기준'에 따라, 저장방법(기밀용기, 실온(1~30℃)보관)과 사용기한(제조일로부터 36개월)로 설정되었음.

4. 독성에 관한 자료

- 국소독성시험자료는 점막에 적용 되지 않는 품목이므로 면제가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 기 허가된 효능·효과 범위에서 신청하였으므로 면제가능

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 품목허가규정 [별표 1] 주8에 따라 흡수, 배설에 관한 자료 제출 필요

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 서방성 제제의 흡수, 배설 시험은 제출되어야 하나 임상시험 결과에서 해당 정보가 확인되는 바, 별도 비임상 시험자료는 요구되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집 : 3상 3편, 2상 7편[생물약제학시험, 임상약리시험], 추가 집단 약동학 분석결과 1편

- 제출 임상시험자료 요약

가) 생물약제/임상약리시험(7편)

* 미국 허가당시 제출자료 임상시험

시험번호	시험목적	시험결과
[N01173]*	GI tract 3개 부위(근위부 소장, 원위부 소장, 상행 결장)에서 레비티라세탐 250mg의 부위별 흡수 프로파일 확인(서방형 제제 개발 가능성 탐색)	IR 제제 대비 3개 부위의 생체이용률은 98.51%, 100.79% 및 87.14%로 확인(소장이 레비티라세탐의 1차 흡수 부위임을 확인)
[N01140]*	레비티라세탐 500mg XR정 3개 제형과 IR정 간의 PK 비교 및 XR정 1개 제형의 식이영향 평가(단회투여 예비시험)	(Pilot BA/BE study) 개발된 3개의 서방형 제제별 PK 탐색
[N01160]*	IR 제제와 XR 제제의 단회 및 반복투여 생체이용률 비교(XR 500mg×2, QD vs IR 500mg, BID) 및 500mg XR 제제의 식이영향 평가(XR 500mg×2)	(500mg Pivotal BA/BE study) 공복, 단회: AUC, Cmax 모두 동등성 범위 충족, tmax는 XR에서 약 3시간 지연 공복, 반복: 항정상태 9일째 도달, AUC는 동등성 범위 충족, Cmax는 하한값이 동등성 범위를 벗어남(79.13) 식이영향: Cmax는 식사 후가 높았고, Tmax도 약 2시간 연장되었으나, Cmax 및 AUC가 모두 동등성 범위 충족
[N01260]*	XR제제 2정(1000mg), 4정(2000mg), 6정(3000mg) 단회투여 후 생체이용률 비교	(Dose proportionality study) 레비티라세탐 XR 정제의 단회투여 생체이용률은 1000, 2000, 3000 mg 범위에서 용량 비례성이 있음
[N01270]*	공복 상태에서 500mg XR제제와 750mg XR제제의 단회 생체이용률 비교(XR 750mg×2 vs XR 500mg×3) 및 750mg XR 제제의 식이영향 평가(XR 750mg×2)	(750mg Pivotal BA/BE study) XR 750mg×2과 XR 500mg×3의 단회투여 BE 확인, 식이영향 없음(Tmax를 약 2시간 연장시키나, 임상적으로 유의적인 영향 없음)
[N01230]	레비티라세탐의 심장 재분극(QT/QTc 간격 연장)에 대한 한계 약리효과 확인 시험(IR정 500mg×2, 500mg×10)	레비티라세탐 500, 1000mg, 위약 투여 후 베이스라인으로부터 평균 QTcSS 및 QTcF는 변화 유사
[N01340]	소아(12-16세) 및 성인(18-55세) 간질 환자에서 XR 제제의 공개, 약동학 평가	소아와 성인에서 케프라 XR의 PK 동등(4-7일, XR 500mg×2, 1000-3000mg/day)

나) 안전성·유효성 시험

시험번호	시험목적	시험결과
[N01235]*	12-70세 불응성 부분발작 간질 환자의 보조 요법으로서 XR 500mg×2, QD 용법의 위약 대조 유효성 평가(12주, 158명)	(Pivotal study of add-on therapy) 치료기간 동안 1주간 베이스라인으로부터 단순 부분 발작 빈도의 중앙값 감소율은 시험약에서 46.1%, 위약에서 33.4%임 시험약의 위약 대비 감소율 예측치는 ITT 분석대상군에서 14.4%. 위약 대비 이러한 감소는 양측 5% 유의 수준에서 통계적으로 유의함(p=0.038)
[N01280]	12-70세 불응성 부분발작 간질 환자의 보조 요법에서 단독요법으로 전환치료에서 XR 500mg×2 또는 500mg×4, QD 용법의 과거 대조군 대조 유효성 평가(18주, 228명)	(Pivotal study of mono-therapy) XR 2000 mg 치료군에 대해 112일째 시험 중단 발생률이 35.4%, 95% CI 상한치 0.453로 과거 대조군의 95% CI 하한치 0.678보다 낮음을 입증함
[N01281]	N01280 시험에 참여한 대상자들에게 XR 500mg×4, QD 용법 치료를 제공하고 부분 간질발작 환자들에서 케프라 XR의 장기 안전성 평가(최대 24.6개월, 190명)	(Long-term follow-up) 적절하게 조절되지 않는 부분성 간질발작 환자에서 장기 단독요법 또는 다른 AEDs와 병용요법 시 내약성 우수
[N01102]	16-70세 중국인 불응성 부분 발작 간질환자에서 부가요법으로 투여된 IR 500mg×6, BID 용법의 임상적 유효성과 안전성 평가(16주, 206명)	1차 유효성 평가변수(16주 치료기간 동안 부분 발작 빈도)는 시험군이 위약군 보다 유의적으로 낮음(p<0.001), 1주간 부분 발작 빈도 위약 대비 감소율은 26.8%임

