의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.3.20	접수번호	20180052857 20180051593 20180050890 20180051621 20180051630
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신 청 인 (회사명)	한국유씨비제약(주)		
제 품 명	브리비액트액(브리바라세탐) 브리비액트정10밀리그램(브리바라세탐) 브리비액트정25밀리그램(브리바라세탐) 브리비액트정50밀리그램(브리바라세탐) 브리비액트정100밀리그램(브리바라세탐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	브리바라세탐		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	(액) 100mL 중 주성분 브리바라세탐 별규 1.0그램 (10mg정) 1정(113.40mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 10.0밀리그램 (25mg정) 1정((141.75mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 25.0밀리그램 (50mg정) 1정(280.80mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 50.0밀리그램 (100mg정) 1정(556.20mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 100.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	부가요법 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법 (16세 이상)	
	용법용량	발작감소 대비 잠재적 부작용에 대한 의료진의 평가에 따라 초회 권장 용량으로 50mg/day 혹은 100mg/day를 투여한다. 아침과 저녁으로, 1일 2회 동일하게 나누어 투여하며, 투여용량은 각 환자별 효과와 내약성을 바탕으로 50mg/day에서 200mg/day로 조정할 수 있다. (정제) 이 약은 필름코팅정으로 물과 함께 전체를 복용하며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. (액제) 이 약은 복용 직전 물 혹은 주스에 희석할 수 있으며, 음식과 상	

		관없이 복용할 수 있다. 또한 코위영양관(nasogastric tube) 혹은 위루관(gastrostomy tube)으로 투여할 수 있다. <u>복용을 잊었을 경우</u> 1회 이상의 복용을 잊었을 경우, 기억나는 즉시 1회 용량을 복용하며, 이후 돌아오는 아침 혹은 저녁시간에 복용한다. 이는 이 약물의 혈중 농도가 효과를 나타내는 레벨아래로 떨어지는 것을 방지하며, 발작 발생을 예방한다. <u>투여중단시</u> 이 약 투여를 중단하고자 할 때, 점차적으로 주 50mg/day씩 감량하기를 권장한다. 50mg/day를 투여한지 1주 이후 마지막주에는 20mg/day 투여를 권장한다. <u>고령자(65세 이상)</u> 고령자에게 투여용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상의 고령환자에게 임상 경험은 제한적이다. <u>신장애</u> 신장애 환자에게 투여용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 제한적 자료로 인해 투석을 하고 있는 말기 신장애 환자에게 권장되지 않는다. <u>간장애</u> 만성 간질환 환자에게 이 약물의 노출은 증가한다. 초기투여용량은 50mg/day가 권장되며, 모든 간장애 환자에게 최대투여용량은 150mg/day, 1일 2회 분할 투여가 권장된다.
최종 허가 사항	허가일자	2019.3.4.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

<table>
<tr><td>국외 허가현황</td><td colspan="3">▸ 국외
- EU에서 2016.01.14.에 최초 허가 이후 미국, 호주, 스위스, 캐나다 등에서 허가 받음. 이번 국내허가 신청 제형에 75mg 정제와 주사용 액제 10mg/mL은 포함되지 않음.

<table>
<tr><th>국가</th><th>제형</th><th>허가일</th></tr>
<tr><td>EU</td><td>필름코팅정제 10, 25, 50, 75, 100mg
경구용 액제 10mg/mL
주사용 액제 10mg/mL</td><td>2016.1.14</td></tr>
<tr><td>US</td><td>필름코팅정제 10, 25, 50, 75, 100mg
경구용 액제 10mg/mL
주사용 액제 10mg/mL</td><td>2016.2.18</td></tr>
<tr><td>캐나다</td><td>필름코팅정제 10, 25, 50, 75, 100mg
경구용 액제 10mg/mL
주사용 액제 10mg/mL</td><td>2016.3.9</td></tr>
<tr><td>스위스</td><td>필름코팅정제 10, 25, 50, 75, 100mg
경구용 액제 10mg/mL
주사용 액제 10mg/mL</td><td>2016.6.10</td></tr>
<tr><td>호주</td><td>필름코팅정제 10, 25, 50, 75, 100mg
경구용 액제 10mg/mL
주사용 액제 10mg/mL</td><td>2016.8.4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단</td><td>허가담당자</td><td>김수지, 김은희, 오정원</td></tr>
<tr><td>심사부서</td><td>순환계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 유선애, 남지연, 김연진, 김지명, 정주연, 장정윤
(기시) 이나영, 장정윤</td></tr>
<tr><td>GMP* 평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>이영재, 김예름, 김강현, 이수정</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

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

○ **용법·용량**

이 약은 1일 2회 복용한다. 초회 권장 용량은 발작감소 대비 잠재적 부작용에 대한 의료진의 평가에 따라 1회 25mg 혹은 50mg을 투여한다. 임상반응과 내약성을 바탕으로 1일 50mg[1일 2회, 1회 25mg]에서 200mg[1일 2회, 1회 100mg]으로 증량 혹은 감량할 수 있다. (정제) 이 약은 필름코팅정으로 물과 함께 전체를 복용하며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. (액제) 이 약은 복용 직전 물에 희석할 수 있으며, 음식과 상관없이 복용할 수 있다. 또한 코위영양관(nasogastric tube) 혹은 위루관(gastrostomy tube)으로 투여할 수 있다. <u>복용을 잊었을 경우</u> 1회 이상의 복용을 잊었을 경우, 기억나는 즉시 1회 용량을 복용하며, 이후 돌아오는 아침 혹은 저녁시간에 복용한다. <u>투여중단시</u> 이 약의 투여를 중단하고자 할 때, 1주 간격으로 1일 50mg씩 점차적으로 감량한다. 1일 50mg을 투여한지 1주 이후 마지막 주에는 1일 20mg 투여를 권장한다 ('2. 경고'항 참조). <u>고령자(65세 이상)</u> 고령자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다. 65세 이상의 고령환자에게 임상 경험은 제한적이다('12. 전문가를 위한 정보'항 참조).. <u>신장애</u> 신장애 환자에게 투여용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신장애 환자에게 권장되지 않는다.

간장애

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

○ 사용상의 주의사항

1.경고

1) 자살충동 및 자살행동

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

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

2) 신경정신과적 이상반응

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

3) 투약중단

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

2. 다음 환자는 투여하지 말 것

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

2) (정제) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애

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

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

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

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

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

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

2) 이상반응 일람표

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

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

표1. 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

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

3) 특정 이상 반응에 대한 기술

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

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

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

5. 일반적주의

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

6. 상호작용

상호작용 시험은 성인에 대해서만 실시되었다.

1) 약력학적 상호작용

① 레비티라세탐

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

② 알코올

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

2) 약동학적 상호작용

이 약에 대한 다른 의약품의 영향

이 약의 주된 대사경로는 비-CYP 의존성 아미다제에 의한 가수분해이다. 이 약의 다른 대사 경로는 CYP2C19에 의해 매개되는 수산화반응이다. CYP2C19 강력한 억제제(플루코나졸, 플루복사민 등)와의 병용 투여시 브리바라세탐의 혈중 농도가 증가 할 수 있으나, 임상적으로 연관되는 CYP2C19에 의한 상호작용의 가능성은 적다.

① 리팜피신

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

다른 의약품에 대한 이 약의 영향

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

의미한 영향을 나타내지 않았다. In-vitro 시험에서, 이 약은 OAT3를 억제하였으며, OAT3에 의해 수송되는 의약품의 혈중 농도를 증가 시킬 수 있다.

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

표 1: 이 약과 다른 항뇌전증약물(AEDs) 간의 상호작용

병용투여된 항뇌전증약물 (AEDs)	브리바라세탐의 혈장 농도에 대한 항뇌전증약물(AEDs)의 영향	항뇌전증약물(AEDs) 혈장 농도에 대한 브리바라세탐의 영향
카르바마제핀	AUC 26% 감소, 용량조절 요구되지 않음	영향 없음 카바마제핀-에폭시드 증가 (아래참조) ** 용량조절 요구되지 않음
클로바잠	자료 없음	영향 없음
클로나제팜	자료 없음	영향 없음
라코사미드	자료 없음	영향 없음
라모트리진	영향 없음	영향 없음
레비티라세탐	영향 없음	영향 없음
옥스카르바제핀	영향 없음	영향 없음 (모노하이드록시 유도체, MHD)
페노바르비탈	AUC 19% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음
페니토인	AUC 21% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음 AUC 20% 증가*
프레가발린	자료 없음	영향 없음
토피라메이트	영향 없음	영향 없음
발프로산	영향 없음	영향 없음
조니사미드	자료 없음	영향 없음

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

** 카르바마제핀

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

② 경구피임제
에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15mg)을 포함한 경구피임제와 이 약 1일 100 mg용량의 병용투여는 어떠한 약물의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
1일 400mg(일일 최대 권장 용량의 2배) 용량을 에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15mg)을 포함한 경구 피임제와 병용투여 하였을 때, 에스트로겐 및 프로게스틴 AUC의 27% 및 23% 감소가 관찰되었고 배란 억제에 대한 영향은 없었다(내인성 표지자인 에스트라디올, 프로게스테론, 황체호르몬, 난포자극호르몬, 성호르몬 결합 글로불린에서 변화는 관찰되지 않았다).
보다 낮은 용량의 경구 피임약을 사용한 시험은 실시되지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

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

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

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

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

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

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 랫트 시험에서 이 약이 모유로 분비되는 것이 확인되었다.

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

3) 가임여성

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

8. 소아에 대한 투여

16세미만의 소아에서 안전성와 유효성은 아직 확립되지 않았다.

9. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향

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

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

10. 과량투여시의 증상과 처치

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

2) 처치: 이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여 치료에는 일반적인 보조요법이 포함되어야 한다. 이 약의 10% 미만이 뇨 중으로 배설되기 때문에 혈액투석은 이 약의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다
3) 개봉 후 5개월 이내에 복용하여야 한다(경구용 액제에 한함)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 : 이 약은 뇌에 있는 시냅스 소포 단백질 2A (SV2A)에 대해 높은 선택적 친화성을 나타낸다. SV2A에 대한 결합이 이 약 항경련 작용에 대한 주요 작용기전으로 생각된다.

2) 약동학적 정보
흡수 : 이 약은 경구투여 후 신속하고 완전하게 흡수되며 약동학은 10 mg ~ 600 mg의 범위에서 용량 비례적이다. 공복에 정제를 복용할 경우 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중앙값은 1시간이다. (Tmax 범위는 0.25 ~ 3시간이다). 고지방식이 후의 이 약의 흡수속도는 느려졌으나 흡수정도에는 변화가 없었다.

분포 : 이 약은 혈장단백질에 약하게 결합된다 (≤20%). 분포용적은 0.5 L/kg이며 총체수분에 근접한 수준이다. 지질친화성이 우수하여 세포막 투과성 높다.