6.2. 생물약제학시험

[N01173] IR 250mg 경구용 정제와 비교하여 위장관의 다른 부위 3개에서 캡슐을 사용하여 전달된 레비티라세탐(250mg)의 부위별 약물 흡수에 대한 약물섬광계수법에 따른 조사: 9명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 한 공개형, 무작위배정, 4-way 교차시험

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Bio-Pharmacology/ Clinical Pharmacology				
[N01173] IR 250mg 경구용 정제와 비교하여 위장관의 다른 부위 3개에서 캡슐을 사용하여 전달된 레비티라세탐(250mg)의 부위별 약물 흡수에 대한 약물섬광계수법에 따른 조사: 9명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 한 공개형, 무작위배정, 4-way 교차시험				
* 시험목적 : IR 정제 흡수 프로파일과 비교하여 캡슐 약물전달시스템을 사용하여 위장관의 다른 부위 3개(근위부 소장, 원위부 소장 및 상행 결장)에서 레비티라세탐 250mg의 부위별 흡수 프로파일을 결정				
1상	-건강한 남성 지원자 9명 * 연령 18-65세	-공개, 무작위배정, 위약 대조 시험 <시험군> Enterion™ 캡슐 통해 레비티라세탐 250mg(원료) -투여계획 B: 근위부 소	-약동학 -섬광계수법 -안전성	<약동학> - 근위부 및 원위부 소장 · AUC: 흡수 정도/범위는 IR 정제를 투여한 후 유사 · Cmax: IR 정제보다 20%까지 감소, tmax 평균적으로 유사 - 상행 결장 · AUC: 흡수 정도/범위는 IR 정제를 투여한 후 유사 · Cmax: 60% 감소, tmax 평균 약 7시간 증가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		장(PSB) -투여계획 C: 원위부 소장(DSB) -투여계획 D: 상행 결장(AC) <대조군> -투여계획 A: IR 경구용 정제로 레비티라세탐 250mg * 시험기간 1기 2일, 4기, 휴약기 최소 4일		→ 흡수속도가 IR 정제의 경우보다 느림 <안전성> - 5명에서 총 7개의 AE 보고, 2명에서 발생한 두통, 기면은 약물과 관련된 이상반응 - 보고된 이상반응: 두통(3명), 기면(2명), 빈맥(1명) - 중등증으로 평가된 1건(7시간 지속 두통, 약물과 관련없음) 이외는 모두 경증 - 시험약과 관련 없는 좌상 이외에 이상반응 모두 해소

6.3. 임상약리시험

- [N01140] 12명의 건강한 남성지원자를 대상으로 서방형 시험제제 3개의 레비티라세탐 500mg 경구투여의 약동학과 즉시방출형 대조제제를 비교하고 시험제제 가운데 1개에 대한 음식의 영향을 평가하기 위한 단회투여 공개형 예비시험
- [N01230] 52명의 건강한 남성 및 여성 대상자에서 심장 재분극에 대한 레비티라세탐의 효과를 조사한 4-way 교차, 무작위배정, 위약 및 목시플록사신 대조 시험(속방정)
- [N01160] 경구용 레비티라세탐 2x500mg 서방형 QD 제제 및 500mg 즉시방출성 b.i.d 제제에 대한 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차 시험: 24명의 건강한 남성 및 여성 지원자에서 단회투여 및 반복투여의 생물학적동등성 확인 및 XR 제제에 대한 음식의 효과
- [N01260] 건강한 남성 및 여성 지원자 24명을 대상으로 한 레비티라세탐 경구투여의 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차 용량비례성 시험
- [N01270] 건강한 남성 및 여성 지원자를 대상으로 경구용 레비티라세탐 서방형 정제를 사용하여 음식 효과를 평가한 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차, 단회투여 생물학적 동등성 시험
- [N01340] 간질을 가진 소아(12-16세)와 간질을 가진 성인(18-55세)에서 케프라XR의 약동학을 비교한 공개형, 다기관, 평행군, 2군 시험

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
[N01140] 12명의 건강한 남성지원자를 대상으로 서방형 시험제제 3개의 레비티라세탐 500mg 경구투여의 약동학과 즉시방출형 대조제제를 비교하고 시험제제 가운데 1개에 대한 음식의 영향을 평가하기 위한 단회투여 공개형 예비시험 * 시험목적 : 3개의 포물레이션에서 레비티라세탐의 약동학 프로파일을 대조제제와 비교, 선택한 포물레이션에 대한 음식의 영향의 초기 평가 결과 얻음(예비시험)				
1상	-건강한 남성 지원자 12명(11명 완료) * 연령 18-55세	* 시험1 -공개, 무작위배정, 단회, 4-way 교차, 공복 <시험군> 레비티라세탐 서방형 경구용 정제,	-약동학 -안전성	<약동학> 레비티라세탐IR과 비교하였을 때 3개의 서방형 시험제제는 모두 지연된 흡수를 나타내어 Cmax는 모두 감소하였고 Tmax는 0.75시간에서 4시간까지 지연됨. 그러나 노출정도는 3개 제제모두 IR제제와 유사하였음 → 치료2가 PK 파라미터, 내약성 및 제조방법에 근거하여