대사 : 이 약은 일차적으로 아마이드기의 가수분해를 통해 카르복시산으로 대사되고, 이차적으로 프로필기 대한 하이드록시화를 통해 대사된다. 카르복시산 대사체 (뇨중 용량의 34%)를 형성하는 아마이드기의 가수분해 과정은 간 및 간외의 아미다제(amidase)의 도움을 받는다. 시험관내에서, 이 약의 하이드록시화는 주로 CYP2C19에 의해 조절된다. CYP2C19 대사 저해자에서, 하이드록시 대사체 생성은 10배 감소되고 브리바라세탐의 혈중 농도는 22% 또는 42% 증가된다. 추가적인 대사체 (하이드록시산 대사체)는 주로 (CYP2C9에 의해) 카르복시산 대사체에 있는 프로필기의 하이드록시화에 의해 생성된다. 3개의 대사체는 약리학적으로 비활성이다.

배설 : 이 약은 주로 대사 및 뇨중 배설을 통해 제거된다. 대사체를 포함하여 복용량의 95% 이상은 복용 후 72시간 이내에 뇨중으로 배설된다. 이 약의 1% 미만은 대변으로 배설되며 10%는 미변화체의 형태로 소변으로 배설된다. 말기 혈장 반감기 (t1/2)는 약 9시간이다.

다른 약물과의 상호작용
In-vitro 시험에서 이 약의 체내동태는 CYP(예: CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 및 3A4) 또는 수송체(예: P-당단백질, BCRP, MRPs) 억제제에 의해 유의하게 영향을 받지 않는 것으로 확인되었다.

고령자 : 이 약 1일 용량 400 mg을 1일 2회로 투여 받은 고령의 시험대상자 (65-79세; 크레아티닌 청소율 53 - 98 ml/min/1.73 m^2)에 대한 시험에서, 이 약의 혈장 반감기는 65-75세군과 75세 이상군에서 각각 7.9시간 및 9.3시간이었다. 이 약의 항정상태 혈장 청소율은 건강한 청년 남성 시험대상자 (0.83 ml/min/kg)에 비해 약간 더 낮았다(0.76 ml/min/kg). 용량 조절은 요구되지 않는다(용법용량

참조).

신장애 : 중증의 신장애 (크레아티닌 청소율이 <30 ml/min/1.73m²이고 투석을 요하지 않음)가 있는 시험대상자에 대한 시험에서, 이 약의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 건강한 시험대상자에 비해 적정한 수준으로 증가되었으나 (+21%) 산, 히드록시, 히드록시산 대사체의 AUC는 각각 3배, 4배, 21배 증가된 것으로 확인되었다. 비 활성 대사체의 신장 청소율은 10배 감소되었다. 히드록시산 대사체는 비임상시험에서 안전성 문제가 있는 것으로 확인되지 않았다. 경증, 중등도, 중증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다 (용법용량 참조). 이 약은 혈액투석을 실시하고 있는 환자에서는 연구되지 않았다.

간장애 : 간경변(Child-Pugh 등급 A, B, 및 C)이 있는 시험대상자에 대한 약동학 시험에서, 건강한 시험대상자에 비해 질병 중증도와 관계없이 이 약에 대한 노출량이 비슷하게 증가된 것으로 확인되었다(경증, 중등도, 중증의 간장애 환자에서 각각 50%, 57%, 59% 증가). 간장애 환자에 대해 용량 조절은 권장되지 않는다(용법용량 참조).

성별 : 성별에 따른 이 약의 약동학은 차이가 없다.

인종 : 이 약의 약동학은 뇌전증 환자로부터 얻은 집단약동학 모델링에서 인종 (백인, 흑인/미국흑인, 아시아인, 미국 인디언/알라스카 원주민, 히스패닉/라틴계)에 유의한 영향을 받지 않았다.

3) 임상시험 정보

부분 발작의 부가요법을 위한 이 약의 유효성은 16세 이상의 시험대상자에 대해 실시된 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 고정용량, 다기관 시험 3개에서 입증되었다. 이러한 시험에서 이 약의 일일용량은 5 – 200 mg였다. 모든 시험은 8주의 베이스라인 기간 이후 용량 상향조절 없이 12주의 치료기간으로 구성되었다. 환자 1558명이 시험약을 투여 받았고 1099명이 이 약을 투여받았다. 시험등록 기준에서, 환자들은 항뇌전증약 1개 또는 2개로 치료하였음에도 불구하고 조절되지 않는 부분 발작이 있어야 했다. 환자들은 베이스라인 기간 동안 부분 발작을 최소 8번 이상 경험해야 했다. 일차 유효성 평가 변수는 위약대비 부분발작 빈도의 감소율과 베이스라인으로터 부분발작 빈도가 50% 이상 감소한 대상자의 비율인 50% 반응율이었다.

시험 등록 시 가장 흔히 복용한 항뇌전증약은 카르바마제핀 (40.6%), 라모트리진 (25.2%), 발프로에이트 (20.5%), 옥스카르바제핀 (16.0%), 토피라메이트 (13.5%), 페니토인 (10.2%) 및 레비티라세탐 (9.8%)이었다. 시험 N01358에서, 시험대상자 중 이전에 항뇌전증약을 복용한 과거력은 18.9%가 0-1개, 33.8%는 2-4개, 47.2%는 5개 이상이었다. 3개의 시험에서 베이스라인 발작 빈도의 중간값은 2일 동안 9건이었다. 환자들은 평균 뇌전증 지속 기간이 약 23년이었다.

유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다. 전체적으로, 이 약은 16세 이상의 환자의 부분 발작에 대한 부가요법으로서 1일 50 mg ~ 200 mg 용량으로 투여했을 때 효능이 있었다.

표 2: 28일동안 부분 발작 빈도에 대한 주요 유효성 결과

시험	위약	브리바라세탐		
		50mg/day	100mg/day	200mg/day
시험 N01253[1]				

	n = 96	n = 101		
위약 대비 감소율(%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
반응률**(%)	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
시험 N01252(1)				
	n = 100	n = 99	n = 100	
위약 대비 감소율 (%)	NA	9.2 (p=0.274)	20.5(2) (p=0.010)	~
반응률**(%)	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0(2) (p=0.023)	~
시험 N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)
반응률**(%)	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)

n = 시험약을 적어도 1회 투여 받은 무작위배정된 환자

~ 해당 용량에 대한 시험을 실시하지 않음

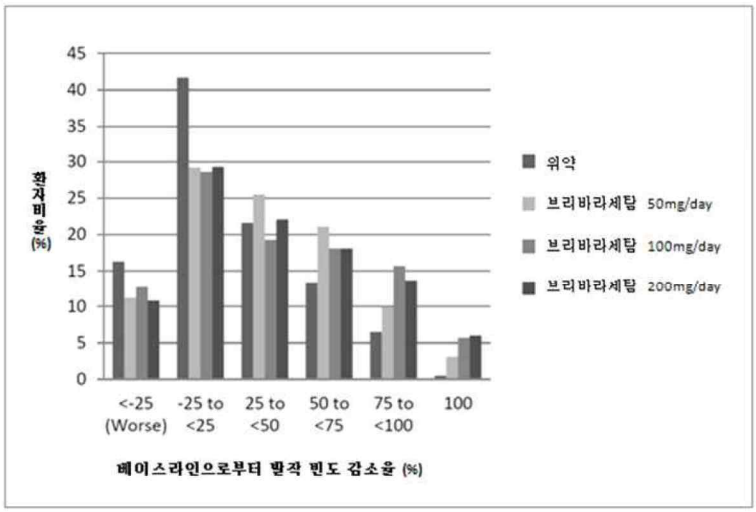
* 통계적으로 유의함

** 반응률: 베이스라인 이후 치료기간까지 28일 동안 부분 발작 빈도의 최소 50%의 감소를 달성한 시험대상자의 비율로 정의됨

(1) 환자의 20%가 레비티라세탐을 병용투여 받고 있었다

(2) N01252에 대한 일차 결과에서 이 약 1일 50mg투여했을 때는 위약 대비 이 약 투여 군간의 통계적 유의성을 보이지 않았다. (p값>0.05) 이후 시행된 이 악을 1일 100mg을 투여한 시험에서는 통계적으로 유의함을 보였다.

그림 1은 3개의 시험에서 28일 동안 부분 발작 빈도의 베이스라인으로부터의 감소한 정도에 따른 환자 비율(레비티라세탐 병용투여 환자 제외)을 보여준다. 부분 발작 빈도가 25% 이상 증가한 환자는 "악화(worse)"로 왼쪽에 제시되어 있다. 부분 발작 빈도의 베이스라인으로부터의 감소율 향상을 보인 환자는 오른쪽 4개 범주에 제시되어 있다. 발작 빈도가 50% 이상 감소된 환자 비율은 위약, 50 mg/day, 100 mg/day, 및 200 mg/day에 대해 각각 20.3%, 34.2%, 39.5%, 및 37.8%였다.



특수환자군
고령자
주요 이중눈가림 위약대조 시험 3개에 65세 – 80세 고령환자 38명이 포함되었다. 데이터가 제한적이기는 하지만, 유효성은 보다 낮은 연령대의 시험대상자와 비슷하였다.

공개 연장 시험
모든 시험에서, 무작위배정 시험을 완료한 환자의 81.7%가 장기간의 라벨공개 기간연장 시험에 등록되었다. 무작위배정 시험에 등록한 이후, 6개월 동안 이 약에 노출된 시험대상자의 5.3% (n=1500)가 발작이 발생되지 않았고 12개월 (n=1188) 및 24개월 (n=847) 동안 노출된 시험대상자에 대해 각각 4.6% 및 3.7%가 발작이 발생되지 않았다.

4) 독성시험 정보
① 표준 안전성 약리시험에서, 주요 효과가 CNS와 관련이 있는 것으로 확인되었다(주로 일시적인 CNS 억제 및 자발운동량 감소). 이러한 효과는 약리학적 활성 용량 2 mg/kg의 배수(50배 이상) 즉, 100 mg/kg에서 확인되었다. 학습 및 기억 기능에 영향을 미치지 않았다.

② 개에게 이 약 투여 시 사람에서의 임상용량인 200 mg/day과 유사한 노출량에서 유해한 간 변화(주로, 포르피린증)가 나타났다. 그러나, 이 약 및 구조적으로 관련이 있는 화합물에서 수집한 독성시험 자료에 따르면, 개에서 발생된 간 변화는 인간과 관련이 없는 작용기전을 통해 발생되었다. 랫트와 원숭이에서 사람에서의 임상용량보다 훨씬 더 높은 (5-42배) 노출량에서 이 약의 반복투여 후 유해한 간 변화는 확인되지 않았다.

③ 유전독성은 세균 및 포유동물 세포의 시험관내(in-vitro) 시험에서 평가되었고, 랫트와 마우스는 생체내(in-vivo)에서 평가되었다. 이 약은 돌연변이원성 또는 염색체구조이상의 증거를 보이지 않았다.

④ 랫트와 마우스에 대한 발암성 시험이 실시되었다. 랫트에서 얻은 결과는 종양유발 가능성이 있음을 제시하지 않았다. 마우스에서 얻은 결과(수컷 마우스에서만 나타난 간세포 종양 발생률의 보통 수준의 증가)는 알려진 설치류 특이적인 현상인 페노바르비톤-유사 간효소 유도와 관련된 비유전독성 학적 작용기전의 결과로 간주된다.

⑤ 이 약은 수컷 또는 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았고 랫트 또는 토끼에서 최기형성이 없는 것으로 입증되었다. 배태자 독성이 이 약의 모체독성용량에서 토끼에서 관찰되었다. 토끼에서, 이 약은 태반을 손쉽게 통과하며 모유로 분비되는 것으로 확인되었다.

⑥ 랫트에서 남용 가능성을 조사하였고, 시험 결과 약물 남용 또는 의존성의 잠재적인 가능성은 제시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 브리바라세탐

* 주성분 제조원 : 한국유씨비제약(주)

- 주소 : Chemin du Foriest, Braine-L'Alleud, 1420 Belgium,Chemin de Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium
- DMF 등록번호 : 수206-5-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1. 신약 2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임. - 재심사 기간 : 2019.03.04. ~ 2025.03.03.(6년) - 재심사 신청기간 : 2025.03.04. ~ 2025.06.03. 3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것. 4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-3019, 2019.03.04.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.3.20				2018.3.20
보완요청 일자		2019.9.12	2019.9.12	(액제)2018.5.4 (정제)2018.5.18	2018.8.20
보완접수 일자		2018.11.12	2018.11.12	(액제)2018.10.4 (정제)2018.11.11	2018.11.7
최종처리 일자	2019.3.4				2019.3.4

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

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	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
   2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 (장기 12개월, 가속 6개월)
   2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 위해성 관리계획(RMP)

[심사자 종합의견]

- 브리바라세탐은 부분발작에 대한 부가요법 치료제로, 필름코팅정제(10, 25, 50, 75, 100mg), 경구용액제(10mg/ml), 주사용 액제(10mkg/ml)의 3개 제형으로 유럽, 미국, 호주, 캐나다, 스위스 등에서 2016년 이후 시판 허가를 받았으며, 국내에는 필름코팅정제(10, 25, 50, 100mg) 및 경구용액제(10mg/ml)의 2개 제형에 대한 허가를 신청하였음.
- 생물약제학 시험을 통해 10mg, 50mg 100mg 정제 제형간의 생물학적 동등성을 입증하였으며, 50mg 정제와 경구용액제(10mg/ml) 5ml 간의 생물학적 동등성을 입증하였음. 건강인 대상 약동학 시험에서 2.5~100mg 용량범위에서 약동학 파라미터의 선형성을 확인하였으므로 25mg 정제의 제형에 대한 노출 비례성이 확보되었음이 인정됨.
- 반복투여 독성 시험 자료에서 개의 간에 포르피린 축적이 보고되었으나 개에서의 특이 반응으로 인간에서의 안전성과 무관한 것으로 판단됨. 안전성약리시험중 중추신경계에 대한 시험 일부가 비-GLP 기관에서 실시되었으나, GLP기관에서 수행된 필수시험인 어윈시험의 결과와 이들 비-GLP 기관에서 실시된 추적시험의 결과가 유사하므로, 비-GLP 기관에서 수행된 시험의 결과는 인정 가능한 것으로 판단됨.
- 간기능 손상 환자에서 약물 노출 증가가 나타났으므로 용량 감소에 대한 필요성 인정됨. 3건의 핵심 임상시험에서 1일 100mg의 용량에서 모두 유효성이 입증된 반면, 50mg 용량에서는 유효성 결과가 1건의 임상시험에서만 유의하였던 점을 고려했을 때, 간 손상 환자에서의 초회 및 최대 용량으로 각각 1일 50mg 과 100mg으로 설정함은 인정 가능함.
- 브리바라세탐액의 신청 용법으로 “이 약은 복용직전 물 또는 주스에 희석할 수 있다”고 설정하였으나, 이를 입증하기 위한 의약품동등성시험기준 [별표5]의 기준에 적합한 자료가 제출 되지 않았으므로, 신청사항에서 삭제하는 것에 대해 민원인과 협의하였음.
- 2건의 한국인이 포함된 다국가 임상자료가 포함된 가교자료설명서를 제출하였으며 적절함.

- 전체 시험대상자 760명중 26명의 한국인이 포함된 핵심임상시험(N01358)에서는 100mg/일과 200mg/일 용량 투여군에서 발작 빈도 감소 및 50% 반응자 비율이 통계적으로 유의하게 개선되었음을 입증하였으며, 한국인과 전체대상자 및 비-한국인간 비교시 효과 크기의 유사한 경향을 보였음.
- 더 많은 수의 한국인이 포함된(총 391명 중 81명) 비핵심임상시험(N01254)에서는 1차 유효성 평가변수인 발작 빈도 감소에서 위약대비 우월성을 입증하지 못하였으나, 2차 유효성 평가변수인 50% 반응자 비율에서는 통계적으로 유의함을 나타냈으며, 전체 대상자, 한국인 및 비-한국인간의 비교시에 발작빈도 감소 및 50% 반응자 비율 모두에서 효과 크기 경향은 유사하게 나타났음. 유효성 입증 실패 사유로서 가변 용량에 따른 위약군에서의 반응 증가 등 시험 디자인에 의한 것으로 설명 할 수 있으며, 안전성 분석 결과에서도 한국인과 비한국인 및 전체대상자 간의 유의한 차이는 발견되지 않았음.
- 브리바라세탐의 핵심 임상시험이 실시된 국가와 한국에서의 의료행태가 유사하였고, 브리바라세탐과 동일 기전의 기허가 약물인 레비티라세탐의 허가사항 및 안전성 자료 비교시, 민족적 요인에 의한 차이가 없었음. 따라서 가교자료설명서는 외국에서 실시된 임상시험 자료의 한국인에서 적용을 타당하게 설명하는 것으로 인정 가능함.
- 참고로, 백인과 일본인의 PK 프로파일 비교 결과 유사한 양상을 나타내었음.

[약어 및 정의]

- AED Antiepileptic drug
- AUC Area under the plasma concentration vs. time curve
- BRV Brivaracetam
- Cmax Maximum plasma concentration
- CYP Cytochrome P450
- EEG Electroencephalogram
- hERG human Ether-a-go-go related gene
- ILAE International League Against Epilepsy
- LEV Levetiracetam
- LTFU Long-term follow-up
- MES Maximal Electroshock
- MTD Maximum Tolerated Dose
- NMDA N-methyl-D-asparate
- NOAEL No Observable Adverse Effect Level
- PBO Placebo
- PK Pharmacokinetic
- POS Partial-onset seizure(s)
- PSUR Periodic Safety Update Report
- PTF Peak-trough fluctuation
- SUDEP Sudden unexplained death in epilepsy
- SV2A Synaptic vesicle protein 2A
- TEAE Treatment-emergent adverse event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 :
  - 브리비액트액(브리바라세탐)
  - 브리비액트정10, 25, 50, 100밀리그램(브리바라세탐)
  - 브리비액트액(브리바라세탐)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 113 항전간제
- 약리작용 기전

: 시냅스 소포 단백질(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)에 결합하여 신경전달물질의 세포외유출을 조절

1.2. 기원 및 개발경위

- 브리바라세탐은 뇌의 시냅스 소포단백(SA2A)에 높은 선택적 친화력을 나타내는 항경련제로소, 16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법으로서 유럽에서 2016.1.14. 최초 승인되었고, 이후 미국(2016.2.18.), 호주(2016.8.2.), 스위스(2016.10.6.), 캐나다(2016.3.9.) 등에서 승인되었다.
- 이 후 4세 이상의 소아 및 청소년을 대상으로 적응증이 확대되어 유럽(2018.7.11.), 미국(2018.05.10.) 등의 허가사항에 반영되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 뇌전증(epilepsy)은 특별한 원인인자(예, 전해질 불균형, 산염기 이상, 요독증, 알코올 금단현상, 심한 수면박탈상태 등) 없이 만성적으로 발작이 나타나는 질환으로 유병률은 1,000명당 4~10명정도로 추정되며, 매년 10만명당 20~70명이 새로이 발생되는 것으로 알려져 있다. 특히 소아기(0-9세)와 노년기(60세 이상)에서 많이 발생한다. 뇌전증의 전체 발생률은 남성에서 더 높고, 사회경제적 취약계층에 속하는 사람들도 사회경제적 상태가 보다 좋은 계층에 비해 뇌전증의 유병률이 보다 높은 것으로 보고되었다. 뇌전증에 대한 병인과 위험요인도 연령 및 지리적 위치에 따라 차이가 있다. 선천성, 발달, 유전적 질환은 대부분 소아기, 청소년기, 성인기에서 뇌전증과 관계가 있다. 두부 외상, 중추신경계 감염, 종양은 어떠한 연령에서든 발생될 수 있으며 뇌전증으로로 이어질 수 있지만, 종양은 40세 이후 더 흔하다. 뇌혈관 질환은 60세 이상에서 뇌전증에 대한 가장 흔한 위험요인이다.
- 발작(seizure) 또는 뇌전증 발작(epileptic seizure) 은 중추신경세포의 집합체로부터 유래되는 비정상적이고 과도하고 동시적인 방전으로 인한 돌발적인 사건으로, 신경세포의 일시적이고 불규칙적인 이상 흥분현상에 의하여 발생하는 모든 증상을 통틀어 발작이라고 한다. 새로 개정된 국제간질발작분류법(2017)[1] 에 따르면, 발작은 임상증상과 뇌파의 소견에 따라 부분발작(focal onset), 전신발작(generalized onset), 기타(unknown)구분한다. 부분발작은 대뇌피질의 일부 국소 부위에서 기인한 발작을 의미하고, 전신발작은 대뇌의 광범위한 부위에서 동시에 양측이 대칭적으로 시작하는 것을 말하며, 부분발작이 전체의 60% 정도로 가장 흔하다.
- 뇌전증의 치료는 일차적으로 항경련제를 사용하여 약물치료를 시행하며 환자의 연령, 발작 유형, 동반이환의 존재, 약물의 유효성, 내약성 등에 따라 적절한 약물을 선택한다. 새롭게 진단받은 뇌전증

1) 국제간질퇴치연맹(International League Against Epilepsy, ILAE), 표는 간질의 역학 및 분류(이병인, 대한의사협회; Special Issue)에서 발췌

환자의 약 70%는 항경련제로 치료되는 것으로 알려져 있다. 약물치료는 단독요법을 먼저 시도하며, 단독요법으로 발작이 완전히 조절되지 않을 경우에는 다른 항경련제를 추가하여 병용요법을 시행한다. 뇌전증 환자의 60%는 한 가지 약물로 관해되고 약 5~10%이는 두 가 지 이상의 병용요법에 의해 관해되며 나머지 약 30%는 약물치료에 반응하지 않는 약물 저항성 뇌전증이다. NICE 뇌전증 치료 가이드라인[2]에 따르면 부분발작의 1차 치료제로 카바마제핀과 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카바마제핀, 발프로산을 사용하고, 1차 치료제에 효과가 없을 경우, 부가요법으로 카바마제핀, 클로바잠, 가바펜틴, 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카바마제핀, 발프론산, 토피라메이트를 병용하도록 권고하고 있다.