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		500mg - 치료2 - 치료3 - 치료4 <대조군> -치료1: 레비티라세탐 IR 500mg * 휴약기 7일, 시험1과 2 사이는 21일		채택됨
		* 시험2 -공개, 비무작위배정, 단회, 식후		<약동학> 음식섭취에 의해 흡수정도는 변화하지 않았지만 Cmax의 증가와 Tmax의 지연이 관찰됨
				<안전성> - 12명에서 총 43개의 이상반응 보고, 모든 AE 경증에서 중등증, 시험기간 동안 해소 - 약물과 관련된 이상반응 9명에서 관찰, 가장 빈번한 약물과 관련된 이상반응: 두통(n=7), 기면(n=7), 무력증(n=3) - 관찰된 이상반응 레비티라세탐 투여시 일반적으로 나타나는 이상반응임
[N01230] 52명의 건강한 남성 및 여성 대상자에서 심장 재분극에 대한 레비티라세탐의 효과를 조사한 4-way 교차, 무작위배정, 위약 및 목시플록사신 대조 시험(속방정) * 시험목적: QT/QTc 간격 연장 확인시 레비티라세탐이 심장 재분극에 대한 한계 약리효과 확인				
1상	-건강한 남성 및 여성 지원자 52명(47명 완료) * 연령 18-45세	-맹검/공개, 무작위배정, 단회투여, 4-way 교차 시험 -레비티라세탐 500mg 투여군(맹검) -레비티라세탐 1000mg 투여군(맹검) -레비티라세탐 위약 투여군(맹검) -목시플록사신 400mg 투여군(공개) * 시험기간 1기 4일, 2~4기 3일, 휴약기 7일	-심장 안전성 -약동학 -안전성	<심장안전성> - 레비티라세탐 500, 1000mg, 위약 투여 후 베이스라인으로부터 평균 QTcSS 및 QTcF는 변화 유사 - 레비티라세탐 500, 1000mg보다 목시플록사신 400mg 투여 후 베이스라인에서의 변화에서 위약과 차이가 큼 - QT, QT _{cf} 및 QT _{css} 의 범주 분석결과, 어떠한 간격에 대해서도 480ms 이상의 값 확인되지 않았으며, QT _{cf} 및 QT _{css} 에 대해서도 60ms 이상의 베이스라인으로부터 변화 확인되지 않음 <약동학> - PK/PD: ΔQT _{css} 측정값과 레비티라세탐 혈장 농도 간에 통계적으로 유의한 관계는 없었으나 목시플록사신은 유의한 관계 나타남 <안전성> - 총 252개의 이상반응 보고됨, 경증 내지 중등증, 상기도 감염으로 인한 시험 중단 환자 1명 - 500mg 용량의 레비티라세탐 투여 후 가장 빈번한 이상반응은 어지럼증(58.8%), 오심(17.6%), 기면(15.7%), 두통(11.8%), 피로(11.8%), 보행장애(9.8%), 술에 취한 느낌(5.9%), 협응이상(5.9%), 이상미각증(5.9%) - 1000mg 용량의 레비티라세탐 투여 후 가장 빈번한 이상반응 기면(16.3%), 어지럼증(20.4%), 피로(6.1%), 두통(4.1%), 균형장애(6.1%)
[N01160] 경구용 레비티라세탐 2x500mg 서방형 QD 제제 및 500mg 즉시방출성 b.i.d 제제에 대한 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차 시험: 24명의 건강한 남성 및 여성 지원자에서 단회투여 및 반복투여의 생물학적동등성 확인 및 XR 제제에 대한 음식의 효과 * 시험목적 : IR 제제와 XR 제제의 단회 및 반복투여 생체이용률 비교, XR 제제의 음식에 대한 영향 평가				
1상	-건강한 남성 및	-공개, 무작위배정,	-약동학	<약동학>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	여성 지원자 24명(24명 완료) * 연령 18-55세 * 프랑스	3-way 교차 시험 <시험군>레비티라세탐 XR 500mgX2 -치료2: 1일째 공복상태에서 단회투여, 3-9일째 1일 1회 반복투여 -치료3: 1일째 고지방식이 후 단회투여 <대조군> 레비티라세탐 IR bid - 치료1: 1일째 공복 1일 2회 투여, 3-9일째 반복 1일 2회 투여	-안전성	- 단회투여: AUC, Cmax 모두 동등성 범위 충족, tmax는 XR제제에서 약3시간 지연 - 반복투여: 항정상태 9일째 도달, AUC는 동등성 범위 충족함. Cmax 및 Cmin은 XR제제가 IR제제보다 각각 17%, 26% 더 낮음. Cmax는 하한값이 동등성 범위를 벗어남(79.13) - 식이영향: 최고 혈중 농도(Cmax)는 식사 후가 높았고, 최고농도 도달 시간(Tmax)도 약 2시간 연장되었으나, Cmax 및 AUC가 모두 동등성 범위내이므로, 음식에 의해 약물 노출량이 임상적으로 의미있게 영향을 주지 않음 <안전성> - 20명의 피험자별 1개 이상의 이상반응 보고, 경증 내지 중등증, 모든 이상반응 해소 - 약물과 관련된 빈번한 이상반응: 무력증(17명), 기면(5명), 악몽(4명), 주의력장애(3명), 불면증(2명), 두통(2명) - 1명의 피험자에서 관찰된 배뇨시 작열감 및 주간빈뇨와 관련된 요중 혈액 및 백혈구 검출외에 실험실적 검사등에서 임상적 유의미한 변화 없음
[N01260] 건강한 남성 및 여성 지원자 24명을 대상으로 한 레비티라세탐 경구투여의 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차 용량비례성 시험 * 시험목적 : XR제제의 2정(1000mg), 4정(2000mg), 6정(3000mg) 단회투여 후 생체이용률 비교				
1상	-건강한 남성 및 여성 지원자 24명(24명 완료) * 연령 18-55세 * 프랑스	-공개, 무작위배정, 3-way 교차 시험 <시험군>레비티라세탐 XR 500mg -치료1: 2정(1000mg) -치료2: 4정(2000mg) -치료3: 6정(3000mg)	-약동학 -안전성	<약동학> - 용량별 PK: 기율기의 90% CI는 흡수 속도(Cmax)와 흡수정도(AUC)에 대한 용량 비례성 한계치 범위에, 반감기, 걸보기 청소율, 걸보기 분포용적에 대한 용량 의존적인 한계치 범위에 완전히 포함되어 용량비례성 있음 <안전성> - 18명의 피험자에서 40개 이상의 이상반응 보고, 경증 내지 중등증, 모든 이상반응 해소 - 빈번한 이상반응: 기면(9명), 무력증(7명), 어지럼증(4명), 근육연축(3명), 비염(3명), 비염 외에는 모두 약물과 관련 있음
[N01270] 건강한 남성 및 여성 지원자를 대상으로 경구용 레비티라세탐 서방형 정제를 사용하여 음식 효과를 평가한 무작위배정, 단일기관, 공개형, 3-way 교차, 단회투여 생물학적 동등성 시험 * 시험목적 : 공복 상태에서 500mg XR제제와 750mg XR 제제의 생체이용률 비교 및 750mg XR 제제의 식이영향				
1상	-건강한 남성 및 여성 지원자 24명(24명 완료) * 연령 18-55세 * 프랑스	-공개, 무작위배정, 3-way 교차 시험 <시험군>레비티라세탐 XR 750mgX2 -치료2: 공복 단회투여 -치료3: 고지방 식이 후 단회투여 <대조군> 레비티라세탐 XR 500mgX3 - 치료1: 공복 단회투여	-약동학 -안전성	<약동학> - PK 프로파일은 동등성 범위 충족 - 식이는 Tmax를 약 2시간 연장시키나, 임상적으로 유의하게 영향을 미치지 않음 <안전성> - 16명의 피험자에서 총 32개 이상반응 보고, 경증 내지 중등증, 모든 이상반응 해소 - 가장 빈번한 이상반응: 피로(33.3%), 기면(16.7%), 어지럼증, 두통, 두중감(각각 8.3%), 대부분 약물과 관련됨
[N01340] 간질을 가진 소아(12-16세)와 간질을 가진 성인(18-55세)에서 케프라XR의 약동학을 비교한 공개형, 다기관, 평행군, 2군 시험 * 시험목적: 간질을 가진 소아(12-16세), 성인(18-55세)에서 케프라서방정제제의 약동학 평가				
2상	-간질을 가진 남성 또는 여성	-공개, 무작위배정, 2군, 다기관 시험	-약동학 -안전성	<약동학> - 소아와 성인에서 XR의 PK 비교한 결과 AUC _τ 및 Cmax에