- 항전간제 허가현황

  고전적으로 널리 사용되고 있는 1세대 항경련제는 칼슘채널 또는 나트륨 채널을 차단하거나 GABA 수용체에 작용하여 억제성 신경전달을 강화하거나 흥분성 신경전달을 억제하는 작용기전을 가지며 발프론산, 카바마제핀, 페노바비탈 등이 있다. 1990년대 이후에 개발된 2세대 항경련제는 처음에는 추가 약물요법으로 사용되다가 작용기전이 기존의 항경련제와 다른 성질을 갖는 것이 많고 심각한 부작용이 적으며 또 약물 상호 작용 측면에서 우수한 점이 있어 점차 단일 요법제로도 널리 이용되고 있으며, 이러한 약물로는 토피라메이트, 라모트리진, 옥스카바마제핀, 레비티라세탐, 프레가발린, 조니사미드 등이 있다. 2000년대 이후 1,2세대 뇌전증 치료제의 부작용을 개선하면서 치료효과를 높인 치료제가 개발되고 있는데, 국내에는 루피나미드, 라코사미드, 페람파넬이 허가를 받았다. 이러한 3세대 항경련제는 새롭게 진단된 뇌전증 환자의 치료약제로는 권고되지 않고 약제 불응성 뇌전증 환자의 부가요법으로 허가를 받았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 일반적인 항간질약의 부작용은 용량 의존적으로 나타나는 급성 증상인 어지럼증, 진정, 시야흐림, 집중력 저하, 운동실조 등의 신경계 부작용이 있으며, 이러한 증상은 감량하거나 복용을 중단하면 대부분 증상이 사라진다. 환자의 특이체질과 관련하여 나타나는 특발성 부작용은 피부발진, 다형홍반, 스티븐존슨 증후군과 피부 변화, 무과립구증, 재생불량성빈혈과 같은 혈액 부작용, 간독성 등이 있으며, 복용초기에는 정기적인 모니터링이 필요하다.
- 페람파넬등 최근 허가 받은 항경련제의 경우에 자살위험성이 높아지고, 정신과적 반응이 보고되었으며 남용가능성이 제기되었다(Schedule III).
- 브리바라세탐은 미국에서 Schedule V로 관리되고 있다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내에서 임상시험 4건이 수행되었다.

[N01254(RPCE06G0706)] 임상승인번호 11498, 임상시험일련번호 201004547, 승인일자 2007.07.20

: 다국적, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 위약 대조군, 가변용량 임상시험 : 국소성 또는 전신성 간질 환자(16~70세) 대상의 브리바라세탐(brivaracetam) 안전성 및 유효성 평가(3상)

[RPCE03D0801 Amendment 27 12Mar2015] (N01125) 임상승인번호 10481, 임상시험일련번호 201004548, 승인일자 2008.05.21.

: 16 세 이상의 간질 환자에 대하여 최대 200 mg/day 의 가변용량에서 사용된 브리바라세탐 (ucb34714)보조치료의 안전성 및 유효성을 장기간 평가하는 공개, 다기관, 추적 관찰 임상시험(3상)

---

2) National Institute for Health and Care Excellence(NICE) Epilepsies: Diagnosis and management

[N01358] 임상승인번호 2391, 임상시험일련번호 20100132592, 승인일자 2011.03.17.
: 부분 발작이 있는 환자(16 세 이상, 80 세 이하)에서 브리바라세탐의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관, 평행 집단 제 III 상 시험(3상)
[N01379] 임상승인번호 2391, 임상시험일련번호 20100132592, 승인일자 2011.03.17.
: 16 세 이상 간질 환자를 위한 보조 치료제로 사용하는 브리바라세탐의
장기간 안전성과 유효성을 평가하기 위한 공개형, 다기관, 추적 조사 연구(3상)

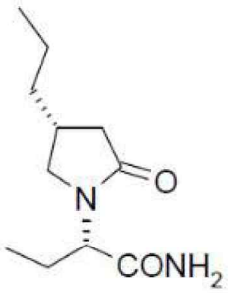
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

1) 브리바라세탐

- 명칭 : 브리바라세탐 (Brivaracetam)
- 일반명 : (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyltetrahydro-1H-pyrrol-1-yl]butanamide
- 분자식 : $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (MW=212.29)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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

1) 브리비액트애

■ 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.*

2) 브리비액트정

■ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE 백	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함

• 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

1) 브리비액트액

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병(유리), 마개(PP)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/25% RH 이하		기준 내 적합함

• 가혹시험: 제출(온도, 광, 산화, pH)

2) 브리비액트정

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함

• 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광, 산화)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항(브리비액트액, 브리비액트정) : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 48개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

Type of study/ Species/Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing facility	Study No.	Location
Single-dose toxicity							
Wistar rat	Oral, gavage	once	0, 500, 1000, 2000	No	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	TB0549	4.2.3.1
Repeat-dose toxicity							
Wistar rat	Oral, gavage	7 days	0, 200, 400, 600	No	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	TS0597	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, gavage	2 weeks	0, 100, 300, 1000	No	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	TA0618	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	4 weeks	0, 100, 300, 1000, 1500[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0661	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	13 weeks	0, 50, 100, 200, 400[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0813	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, dietary	2 weeks (palatability)	0, 100, 300, 1000, 1500	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM0939	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, dietary and gavage (qd)	28 days	0, 200, 450, 1300	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM1005	4.2.3.2
Wistar rat	Oral, dietary and gavage (bid)	26 weeks	0, 150, 230, 450[a]	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM1029	4.2.3.2
Wistar rat	Intravenous, continuous infusion	7 days	0, 200 600, 1200	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1541	4.2.3.2
Wistar rat	Intravenous, continuous infusion	4 weeks	0, 200, 600, 1000	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1540	4.2.3.2
Cynomolgus monkey	Oral, gavage (bid)	39 weeks	0, 300, 600, 900[g]	Yes	MDS Pharma Services (L'Arbresle, France)	PSM1140	4.2.3.2
Genotoxicity							
Bacterial mutation/ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 and TA1537	In vitro	-	17 to 5000µg/plate	No	Inveresk Research, (Tranent, UK)	TA0594 + amendment 1	4.2.3.3.1
Bacterial mutation/ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 and TA1537 *E. Coli* WP2 uvrA	In vitro	-	156.25 to 5000µg/plate	Yes	Inveresk Research, (Tranent, UK)	TA0663	4.2.3.3.1
Mouse lymphoma mutation/ L5178Y TK +/- mouse lymphoma cells, clone 3.7.2.C	In vitro	-	300 to 4800µg/mL	Yes	Inveresk Research, (Tranent, UK)	TA0662	4.2.3.3.1
Chromosomal aberration/ Chinese hamster ovary cells	In vitro	-	313 to 4500µg/mL	Yes	Inveresk Research, (Tranent, UK)	TA0786	4.2.3.3.1
Micronucleus test/ Wistar rat	Oral, gavage (bid)	2 days	0, 500, 1000, 2000[a]	Yes	Inveresk Research, (Tranent, UK)	TA0749	4.2.3.3.2
Muta™ mouse	Oral, gavage (bid)	28 days	0, 675, 1350[a]	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1965	4.2.3.3.2

Beagle dog	Oral, gavage	7 days	100	No	Phoenix International Preclinical Services Europe (L'Arbresle, France)	TS0614	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage	1 to 7 days	200 to 400[b]	No	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0615	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage (bid)	2 weeks	0, 100, 200, 300[a]	No	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0616	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage (bid)	4 weeks	0, 6, 15, 37.5, 94[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0660	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage (bid)	13 weeks	0, 6, 15, 37.5[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0812	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage (tid)	4 weeks	0, 15, 37.5, 75[c]	No	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM0943	4.2.3.2
Beagle dog	Oral, gavage (tid)	26 weeks	0, 15, 37.5, 75[c]	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM1013	4.2.3.2
Beagle dog	Intravenous, continuous infusion	3 days[f] 7 days[g]	10, 30, 60, 100, 150 75-150	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1542	4.2.3.2
Beagle dog	Intravenous, continuous infusion	4 weeks	0, 30, 100, 150/300/200	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1543	4.2.3.2
Cynomolgus monkey	Oral, gavage (bid)	1 day[h] 7 days	200, 400, 800[a] 1200, 1600, 3200[a]	No	MDS Pharma Services (L'Arbresle, France)	PSM1016	4.2.3.2
Cynomolgus monkey	Oral, gavage (bid)	2 weeks	0, 100, 300, 900[g]	Yes	MDS Pharma Services (L'Arbresle, France)	PSM1038	4.2.3.2
Cynomolgus monkey	Oral, gavage (bid)	4 weeks	0, 300, 600, 900[g]	Yes	MDS Pharma Services (L'Arbresle, France)	PSM1101	4.2.3.2

Type of study/ Species/Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing facility	Study No.	Location
Carcinogenicity							
C57Bl mouse	Oral, gavage	8 days (dose escalation)	Group 1: 3x600 + 5x1000 Group 2: 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 2000	No	Central Toxicology Laboratory (Cheshire, UK)	PSM1139	4.2.3.4.2
CD-1 mouse	Oral, gavage (bid)	2 weeks	0, 30, 90, 300, 900[g]	Yes	Central Toxicology Laboratory (Cheshire, UK)	PSM1171	4.2.3.4.2
CD-1 mouse	Oral, dietary and gavage (bid)	13 weeks	0, 450, 675, 1000, 1500[a]	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	PSM1256	4.2.3.4.2
CD-1 mouse	Oral, dietary and gavage (bid)	104 weeks	0, 400, 550, 700[a]	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1304	4.2.3.4.1
Wistar rat	Oral, dietary and gavage (bid)	104 weeks	0, 150, 230, 450, 700[a]	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1305	4.2.3.4.1
Hamster	Oral, gavage	1 to 22 days	600 to 2800	No	Central Toxicology Laboratory (Cheshire, UK)	PSM1138	4.2.3.4.2
Hamster	Oral, gavage	14 days	0, 50, 150, 500, 1500[g]	Yes	Central Toxicology Laboratory (Cheshire, UK)	PSM1170	4.2.3.4.2
Reproductive and developmental toxicity							
Fertility and early embryonic development (treatment before mating, during gestation and lactation periods)							
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	M: 4 weeks prior to mating up to 2 weeks post-pairing F: 4 weeks prior to mating up to G6	0, 100, 200, 400[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0978	4.2.3.5.1
Embryo-fetal development							
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	F: G6-G17	0, 150, 300, 600[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0675	4.2.3.5.2
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	F: G6-G17	0, 150, 300, 600[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0853	4.2.3.5.2
NZW rabbit	Oral, gavage	3 to 7 days	0, 100, 200, 300, 400	No	Sequani Limited (Ledbury, UK)	TA0659	4.2.3.5.2
NZW rabbit	Oral, gavage (bid)	F: G6-G19	0, 50, 100, 200, 300[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0795	4.2.3.5.2
NZW rabbit	Oral, gavage (bid)	F: G6-G19	0, 30, 60, 120, 240[a]	Yes	Sequani Limited (Ledbury, UK)	PSM0860	4.2.3.5.2
Prenatal and postnatal development							
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	G6-L20	0, 150, 300, 600[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1330	4.2.3.5.3
Studies in juvenile animals							
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	PND 4-28	0, 150, 300, 600[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1331	4.2.3.5.4
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	PND 4-21	0, 150, 300, 600[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1550	4.2.3.5.4
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	PND 4-70	0, 150, 300, 600[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1671	4.2.3.5.4
Wistar rat	Oral, gavage (bid)	PND 4-70	0[a]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1883	4.2.3.5.4
Beagle dog	Oral, gavage (bid)	PND 4-31	0, 15, 50, 100[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1696	4.2.3.5.4

Type of study/ Species/Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing facility	Study No.	Location
Studies in juvenile animals							
Beagle dog	Oral, gavage (bid)	PND 4-276	0, 15, 30, 100[g]	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1863	4.2.3.5.4
Local tolerance							
Hemolytic potential/ Human whole blood	In vitro	-	10-50mg/mL	No	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1491 + amendment 1	4.2.3.6
Local tolerance/ New Zealand rabbit	Intravenous, intra-arterial, perivenous, intramuscular	Once	0.3 or 0.5mL of 10mg/mL	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1646	4.2.3.6
Other toxicity studies							
Mechanistic							
Cytotoxicity/ Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells	In vitro	4, 6, 24 hours	0, 50, 150, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000µg/mL	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM0789	4.2.3.7.3
Cytotoxicity/ Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells	In vitro	4, 6, 24 hours	0, 50, 150, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000µg/mL	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM0790	4.2.3.7.3
Cytotoxicity/ Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells	In vitro	4, 6, 24 hours	0, 50, 150, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000µg/mL	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	PSM0791	4.2.3.7.3
Wistar rat (Preputial, clitoral, zymbal's glands)	Oral, gavage (bid)	2 and 4 weeks	0, 300[a]	Yes	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	PSM0811	4.2.3.7.3
Wistar rat (renal toxicity)	Oral, gavage	2 weeks	0, 1000	No	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	PSM1017	4.2.3.7.3
Wistar rat (renal toxicity)	Oral, gavage	2 weeks	0, 1000	No	UCB Pharma S.A. (Braine-l'Alleud, Belgium)	PSM1088	4.2.3.7.3
Dependence							
Abuse liability/ Sprague-Dawley rat	Intravenous infusion	Sessions conducted until at least 6 animals were tested on each treatment	0, 0.32, 1.0, 3.2, 10mg/kg/infusion	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1786	4.2.3.7.4
Dependence liability/ Sprague-Dawley rat	Oral, dietary and gavage (bid)	30 days	0, 230, 450[g]	Yes	MPI Research, (Michigan, USA)	NCD1785	4.2.3.7.4
Assessment of subjective effects/ Sprague-Dawley rat	Intraperitoneal	Sessions conducted until at least 7 animals were tested on each treatment	0, 1, 10, 32, 100, 180, 320	Yes	MPI Research, (Michigan, USA)	NCD1784	4.2.3.7.4
Metabolite studies with ucb-107092-1							
Wistar rat	Continuous intravenous infusion	24 hours	2000, 3000, 5000, 6000, 10000	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1682	4.2.3.7.5
Wistar rat	Continuous intravenous infusion	14 days	0, 500, 2000, 10000	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1781	4.2.3.7.5
Wistar rat	Continuous intravenous infusion	ca 12 weeks	0, 500, 1000, 2000	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1982 + amendment 1	4.2.3.7.5
Bacterial mutation/ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 and TA1537 *E. Coli* WP2 uvrA	In vitro	-	0.32-5000µg/plate	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1760	4.2.3.7.5
Mouse lymphoma mutation/ Mouse lymphoma L5178Y cells	In vitro	-	200-2293µg/mL	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1759	4.2.3.7.5
Micronucleus test/ Wistar rat	60-min intravenous infusion	2 days	0, 500, 1000, 2000	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1800	4.2.3.7.5

Type of study/ Species/Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing facility	Study No.	Location
Embryo-fetal development/ Sprague-Dawley rat	Continuous intravenous infusion	GD6-17	0, 200, 500, 1000	Yes	Wil Research Laboratories (Ashland, Ohio, USA)	NCD1975	4.2.3.7.5
Beagle dog	Continuous intravenous infusion	24 hours	250, 1000, 2500, 5280	Yes	Charles River Laboratories (Tranent, UK)	NCD1643	4.2.3.7.5
Impurities: ucb 34713							
Wistar rat	Oral, gavage	13 weeks	0, 10, 40, 200[g]	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1754	4.2.3.7.6
Bacterial mutation/ *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 and TA1537 *E. Coli* WP2 uvrA	In vitro	-	1.6 to 5000µg/plate	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1761	4.2.3.7.6
Mouse lymphoma mutation/ L5178Y TK +/- mouse lymphoma cells	In vitro	-	8.316-2129µg/mL	Yes	Covance Laboratories Ltd (Harrogate, UK)	NCD1762	4.2.3.7.6

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드에 대한 경구 단회 투여 독성 시험에서, 각각 500 및 1,000mg/kg까지의 용량에서 사망은 발생하지 않았다. 2,000mg/kg 용량에서 모든 암컷은 전반적인 상태가 좋지 않아 안락사 시켰다. 1,000 및 2,000mg/kg 용량에서 나타난 임상적 징후는 주로 CNS와 관련된 신호(감소한 활동, 근긴장, 불안정보행, 반사작용의 상실)였다.
- 랫드에 대한 단회 투여 독성 시험 결과, 최대 비치사량은 수컷 2,000mg/kg, 암컷 1,000mg/kg으로 결정되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- NOAEL은 랫드 암컷 450mg/kg(Cmax 약 65.9㎍/mL), 개 15mg/kg(Cmax 약 21.9㎍/mL), 원숭이 900mg/kg(Cmax 약 223㎍/mL)였다.
- 랫드, 개, 원숭이 반복 투여 독성 시험에서 나타난 브리바라세탐 관련 소견은 간(암수 모두), 갑상선(주로 수컷), 신장(수컷)에서의 변화였으며, 간의 적응 변화는 주로 중심소엽성 간세포 비대, 간무게 증가, 간세포에 리포푸신 색소침착, 간효소 증가, 약물대사 효소 활성 증가 등이었다. 수컷에서 나타난 신장의 변화 유리방울신병증(hyaline droplet nephropathy)은 수컷 랫드에 특이적인 것으로 알려져 독성학적 연관성이 없는 것으로 판단된다.
- 원숭이 반복 투여 독성 시험에서 나타난 브리바라세탐 관련 임상소견은 산발적 구토, 타액 과다분비, 활성감소, 어색한 움직임, 의기 소침, 통제된 행동, 균형 상실 등이었다.

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on C_{max}

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Repeat dose	Rat	26-week oral (bid)	450	36.6 (males) 65.9 (females)	10 19
		4-week iv infusion	600	24.1 (C_{ss}, males) 41.3 (C_{ss}, females)	6.9 12
	Dog	26-week oral (tid) 4-week iv infusion	15 30	4.88 2.43	1.4 0.7
	Monkey	39-week oral (bid)	900	223	64

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on AUC

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg.h/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Repeat dose	Rat	26-week oral (bid)	450	257 (males) 464 (females)	4.6 8.3
		4-week iv infusion	600	578 (males) 992 (females)	10 18
	Dog	26-week oral (tid) 4-week iv infusion	15 30	34.7 58.4	0.6 1.0
	Monkey	39-week oral (bid)	900	2351	42

- 종별 반복 투여 독성 시험 결과는 다음과 같다.