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	소아(12-16세) 또는 성인(18-55세) * 항간질약(AED) 3개 이상 병용시 제외 * 미국	<시험군> -XR 500mg 및 XR 750mg 투여, 아침 1회 투여 - 기존에 IR 정제 또는 경구용액 투여중 환자는 기존 용량, 처음 투여 환자는 1000mg부터 투여, 용량 범위 1000mg~3000mg * 투여기간: 4~7일		대한 기하평균비가 1에 근접, 90% CI에 충족하므로 소아와 성인에서 케프라 XR의 PK 동등 <안전성> - 소아 3명에서 7개의 이상반응 보고, 성인 3명이 11개의 이상반응 보고 - 가장 흔한 이상반응은 오심, 구토, 기면, 소아와 성인 각 1명씩 보고됨 - 성인에서 발생한 중증의 구토 및 중증의 월경곤란을 제외하고는 모두 경증 및 중등증임 - 케프라 X은 소아와 성인에서 내약성 우수함

6.4. 유효성 및 안전성

- [N01235] 부분성 발작을 경험한 불응성 간질이 있는 12-70세의 대상자에서 부가요법으로 2x500mg LEV XR 정제로 1일 1회 투여한 레비티라세탐 서방형 제제(LEV XR)에 대한 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 유효성 및 안전성 시험
- [N01280] 부분성 간질 발작의 치료에 대해 케프라 XR을 사용한 다기관, 이중맹검, 과거대조군, 무작위배정 단독요법 전환 시험
- [N01281] 부분성 간질발작 치료제인 케프라 XR에 대한 공개형 장기 추적조사 시험
- [N01102] 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 시험: 부분성 간질 발작을 보이는 16세 이상의 성인 및 청소년에서 부가요법으로 레비티라세탐의 유효성과 안전성에 대한 16주간의 평가(속방정 vs. 위약)