- 랫드에 대한 13주까지의 경구 반복 투여 독성 시험에서 임상 징후는 관찰되지 않았고, 모든 용량에서 용량과 상관없는 간 중량 증가, 간세포 비대, CYP2B 유도, TC증가, CYP1A 증가가 관찰되었고, 이는 회복기 경과 후 회복되었다.
- 랫트에 대한 최대 26주간 경구 식이 병용 반복 투여 독성 시험에서 용량 의존적 간 중량 증가, 간세포 비대, 리포푸신 색소침착이 관찰되었고, 리포푸신 색소 침착의 소견을 근거로 수컷에서의 NOAEL이 150mg/kg로 결정되었었으나, 간 적응반응으로 간주되어 NOAEL은 암수 모두 450mg/kg으로 결정되었다.
- 개에 대한 최대 26주까지의 경구 반복 투여 독성 시험에서, 간 중량 증가, 간세포 괴사, 중심소엽 부위 염증, 담낭 내강 결석 등이 관찰되었다. 간세포에 갈색색소 침착, 간효소 증가 등이 관찰되어 NOAEL은 15mg/kg로 결정되었다.
- 최대 39주간 투여한 원숭이에 대한 경구 반복 투여 독성 시험에서, 산발적 구토, 과다 침분비, 활동저하, 둔한 움직임, 균형감 상실, 탈진, 반쯤 감긴 눈, 침체된 행동, 구부린 자세 등의 징후들이 관찰되었다. 간세포에 갈색색소 침착, 간 중량 증가, 간세포 비대 등이 관찰되었으나, 간의 적응반응으로서 부정적인 것으로 간주되지 않았다. 39주간의 시험에서 시험한 최고 용량(900mg/kg)을 투여 받은 수컷 두 마리가 29일째 및 77일째 위관영양 오류(gavage error)로 사망했다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험, in vivo 랫드 소핵시험(최대 2000㎍/mL)에서 음성을 나타냈다. in vitro 마우스 림포마 TK 시험에서 활성계가 없는 독성 농도(4200㎍/mL)에서 매우 약한 돌연변이 영향이 관찰되었으나, 이후에 이루어진 in vivo 랫드 소핵시험에서 소핵을 유도하지 않았으며, 해당 농도가 최신 권장 농도의 10배를 넘는 농도이므로 약한 돌연변이 영향을 양성으로 판단하지 않았다. 추가적으로 실시한 Muta 마우스 조직의 lacZ 돌연변이 유도시험을 통해, 간 및 골수에서 약물의 돌연변이 영향이 없는 것으로 관찰되었다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 암수 랫드에서 생식능력, 교미 성과, 생식기관 또는 정자 형태 및 운동성에 영향을 주지 않았다. 암수 생식 능력의 NOAEL은 1일 2회 400mg/kg/day이었다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 브리바라세탐 150, 300, 600mg/kg/day 용량을 임신 6일에서 17일까지 암컷 Wistar 랫드에게 1일 2회 경구 투여한 시험에서 태자에 대한 영향은 나타나지 않았다.
  - 모체의 경우 600mg/kg/day 용량에서 CNS 임상 징후(침분비, 부분적으로 감긴 눈), 약간의 먹이 소비량 감소가 관찰되었고, 150mg/kg/day 군에서 체중증가량 증가가 관찰되었다.
- 브리바라세탐 30, 60, 120, 240mg/kg/day 용량을 임신 6일에서 19일까지 암컷 NZW 토끼에게 1일 2회 경구 투여한 시험에서 태자의 경우 240mg/kg/day 용량군에서 배아 폐사율 증가, 생존 태자 수 감소, 태자 체중 감소, 경미한 이상 및 변종(앞다리 또는 뒷다리 골단(epiphysis)이나 지골(phalanges)의 골화 부전 또는 결여)의 발생 수 증가가 관찰되었다.
  - 모체의 경우 30mg/kg/day 용량 이상 투여 군에서 뚜렷한 체중 손실, 먹이 섭취량 감소, 대변량 감소가 관찰되었다.
  - 모체에 대한 NOAEL은 30mg/kg/day 이하이고, 태자에 대한 NOAEL은 120mg/kg/day으로 결정되었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 300mg/kg/day 이상의 투여 군에서 모체 영향은 대조군과 비교할 때 간 중량 증가(최대 12%)가 관찰되었다.
  - 출생자 생후 10~17일째까지의 증체중 감소는 대조군에 비해 5% 감소를 유발했고, 이는 질개방 나이가 대조군에 비해 2일 늦게 나타난 것과 연관된 것으로 알려져 있다.
  - 600mg/kg/day 투여군의 출생자에서 평균 체중은 이유기 후에 대조군보다 낮게 나타났다.
  - 이유기 전후 및 출생자가 성적 성숙에 도달했을 때 평가된 운동활동, 놀람반응, 학습, 기억은 투여물질의 영향을 받지 않았다.
  - NOAEL은 F0에 대하여 600, F1에 대하여 300mg/kg/day로 결정되었다.

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on C_{max}

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Reproductive toxicity	Rat	Fertility oral	400	52.1 ($C_{0.5h}$, males)[d] 79.2 ($C_{0.5h}$, females)[d]	15 23
	Rat	EFD oral	300[e] 600[f]	93.4 184	27 53
	Rabbit	EFD oral	120[f]	35.8	10
	Rat	PPND oral	600[g] 300[h]	74.9 57	21 16

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on AUC

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (µg.h/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Reproductive toxicity	Rat	Fertility	400	ND	
	Rat	EFD oral	300[d] 600[e]	1099 1801	20 32
	Rabbit	EFD oral	120[e]	198	3.5
	Rat	PPND oral	600[f] 300[g]	964[f] 377[g]	17 6.7

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 독성시험에서 1일 2회 150, 300, 600mg/kg/day를 투여한 랫드에서 성적 성숙 지표 발달, 발정 주기성, 생식 능력, 임신기간, 분만과정, 평균 착상 부위 수에 영향은 없었으나, 600mg/kg/day를 투여 군에서 확실한 독성, 즉 치사가 발생하였으며, 임상징후로는 창백하거나 서늘한 몸체, 헐떡거림, 호흡곤란, 수포음, 저활성, 약간 늘어진 또는 완전히 닫힌 눈꺼풀 도는 떨림, 보행 중 비틀거림, 흔들림이 관찰되었다.

- 이에 F1 동물의 NOAEL은 300mg/kg/day으로, F2는 600mg/kg/day으로 결정되었다.

- 발육기 독성시험에서 1일 2회 15, 30, 100mg/kg/day를 투여한 개에서 발달지표(눈 뜨기 및 치아 맹출)달성, 신경행동 기능, 안과학 또는 심전계 평가, 혈액학, 요분석 또는 생식 호르몬 수준에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

- 100mg/kg/day 용량 투여군에서 나타난 간 수치 변화는 갈색색소(포르피린 가능성 높음) 침착, 간세포 비대 등과 관련이 있었으며 가역성은 회복기 말에 관찰되었다.

- NOAEL은 30mg/kg/day으로 결정되었으며, 이 용량 군의 생후 4일째, 31일째, 276일째 AUC는 190, 63.5, 78.1㎍·h/mL이었다.

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on C_{max}

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Juvenile toxicity	Rat	9-week oral	300	86.7 on PND4 (first dose)[i] 38.9 on PND21 44.2 (males, on PND70) 61.6 (females, on PND70)	25 11 13 18
	Dog	9-month oral	30	13.6 on PND4 (first dose) 10.2 on PND31 12.1 on PND276	3.9 2.9 3.5

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on AUC

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (µg.h/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Juvenile toxicity	Rat	Oral	300	1099 on PND4 (first dose)[h] 168 on PND21 253 (males on PND70) 493 (females on PND70)	20 3.0 4.5 8.8
	Dog	Oral	30	190 on PND4 (first dose) 63.5 on PND31 78.1 on PND276	3.4 1.1 1.4

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 마우스와 랫드에서 2년간(104주)의 발암성시험이 실시되었는데, 마우스 550 및 700mg/kg/day 투여군 수컷에서 간세포 종양의 발생빈도가 증가하였다. 이는 수컷에서 특징적으로 나타나는 간세포 비대, 간효소 유도와 관련 있는 것으로 판단되었다.

- 유전독성시험(Muta 마우스) 결과 간과 골수에서 브리바라세탐은 돌연변이 유발 가능성이 없는 것으로 관찰되었다.
- 마우스 NOAEL은 수컷 400, 암컷 700mg/kg/day으로 결정되었다.
- 용량 선택은 반복 투여 독성 시험(마우스 2주 및 13주, 랫드 13주 및 26주)에서의 MTD에 근거하였다.
- 랫드에서는 투여와 관련된 신생물 변화는 관찰되지 않았다.

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on C_{max}

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Carcinogenicity	Mouse	104-week oral	400 (males) 700 (females)	9.25 (males) 38.9 (females)	2.6 11
	Rat	104-week oral	700	79.6 (males) 81.3 (females)	23 23

Safety margins for brivaracetam in pivotal studies based on AUC

Type of study	Species	Administration	NOAEL[a] (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (µg.h/mL) at NOAEL[b]	Safety margin[c]
Carcinogenicity	Mouse	104-week oral	400 (males) 700 (females)	82.2 (males) 160 (females)	1.5 2.9
	Rat	104-week oral	700	510 (males) 635 (females)	9.1 11

4.2.6. 국소내약성시험(CTD 4.2.3.6)

4.2.6.1 인체 전혈에서 16가지 제제의 용혈 잠재성 평가

- 건강한 지원자에서 채혈한 전혈의 시험관내 시험으로 판정된 브리바라세탐(10 및 20mg/mL)의 용혈성은 나

타나지 않았다.

- 30 ~ 50mg/mL의 브리바라세탐은 경미한~중증의 용혈반응을 일으켰다.
- 이 약의 임상사용 위해 제안된 농도는 10mg/mL이다.

• NZW 토끼에서 정맥내, 동맥내, 정맥주위, 근육내 투여 후 국소 내약성을 조사한 결과 국소 반응은 없는 것으로 간주되었다.

- 브리바라세탐 주사 후 최대 72시간에 4마리에서 윤곽이 뚜렷한 홍반이 발견된 반면, 대조군에서는 3마리에서 매우 약한 홍반이 관찰되었다.
- 근육내 주사 24시간 후 3마리에서 바늘 자국을 따라 근육층의 경미한 또는 약한 변성을 일으켰으나, 96시간 후에는 변성이 더 이상 나타내지 않았다.
- 상기 결과는 주사 부위의 현미경적 관찰을 통해 주사 투여의 mechanical procedure에 의해 야기된 것으로 간주되었다.

4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.7.1 기전 독성시험

• 3T3 마우스 섬유아세포를 이용한 세포독성시험 결과, 브리바라세탐을 최내 24시간 처리한 경우 1000㎍/mL 이상의 농도에서 단백질 합성을 50% 이상 저해하였다.

• 음핵선, 포피선, 짐발선(Zymbal's galnds)의 형태적 변화 유도를 확인하기 위하여 브리바라세탐을 300mg/kg/day로 2주 및 4주 동안 투여한 후 조직병리학적 변화를 관찰하였으니, 투여 관련 소견은 없었다.

- 추가적으로 신장 조직에 대한 면역세포화학적 조사를 실시한 결과, 수컷에서 α-2μ-글로불린이 높게 나타났으며, 이는 현미경 관찰에서 근위세뇨관에 hyaline droplet 발생률 증가와 관련 있는 것으로 판단되었다.

• α-2μ-글로불린의 정량적 평가를 위하여 14일 동안 1일 1회 1000mg/kg/day 경구 투여한 후, ELISA를 측정한 결과, 대조군(4.33~7.37ng/mL)에 비하여 브리바라세탐 투여 군에서 12.58~13.4ng/mL로 높게 나타났으며, 현미경 관찰에서 확인된 신장 세뇨관의 hyaline droplet 발생과 관련이 있었다.

4.2.7.2 의존성 시험

• 랫트에 대한 심리적 의존성 시험에서 브리바라세탐은 정맥 자가 투여 요법에서 양성 강화 효과를 갖지 않았다.

• 30일 장기 투여 후 갑작스런 중단에서 오는 전형적인 금단현상을 유도하는 랫드 시험에서 브리바라세탐은 의존 또는 금단현상에 상응하는 어떤 신호도 유도하지 않았다.

- 식이 혼합물(100mg/kg/day)과 경구 위관영양(130, 350mg/kg/day)의 병용투여로 30일 동안 브리바라세탐을 투여 받았고 7일 동안 기능관찰종합시험(FOB)를 수행하였다.
- 양성 대조물질에 비교하여 어떠한 징후도 발견되지 않았다.

• 랫드에 대한 약물 구분 시험에서 브리바라세탐의 자각효과에 대한 평가는 CDP(chlordiazepoxide) 자극 훈련을 완전히 대체하지 못하였으며, 이는 서로 다른 약물의 자각효과를 나타낸다.