• 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
[N01235] 부분성 발작을 경험한 불응성 간질이 있는 12-70세의 대상자에서 부가요법으로 2x500mg LEV XR 정제로 1일 1회 투여한 레비티라세탐 서방형 제제(LEV XR)에 대한 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 유효성 및 안전성 시험(핵심임상) * 시험목적 : 위약과 비교하여 부부 발작을 경험한 12-70세의 불응성 간질 환자의 치료에서 보조요법으로서 XR 2X500mg, 1일 1회 투여 유효성 평가				
3상	-2차성 전신화여부와 상관없이 ILAE 분류에 따라 부분성 간질 발작을 경험한 남성/여성 158명(계획 130명, 완료 143명) * 연령 12-70세 * 방문 전 최소 6개월 동안 간질로 진단 * 베이스라인 기간	- 다기관, 이중맹검, 무작위배정(1:1), 위약대조, 2개군, 평행 시험 -시험군 · LEV XR 500mg 정제, 1000mg 1일 1회 투여 -대조군: 위약, 1일 1회 투여 -투여기간 12주	-유효성(치료기간 동안 1주간 부분 발작(Type I) 빈도 -안전성	<유효성> - 일차평가변수: 치료기간 동안 1주간 베이스라인으로부터 부분 발작(Type I) 빈도의 중앙값 감소율은 LEV XR 500mg의 경우 46.1%, 위약의 경우 33.4%, 치료기간 동안 1주간 부분 발작(Type I) 빈도에서 위약 대비 감소율 예측치는 ITT 분석대상군에서 14.4%. 위약 대비 이러한 감소는 양측 5% 유의 수준에서 통계적으로 유의함(p=0.038) <안전성> - 243건의 이상반응 보고됨(위약 125건, 시험약 118건), 대부분 경증에서 중등증 - 가장 빈번한 이상반응: 두통(위약 13.9%, 시험약 6.5%), 인플루엔자(위약 3.8%, 시험약 7.8%), 비인두염(위약 5.1%, 시험약 6.5%), 기면(위약 2.5%, 시험약 7.8%), 오심(위약

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	<p>8주 동안 최소 8개의 부분 발작(Type IA, IB, IC), 베이스라인 기간 4주 동안 최소 2개의 부분발작</p> <p>* 최소 1개이상 최대 3개 이하의 다른 항간질약물을 최소 4주 동안 안정적 용량 유지한 경우</p> <p>* 브라질, 핀란드, 인도, 멕시코, 러시아연방, 남아공, 우크라이나</p>			<p>2.5%, 시험약 5.2%), 어지럼증(위약2.5%, 시험약 5.2%), 자극과민성(위약 0%, 시험약 6.5%)</p> <p>- 약물과 관련된 이상반응: 위약군 20.3%, 시험약 23.4%, 두통(위약 7.6%, 시험약 1.3%), 기면(위약 1.3%, 시험약 7.8%)</p> <p>- 시험 중 사망 1건 발생: 폐기관지확장증으로 인한 급성 호흡부전, 약물과의 관련성 적은 것으로 판단</p> <p>- 중대한 이상반응: 8명에서 9건 발생(위약 2명, 2.5%, 시험약 6명, 7.8%), 보고된 중대한 이상반응 중 위약은 혼미, 2차성 전신화발작, 간질, 시험약은 호흡부전, 간질, 발진, 허혈성 뇌졸중, 단순부분발작, 뇌진탕, 허혈성 뇌졸중과 뇌진탕의 후유증 외에는 시험종료 전에 해소됨</p> <p>- 전반적으로 XR의 내약성과 안전성은 IR의 알려진 안전성 프로파일과 일치, 시험 과정 중 보고된 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후 및 체중, 신체검사 및 신경학적 검사, ECG 모니터링에서 예상하지 못한 안전성 우려는 제기되지 않음</p>
* Type IA(단순 부분발작), Type IB(복합 부분발작), Type IC(2차성 전신발작을 동반한 부분발작)				
[N01280] 부분성 간질 발작의 치료에 대해 케프라 XR을 사용한 다기관, 이중맹검, 과거대조군, 무작위배정 단독요법 전환 시험				
* 시험목적 부분 간질의 단독요법 전환치료에서 과거 대조군과 비교하여 케프라 XR의 유효성 평가				
3상	<p>-조절되지 않는 부분발작 환자 228명</p> <p>* 연령 12-75세</p> <p>* 단순 부분발작, 복합 부분발작, 2차성 전신발작을 동반한 부분발작)</p> <p>* 1개 이상, 최대 2개의 표준 항간질약을 안정적으로 유지하면서 4주의 기간 동안 2-40개의 발작 경험해야 함</p> <p>* 2개의 AEDs를 복용중인 경우 1개 약물은 최소 권장량의 50% 이하로 복용했어야 함</p> <p>* 미국, 멕시코, 폴란드, 러시아</p>	<p>- 이중맹검, 평행, 무작위배정, 2군, 과거대조군, 다기관</p> <p>-시험군</p> <p>· 프라 XR 2000mg/일 또는 1000mg/일(500mg XR로)(2000mg/일 투여: 1000mg/일 투여 = 3:1)</p> <p>- 대조군</p> <p>· 과거 8개 시험자료</p> <p>- 평가기간 18주</p>	<p>-유효성(112일째 시험중단 발생률)</p> <p>-안전성</p>	<p><유효성></p> <p>- 케프라 XR 2000mg/일 치료군 시험중단 발생률 추정치에 대한 95% 신뢰구간 상한값을 과거대조군 95% 예측 하한값(67.8%)과 비교, 1종 오류 0.025</p> <p>- 시험중단 기준</p> <p>· 베이스라인 기간 동안 평균 28일의 부분발작빈도와 비교하여 복합 병용 항간질약 치료중단 단계 및 단독요법 단계 중 임의의 28일 동안 평균 28일간의 부분발작빈도가 2배 증가된 경우</p> <p>· 베이스라인 기간의 마지막 56일 동안 관찰된 최대 2일간의 부분발작빈도와 비교하여 복합병용 항간질약 치료중단 단계 및 단독요법 단계 동안 연속 2일간의 최대 부분발작빈도가 2배 증가된 경우</p> <p>· 무작위 배정 전 6개월 동안 어떠한 사례도 발생되지 않은 경우 전신성 발작이 발생된 경우</p> <p>· 간질지속상태 사례, 발작기간 연장, 발작 빈도 악화 또는 시험자에 의해 중재가 요구되는 것으로 판단된 새로운 발작 유형이 발생된 경우</p> <p>- 1개 이상의 사유로 시험중단 발생률: 35.4%, 95% CI 상한치 0.453, 과거 대조군의 95% CI 하한값인 0.678보다 낮음을 입증함</p> <p><안전성></p> <p>- 177명에서 총 575개의 이상반응 보고함. 가장 흔히 보고된 이상반응은 기면(21.9%)이며, 그 다음은 두통(19.7%)임</p> <p>- 중증 이상반응은 16명(7%) 보고되었고, 대부분 중증증 또는 경증임</p> <p>- 약물과 관련있는 이상반응은 106명(46.5%)에서 발생. 기면(20.6%)이 가장 흔히 보고된 이상반응임</p> <p>- 치료중단을 초래한 이상반응은 9명(3.9%) 발생, 기면(1.3%), 오심(0.9%)</p> <p>- 14명이 중대한 이상반응 경험. 5명이 약물과 관련된 이상반응이며, 기면(2.2%)이 가장 흔한 이상반응임</p>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				- 정신계 이상반응은 34명(14.9%) 발생, 불면증(3.9%), 우울증(3.7%) 등 발생
* 우리처 가이드라인에 따라, 투여기간, 대조군, 1차 유효성 평가항목이 적절하지 않은 것으로 사료됨				
<p>※ 간질 치료제 임상시험 평가가이드라인(2007년)</p> <p>2.2.2. 단독투여 임상시험</p> <p>○ 단독투여 임상시험</p> <ul style="list-style-type: none"> - 부가투여 약물요법에서 단독투여 약물요법으로의 전환 - 새로이 진단된 또는 치료하고 있지 않고 있는 간질환자 대상 - 수술적 치료를 위하여 내원한 난치성 간질환자에서 기존 복용약물 중단하고 시험약물 단독투여 <p>○ 단독투여 임상시험 중 부가투여 약물요법에서 단독투여 약물요법으로의 전환 시험</p> <ul style="list-style-type: none"> - 시험약물의 부가투여 임상시험에 참여한 피험자들을 대상으로 하여 시행되는 것으로써 계획된 임상시험이 종료된 후에 기존에 복용하고 있던 간질치료제를 서서히 감량 중단한 후에 시험약물만을 단독투여하고 있는 상태에서 시험약의 효과 평가, 무작위 배정 및 적절한 대조군을 이용한 대조시험의 형태로 이루어져야 함 <p>3.1. 유효성의 평가방법</p> <p>유효성 평가는 우선적으로 발작의 빈도수에 기초함</p> <p>단독요법에서 부가요법으로 전환하는 경우, 치료 유지 기간은 타당한 결과변수로 사용될 수 있음</p> <p>5. 약물 개발의 전략 및 임상시험의 방법론</p> <p>5.5. 임상시험의 방법론</p> <p>5.5.4. 치료적 확증 단독요법 임상시험</p> <p>b) 만성간질환자에서 단독약물요법으로 전환하는 임상시험은 무작위배정, 대조통제연구의 형태로 수행, 최소 6개월 이상 진행, 대조군에서의 치료방법은 신청인에 의해 그 방법의 정당성 확보되어야 함</p>				
<p>[N01281] 부분성 간질발작 치료제인 케프라 XR에 대한 공개형 장기 추적조사 시험</p> <p>* 시험목적 : 단독요법으로 전환하는 핵심시험(N01281 시험)에 참여한 대상자들에게 케프라XR 연속치료를 제공하고 부분 간질발작 환자들에서 케프라 XR의 장기 안전성 평가</p>				
3상	- 조절되지 않는 부분발작 환자 190명(안전성 평가 189명) * [N01280] 시험에 무작위배정되고 2주의 상향적정기간 완료했어야 함 * 미국, 멕시코, 폴란드, 러시아	- 공개, 무작위배정, 다기관 시험 - 시험군 · 케프라 XR 2000mg/일(500mg XR로), 용량 조정 가능 - 시험기간 5.5개월~24.6개월	- 안전성 - 유효성(간질발작 정보, 보건의료 자원 활용 평가)	<p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 적절하게 조절되지 않는 부분성 간질발작이 있는 환자에서 장기 단독요법으로 떠는 다른 AEDs와의 병용요법으로 투여하였을 때 안전하고 내약성 우수 - 총 126명(66.7%)에서 588건의 이상반응 보고, 두통(13.8%), 비인두염, 기면(각각 7.9%), 인플루엔자(5.3%), 어지럼증(7.4%), 경증 또는 중등증임 - 치료중단 초래 피험자 5명(2.6%), 가장 흔한 중단초래 이상반응: 임신(2명, 1.1%) - 중대한 이상반응: 20명(11.6%) 발생, 흔한 이상반응 경련(2.1%), 사망(익사) 1건 발생 - 정신계 이상반응 총 26명(13.8%) 발생, 불면증(4.8%), 우울증(2.6%), 불안(2.1%) 발생 <p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 유지 피험자: 12개월 유지 65.3%, 18개월 유지 47.1%, 24개월 2명 유지 - 7일간의 부분발작빈도, 간질발작 빈도 측정 시 [N01280 시험]의 기저치값과 비교시 모든 시험방문에서 감소됨
<p>[N01102] 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 시험: 부분성 간질 발작을 보이는 16세 이상의 성인 및 청소년에서 부가요법으로 레비티라세탐의 유효성과 안전성에 대한 16주간의 평가(속방정 vs. 위약)</p> <p>* 시험목적 : 부분 간질 발작을 가진 중국인 대상자들 중 16세 이상의 성인 및 청소년에서 부가요법으로 투여된 레비티라세탐의 임상적 유효성과 안전성 평가</p>				
3상	- 부분발작 중국인 환자 206명(계획 192명)	- 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 시험 - 시험군	- 유효성(부분 발작 빈도) - 안전성	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1차 유효성 평가변수(16주 치료기간 동안 부분 발작 빈도)는 시험군이 위약군 보다 발작 빈도가 유의하게 낮음(p<0.001), 1주간 부분 발작 빈도 위약 대비 감소율