- 300mg/kg 용량 군 8마리 중 3마리에서 약 62% 약물적합반응을 일으켰고, 나머지 5마리는 반응선택 축정 기준을 만적할 만큼 충분한 레버누름반응을 보이지 않았다.
- CDP 비교 완전한(80% 약물적합반응) 일반화는 나타나지 않았다.

• 이에 따라 브리바라세탐은 신체적 의존성, 남용성은 없는 것으로 보고되었지만, 약물자각효과에서 62% 약물적합반응을 일으켜 '부분 일반화'를 나타냄으로써 대조물질 자극훈련을 완전히 대체하지 못하였다. 이는 브리바라세탐이 대조물질과 동일한 자극효과를 나타내지 않음으로써 약물을 서로 다르게 인지하고 있음(변별력)을 입증하는 결과로 판단되었다.

4.2.7.3 광독성시험

- 브리바라세탐은 UV-B, UV-A 또는 290-700nm 범위의 가시광선을 흡수하지 않으며, 단일 경구 투여 후 랫드의 눈과 피부에 [^{14}C]-브리바라세담 축적의 증거가 없기 때문에 어떠한 감광성 특성을 갖지 않는 것으로 예상된다(3.2.S.3.1 섹션 1.1).

4.2.7.4 대사물 시험

- 인간에서 10% 한계를 초과하는 브리바라세탐 대사물 ucb-100406-1(약리활성이 없음)에 대하여 일반독성, 유전독성 및 생식독성시험을 진행한 결과, 대사물은 13주 반복 투여 후 모든 용량에서 부작용은 관찰되지 않았으며, 배·태자 발생에 영향을 주지 않았고, 기형을 유발하지 않았다. 돌연변이를 유발하거나 염색체 손상을 일으키지 않았다.
- 13주 동안 연속 정맥내 주입으로 투여된 랫드에서 예상치 못한 사망(대조군 및 브리바라세탐 투여군)이 발생했는데, 이는 대사물 투여과 관련 있기 보다는 연속 주입과 관련 있을 가능성이 높은 것으로 간주되었다.
  - NOAEL은 2000mg/kg/day로 결정되었으며, 이때 Cmax와 AUC는 수컷 50.8μg/mL 및 1220μg·h/mL, 암컷 75.7μg/mL 및 1818μg·h/mL였다.
- 세균 돌연변이시험에서 활성계 존재여부에 상관없이 최대 5000μg/plate에서 어떤 시험균주에서도 변이원성을 나타내지 않았다.
- 마우스 림포마 TK시험에서 대사물에 의해 유도된 돌연변이체 빈도는 국제평가기준(GEF, 대조물질보다 높은 10^6 세포당 126개)보다 낮았으므로 돌연변이성은 음성이었다.
- 랫드를 이용한 체내 소핵시험에서 최고 2000mg/kg/day을 24시간 간격으로 2회 투여 후 얻은 골수 혈액의 미성숙 적혈구에 소핵을 생성하지 않았다.
- 랫드를 이용한 배·태자 독성시험에서 대사물에 대한 모체의 임상징후는 없었고, 황체, 착상 또는 생존 태자 수, 착상 전후 배아 폐사율 정도, 태자 성비, 평균 대자 또는 임신자궁중량에 미치는 영향은 없었다.
  - 배·태자 자궁 내 성장과 생존, 태자 형태학은 대사물의 영향을 받지 았았다.
  - NOAEL은 1000mg/kg/day으로 결정되었으며, 이때 모체 Css 및 AUC는 33.8μg/mL 및 810μg·h/mL이었다.
- 비글견에 대한 최대내약용량 결정을 위한 연속 정맥내 주입으로 250(1일째)→1000(7일째)→2500(11일째)→5280mg/kg(15일째)로 24시간 투여한 결과, 임상징후는 없었고, 체중 또는 먹이소비량에 미치는 영향도 없었다.

4.2.7.5 불순물의 독성시험

- 브리바라세탐을 제조하는 동안 ucb34713(브리바라세탐의 부분 입체이성질체)이 최대 2.5%까지 존재하는 것으로 나타났다. 안전성시험에 사용된 브리바라세탐은 ucb34713을 0.15-1.9%로 함유하는 배치였다(2.6.7 섹션 1.4).
- 이 시험에서 사용된 브리바라세탐의 순도 범위는 98.2% 내지 100.0% (2.6.7 섹션 1.4)였다. ucb34713을 제외하고 나머지 불순물은 NMT 0.1%, 0.15%로 확인되었다.
- 13주 독성시험에서 10, 40, 200mg/kg/day로 1일 2회 ucb34713을 경구 투여한 결과, NOAEL은 40mg/kg/day으로 결정되었고, 이때 AUC는 암컷, 수컷에서 각각 68.3 및 121μg·h/mL로 나타났다.
  - 투여 9일째부터 과다활동, 입문지르기, 좁은 걸음걸이, 과도한 털손질, 침분비는 투여 후 즉시 또는

15분 이내에 관찰되었고, 고용량에서 발생률이 높았다.

- 200mg/kg/day 투여 군 암컷에서 증체중의 경미한 증가(대조군에 비해 15%), 콜레스테롤 증가가 관찰되었다. 암수 모두에서는 TG의 증가가 나타났다.
- 200mg/kg/day 투여 군 수컷에서 간세포의 갈색색소 침착을 동반한 중심소엽성 비대와 간 중량 증가, 신장에서 hyaline droplet 발생률이 증가하였다.

• 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 결과, *Salmonella typhimurium* 및 *E. coli* 균주에서 5000㎍/plate까지 시험했을 때 활성계 존재 여부와 관계없이 변이원성에 대한 증거는 없었다.
• 마우스 림포마 TK 시험에서 ucb34713에 의한 돌연변이체 빈도는 GEF보다 낮았으므로 돌연변이성은 음성이었다.
• 다른 불순물 valeraldehyde, 2-propylhept-2-enal, E-3-formyl-2-hex-2-enoic acid으로 실시하였고, 유전독성이 아님을 확인하였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 랫드에 대한 단회투여 독성시험에서, 감소한 활동, 근긴장, 불안정보행, 반사작용의 상실 등이 관찰되었으며, 최대 비치사량은 수컷 2,000mg/kg, 암컷 1,000mg/kg으로 결정되었다.
• 반복투여 독성시험에서 노출은 성별 간 서로 달랐고, 수컷에 비해 암컷에서 최대 4배까지 높았다. 개 및 영장류에서는 성별 차이는 없었다.

- CNS 외의 목표장기로는 간에서 주로 관찰되었으며, 간 중량 증가, 중심소엽성(랫트) 또는 미만성(원숭이) 간세포 비대 및 리포푸신 색소침착 등이었다. 랫드의 모든 용량, 원숭이의 고용량에서 나타났다. 랫드에서 TG 및 콜레스테롤, 영장류에서 ALT, TG, GLDH의 경미한 증가가 동반되었다.
- 개의 반복투여 독성시험에서 사람에 제안된 브리바라세탐의 범위에 비해 안전역은 없었다. 개에서의 반복투여는 간 손상과 용량 의존적 간효소 증가를 동반한 포르피린축적을 유도하였다. 민원인은 상기 포르피린증은 브리바라세탐과 구조적으로 유사한 ucb-101747-1에 대한 개 연구(Dog Liver Findings Opinion Paper, Brivaracetam-Opinion Paper-2014 Executive summary)에서 구조적 요인이 포르피린 축적을 가속화하는 병리학적 과정을 통해 발생한 것으로 확인되어 인간에서의 안전성과 무관한 것으로 판단한다고 서술하였다.

⇒ 상기 보고서는 본 비임상시험의 개에서만 확인된 브리바라세탐의 대사체 ucb-102993-1과 구조적으로 유사한 ucb-101747-1의 개에서 포르피린증 발생에 대한 보고서로서, ucb-101747-1은 구조적 특징으로 인해 개에서 포르피린 축적을 유도하였고, 구조적 유사성으로 브리바라세탐의 대사체 ucb-102993-1도 유사한 기전으로 개에서 포르피린증을 유도시킬 것으로 예측하였다. 아울러 기존에 동물에서 포르피린증을 유도하는 것으로 알려진 몇몇 화합물들이 인간에서 동일한 결과를 나타내지 않음을 명시하였다. 이는 브리바라세탐의 임상시험(2,300명, 최대 8년 추적기간)에서 간독성 특이 소견이 발견되지 않은 것으로도 확인되었으므로, 브리바라세탐은 인간에서 포르피린증을 유도할 것으로 간주되지 않는다.

- 수컷 랫드의 신장 세뇨관에 hyaline droplet이 일관성 있게 관찰되었으나, 이는 α-2μ-글로불린 축적에 기인한 것으로 나타났으며, 이는 수컷에만 해당되는 특이적 소견으로 간주된다.

• 유전독성시험에서 음성을 나타냈으므로 변이원성의 위험은 적을 것으로 판단된다. 마우스 림프종 TK 시험에서 GEF를 초과하는 유일한 결과가 관찰되었는데, 해당 농도가 세포독성 농도보다 훨씬 높은 농도에서 관찰되었고, 이후에 시행된 체내 유전독성시험에서 변이원성이 없는 것으로 나타났기 때문에 체내 시험결과를 근거로 변이원성이 없는 것으로 최종 판단된다.
• 랫드에서 발암성시험은 어떤 종양도 발생하지 않아 발암성이 없는 것으로 판단된다. 다만 마우스

고용량에서 간 종양 발생률이 수컷 특이적으로 증가하였으나, 추가적으로 실시한 간 및 골수에서 브리바라세탐의 변이원성을 확인한 시험에서 음성으로 나타났으므로 우려할 만한 것으로 판단되지 않는다.

- 랫드에서 생식능력에 영향을 주지 않았고, 랫드나 토끼에서 기형 유발 가능성을 나타내지 않았으며, F1 감각기능과 신경행동 발달에 미치는 모체 투여(최대 600mg/kg/day)의 효과는 없었다. 토끼 고용량 군에서 배자 및 모체독성이 관찰되고, 태자에서 나타난 이상징후는 모체독성에 의한 것으로 간주되었다.
- 발육기 랫드 고용량(600mg/kg/day) 투여 군에서 사망률 증가, 임상징후, 체중감소 등이 관찰되었다. 150 및 300mg/kg/day에서 새끼(F2) 성장 및 발달에 미치는 유의한 영향은 없어 NOAEL은 600mg/kg/day, F1의 생식독성에 대하여는 300mg/kg/day으로 결정되었다.
- 발육기 개 시험에서 갈색색소침착(포르피린 가능성 높음)과 관련된 변화로 보이는 간 수치의 변화 및 100mg/kg/day 암컷에서 흉선 중량 감소가 관찰되어 NOAEL이 30mg/kg/day으로 결정되었다.
- 브리바라세탐은 어떤 남용성 및 의존성이 입증되지 않았다.