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	* ILAE 분류기준에 따라 부분 발작 경험, 베이스라인기간(8주) 동안 2차성 전신화 유무와 상관없이 8회 이상의 발작 경험 * 선정 방문 전 최소 1개 이상 2개 이하의 기존의 안정적 항간질약에 노출, 레비티라세탐 이외의 다른 항간질약 1개 또는 2개를 복용(16-70세) * 중국	· 레비티라세탐, 500mg, 필름코팅정, 3000mg/day, 1일 2회 경구 투여 -대조군: 위약, 1일 2회 - 치료기간: 적정기 4주 + 유지기 12주 - 하향 적정기: 최대 4주 또는 장기 공개형 시험 전환		26.8% <안전성> - 시험군 중 65명의 피험자에서 총 165개의 이상반응 보고됨(63.1%). 위약군 중 62명(60.2%)에서 185개의 이상반응 보고되어 시험군과 유사함 - 시험군에서 42.7%개 약물과 관련된 이상반응 보고, 위약군은 41.7%가 보고함 - 시험 중단 초래 이상반응은 시험군 보고되지 않음, 위약군 2명(1.9%)보고됨 - 중증 이상반응 시험군 3명(2.9%), 위약군 1명(1.0%) 보고 - 중대한 이상반응 시험군 3명(2.9%), 위약군 2명(1.9%) - 시험군에서 빈번히 발생한 이상반응은 기면(17.5%), 혈소판수 감소(9.7%), 어지럼증(7.8%). 기면(17.5%), 어지럼증(13.6%) 및 혈소판 수 감소(9.7%)는 위약에서도 빈번하게 발생

<특수 환자군에 대한 투여>

• 임신

- 전향적 임신 연구에서 얻은 시판 후 자료는 임신 1기 동안 레비티라세탐 단독요법에 노출된 1000명 이상의 여성에서 결과를 얻음. 최기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없지만, 주요 선천성 기형에 대한 위험의 실질적인 증가가 있음을 제시해주지 않음. 다수의 간질치료제 치료는 단독요법과 비교하여 선천성 기형의 위험이 보다 높으므로 단독요법을 고려해야 함.
- 동물 시험에서 생식독성이 확인됨. 케프라는 임상적으로 필요한 경우를 제외하고는 임신 중 사용해서는 안 됨
- 다른 간질 치료제와 마찬가지로 임신 중 생리학적 변화가 발생되면 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있음. 임신 중 레비티라세탐 농도 감소가 보고됨. 이러한 감소는 임신 3기에서 보다 두드러짐(임신 전 베이스라인 농도의 최대 60%)
- 간질치료제를 중단하면 모체와 태아에게 유해할 수 있는 질병의 악화가 발생할 수 있음

※ 속방정 허가사항 중 임부에 대한 투여

1) 임부

여러 전향적 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 임신 첫 3개월 동안 이 약을 단독요법으로 투여한 1,000명 이상의 여성에 대한 결과가 제시되었다. 전반적으로 이 자료는 중대한 선천성 기형에 대한 위험성에 대한 실제적인 증가를 제시하지는 않았으나, 최기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 여러 간질치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려해야 한다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.

다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타난다.(임신 전

농도의 60%)

한편, 복용중인 간질치료제를 중단하는 경우, 질환의 악화를 유발할 수 있으며, 이로 인해 임부 및 태아에게 해를 끼칠 수 있다.

- 수유

- 레비티라세탐은 사람 모유로 이행됨. 모유수유는 권장되지 않음. 모유수유를 하는 유아에서 케프라로 인한 잠재적인 이상약물반응의 발생 가능성이 있으므로 모체에 대한 약물의 중요성을 고려하여 모유수유를 중단할지 또는 약물 투여를 중단할지 결정해야 함

- * 속방정 허가사항과 동일

- 간기능 손상

- 경증 내지 중등도의 간기능 손상이 있는 환자들에서 용량 조정은 필요하지 않음. 중증의 간기능 손상이 있는 환자들에서 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있음. 따라서 크레아티닌 청소율이 < 60ml/min인 경우 일일 유지용량의 50% 감소 권장됨

- * 속방정 허가사항과 동일

- 신기능 손상

- 레비티라세탐 1일 1회 투여 용량은 신기능에 따라 개별적으로 검토되어야 함. 레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있기 때문임. 신기능이 손상된 소아의 경우, 이러한 권고사항은 신기능 손상된 성인 환자들에 대한 시험 결과에 근거함. 신기능 손상이 있는 환자에게 레비티라세탐을 투여할 경우 용량 조절이 필요할 수 있음. 중증의 간기능 손상이 있는 환자들에 대해서는 용량을 선택하기 전에 신기능에 대한 평가를 실시하도록 권장함

- * 속방정 허가사항과 동일

- 운전 및 기기 작동 능력에 대한 영향

- 운전 및 기기 사용 능력에 대한 영향에 관한 시험은 실시되지 않음. 개개인의 민감도에 차이가 있을 가능성이 있으므로, 일부 환자들은 치료 시작 시 또는 투여량을 증가시킨 후 기면 또는 기타 중추 신경계 관련 증상을 경험할 수 있음. 그러므로, 숙련된 작업을 수행시 주의하도록 권고 필요

- * 속방정 허가사항과 동일

- 과량투여

- 기면, 초조, 공격성, 의식상태저하, 호흡억제 및 혼수가 레비티라세탐 과량 투여 시 관찰됨. 급성 과량투여 후, 위세척을 통해 또는 구토 유도를 통해 위에서 약물을 배출시킬 수 있음. 레비티라세탐에 대한 특수한 해독제는 없음. 과량투여의 치료는 증상에 따라 실시될 것이며, 혈액투석이 포함될 수 있음. 투석장치 추출 효율은 레비티라세탐의 겨우 60%이며, 2차 대사체는 74%임

- * 속방정 허가사항과 동일

6.5. 가교자료

- 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능·효과 관련
 - 부분발작의 부가요법은 [N01235 시험]이 투여기간(유지기 12주 이상), 유효성 평가변수(발작빈도), 대조약(위약군)으로 인정 가능하며,
 - 부분발작의 단독요법은 제출된 임상시험자료[N01280 시험]의 투여기간, 유효성 평가변수, 대조군의 타당성이 부족하여 인정하기 어려울 것으로 사료됨
- 신청 용법·용량 관련
 - 부분발작의 부가요법과 관련된 연령은 [N01235 시험]에서 12세~70세 연령의 환자를 대상으로 유효성 및 안전성을 확인하였으며, [N01340 시험]에서 소아와 성인간의 약동학적 차이가 없음을 입증하였으므로, 신청 연령은 적절함
 - 부분발작의 부가요법에서 신청한 용량 중 초회용량 및 용법은 [N01235 시험]과 동일하며, 증량 방법 및 최대 투여량은 속방정과 동일하며, 서방정에 대해서는 1000, 2000, 3000mg에서 용량별 선형성이 입증되었으며 내약성이 있는 용량이므로 설정 가능함
 - 식이에 대해 Tmax를 연장하는 것 외에는 임상적으로 의미있는 영향은 없으므로 식이에 대한 사항은 신청한 바와 같이 기재하지 않아도 타당함.
- 사용상의 주의사항 관련:
 - 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 외국 허가사항 및 유사품목 허가사항을 반영하였으나, 일부 문구에 대하여 시정이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : XR 500mg(2008년 허가), XR 750mg(2009년 허가), CPP 제출
- 멕시코 : 2013년 XR 500mg, 750mg 허가 받음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자사 속방정(250, 500, 1000mg)과의 허가사항 비교표 제출

9. 비교용출시험자료(주성분 제조원 추가)

- 1) 원료약품 및 그 분량 변경 : 변경 없음

공정	변경 전	변경 후	변경수준
주성분 제조원	UCB Pharma SA. (대조약 제조원)	1) UCB Pharma SA. 2) AMPAC FINE CHEMICALS (시험약 제조원)	B (주성분 제조원 변경)

- 2) 제조방법 : 변경수준 B
- 3) 제 조 소 : 변경 없음
- 4) 최종 변경수준 : [별표3]의 B 수준 (허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료)
- 5) 각 용량 별 비교용출시험보고서(주성분 제조원 간 비교) 평가서 제출, 동등함을 확인함