- 금단증상: 랫드에게 130 및 350mg/kg/day의 용량으로 30일간 경구 투여 후 중단하였을 때, 대조군인 chlordizepoxide 투여 군에서와 같은 유의한 징후가 관찰되지 않았다.
- 강화효과시험: 랫드 자가투여시험에서 부형제에 비하여 브리바라세탐 자가 투여를 시작하거나 유지하지 않았다.

- 랫드를 이용한 약물변별시험에서 브리바라세탐은 알려진 남용 특성이 있는 chlordizepoxide를 완전히 대체하지 못했다.

- 약물구별시험: 항경련제 chlordizepoxide에 대한 훈련을 받은 랫드에게 브리바라세탐 1~320mg/kg 범위에서 선택 가능하게 하였을 때, chlordizepoxide 구분 자극에 일부분 반응하였다. 대조물질을 완전히 대체하지 못했다.

- 브리바라세탐은 UV-B, UV-A 또는 290-700nm 범위의 가시광선을 흡수하지 않으며, 단일 경구 투여 후 랫드의 눈과 피부에 [^{14}C]-브리바라세탐 축적의 증거가 없어 광독성시험은 실시하지 않았다.
- 중증의 신장애가 있는 환자에서 임상적으로 유의한 수준(10% 이상)의 약물 노출이 관찰된 대사체(ucb-107092-1)에 대하여 일반독성, 유전독성 및 생식독성을 평가한 결과, 부작용은 관찰되지 않았기 때문에 신장애가 있는 환자에 브리바라세탐의 사용에 있어서 안전성의 우려는 예측되지 않는다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험의 종류/설명	GLP (a)	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	위치
1차 효력시험 – 시험관내 - 브리바라세탐						
결합 프로파일	비적용	인간 재조합, 랫트, 기니피그, 소	시험관내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01E1509	4.2.1.1
SV2A 친화도	비적용	스프래그 돌리 랫트 대뇌피질 및 인간 재조합 단백질	해당사항 없음	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE07L0605	4.2.1.1
생체내 결합	비적용	NMRI 마우스	복강내 및 정맥내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS11024	4.2.1.1
나트륨 전류에 미치는 영향	비적용	위스타 랫트 신피질 뉴런	배양조직의 뉴런의 관류액	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE03F2702	4.2.1.1
나트륨 전류에 미치는 영향	비적용	마우스 신경아세포종 세포	시험관내 세포외 관류(extracellular perfusion)	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS10032	4.2.1.1

시험의 종류/설명	GLP (a)	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	위치
1차 효력시험 – 시험관내 - 브리바라세탐						
나트륨 전류에 미치는 영향 및 지속적 반복 발화	비적용	NMRI 마우스	시험관내 세포외 관류	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS13004	4.2.1.1
나트륨 전류에 미치는 영향 및 지속적 반복 발화	비적용	위스타 랫트 뉴런	시험관내 세포외 관류	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS13005	4.2.1.1
나트륨 전류에 미치는 영향 및 지속적 반복 발화	비적용	C57Bl 마우스 해마 절편	시험관내 세포외 관류	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS13006	4.2.1.1
나트륨 전류에 미치는 영향	비적용	스프래그 돌리 랫트 뉴런	절편의 관류액	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE04D0703	4.2.1.1
칼슘 전류에 미치는 영향	비적용	위스타 랫트 뉴런	분리된 뉴런의 관류액	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE03G0701	4.2.1.1
칼륨 전류에 미치는 영향	비적용	C57Bl6J 마우스 해마 뉴런	배양조직의 뉴런의 관류액	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE02G0304	4.2.1.1
흥분성 아미노산 유도 전류에 미치는 영향	비적용	마우스 해마 뉴런	급속 미세관류	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE04B1602	4.2.1.1
흥분성 아미노산 유도 전류에 미치는 영향	비적용	마우스 해마 뉴런	급속 미세관류	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE04B1601	4.2.1.1
간질모양 활성(epileptiform activity)에 미치는 영향	비적용	스프래그 돌리 랫트 해마 절편	시험관내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01D0202	4.2.1.1
1차 효력시험 – 시험관내 - 대사체						
ucb-107092-1의 시험관내 프로파일	비적용	인간, 랫트, 기니피그, 돼지	시험관내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE07F1207	4.2.1.1
1차 효력시험 – 생체내 - 브리바라세탐						
항경련제 프로파일	비적용	NMRI 및 DBA 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01E0701	4.2.1.1
완전히 6Hz-킨들링된 (6Hz-kindled) 발작에 미치는 영향	비적용	NMRI 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS13001	4.2.1.1
편도 킨들링(Amygdala kindling) (역치 시험)	비적용	위스타 랫트	복강내	School of Veterinary Medicine, 하노버, 독일	RRLE01E3002	4.2.1.1
편도 킨들링 (초역치 자극)	비적용	스프래그 돌리 랫트	경구, 복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01E0702	4.2.1.1
부분발작의 6 Hz 모델에서 보호 효과	비적용	NMRI 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE08H1901	4.2.1.1
편도 킨들링 (이차 전신 발작)	비적용	C57B16 Jico 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	CNS09004	4.2.1.1
GAERS에서 발작 억제	비적용	GAERS 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01F0602	4.2.1.1
자가지속 상태 간질 발작	비적용	위스타 랫트	정맥내	University of California, 로스앤젤레스	RRLE01L0601	4.2.1.1
자가지속 상태 간질 발작: 다이아제팜(diazepam) 병용	비적용	위스타 랫트	정맥내	University of California, 로스앤젤레스	RRLE08B1107	4.2.1.1
저산소후 발작(Post-hypoxic seizures)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE05J1201	4.2.1.1
각막 킨들링(corneal kindling)의 발생에 미치는 영향	비적용	NMRI 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01E3003	4.2.1.1

시험의 종류/설명	GLP (a)	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	위치
1차 효력시험 – 생체내 - 대사체						
대사체가 청각원성 발작(간대성 경련)에 미치는 영향	비적용	DBA 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01F2201	4.2.1.1
청각원성 발작(간대성 경련)	비적용	DBA 마우스	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE05E2306	4.2.1.1
급성 발작 편도 킨들링	비적용	NMRI 마우스 또는 스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE07C3019	4.2.1.1
2차 효력시험						
급성 통증(꼬리치기(tail flick) 및 열판(hot plate) 모델)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01C2305	4.2.1.2
염증성 통증(포르말린(formalin) 모델)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01C2101	4.2.1.2
신경성 통증(당뇨병 모델)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, 플레르몽 페랑, 프랑스	RRLE01D1801	4.2.1.2
신경성 통증 (난일신경성 모델)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, 플레르몽 페랑, 프랑스	RRLE01E0401	4.2.1.2
신경성 통증(척수 신경 결찰 모델)	비적용	스프래그 돌리 랫트	부형제: 복강내 BRV: 복강내	Quintiles Limited (에든버러, UK)	CNS09025	4.2.1.2
하르말린 유도 진전(Harmaline-induced tremors)	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE04B1605	4.2.1.2
피질확산성억제(Cortical spreading depression)	비적용	스프래그 돌리 랫트 신피질 절편	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE05D1101	4.2.1.2
Y모양 미로에서의 과다활동	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알퀴드, 벨기에)	RRLE01C2603	4.2.1.2

5.2. 효력시험

- 브리바라세탐은 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)에 높은 친화력을 보이는 화합물이다. 간질의 병리생리학에서 SV2A의 기능은 이미 승인된 항전간제 레비티라세탐이 SV2A 리간드이며, 그로 인한 약리학적 특성에 의해 제안되었다.

Results in rodent models of acquired and genetic epilepsy

Animal model	Results	Reference
Rodent models of partial epilepsy		
Corneal kindling in mice (secondary generalized seizures)	ED_{50}: 1.2mg/kg (ip adm., -30min)	RRLE01E0701
Amygdala kindling in rats (threshold stimulation)	Reduction of seizure severity recorded at the after discharge threshold current from a dose of 2.1mg/kg (ip adm., -60min)	RRLE01E3002
Amygdala kindling in rats (supra-threshold stimulation)	ED_{50}: 44mg/kg (po adm., -60min); 45mg/kg (ip adm., -60min)	RRLE01E0702
Rodent models of drug-resistant partial epilepsy		
6Hz seizures in mice	ED_{50}: 4.4mg/kg (ip adm., -30min)	RRLE08H1901
Amygdala kindling in mice (secondary generalized seizures)	ED_{50}: 68mg/kg (ip adm., -30min)	CNS09004
Rodent models of generalized epilepsy		
GAERS	ED_{50}: 2.6mg/kg (ip adm.)	RRLE01F0602
Audiogenic seizures in mice (clonic convulsions)	ED_{50}: 2.4mg/kg (ip adm., -30min)	RRLE01E0701

- 최대전기충격 발작(MES) 모델, 펜틸렌테트라졸, DMCM 및 3-mercapto-propionic acid에 의해 유도된 전신 간대성 경련 모델에서 복강 내 투여 브리바라세탐은 113, 30, 30, 254mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- NMDA, kainic acid, AMPA에 의한 전신 간대성 경련에서 복강 내 투여 브리바라세탐은 각 76, 89, 42mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 각막 자극(fully 6Hz-kindled)에 의해 유도된 2차 전신운동발작 및 부분발작 모델에서 복강 내 투여 브리바라세탐은 각 3.5 및 52mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 각막 자극(fully corneally kindled)에 의해 유도된 2차 전신운동발작 및 부분발작 모델에서 복강 내 투여 브리바라세탐은 각 1.2 및 6.8mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 편도체 자극(amygdala-kindled)에 의해 유도된 발작에 대하여 복강 및 경구 투여 브리바라세탐은 44 및 45mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다. 복강 내 212mg/kg 최고 용량에서 부분 발작 중증도를 유의하게 감소시켰으며, 후방전(afterdischarge) 지속시간의 현저한 감소가 나타났다.
- 6Hz 전기자극에 의해 유도된 부분 발작에 대하여 복강 내 투여 브리바라세탐은 4.4mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 편도체 자극에 의해 유도된 페니토인 저항 2차 전신 운동 발작에 대하여 복강 내 투여 브리바라세탐은 68mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었으며, 발작 중증도 및 후방전 지속 시간의 용량 의존적 현저한 감소가 관찰되었다.
- 간질 부재 랫드(GAERS)에 전극을 이식한 후 발생한 자발적 극파 및 파동 방전의 누적 시간에 대한 방어 효과를 측정한 결과, 복강 내 투여 브리바라세탐은 2.6mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 음향에 민감한 마우스에 음파 자극으로 유도된 강직성 경련 모델에서 복강 내 투여 브리바라세탐은 2.4mg/kg 용량에서 ED_{50} 값을 나타내었다.
- 대사물 ucb-107092-1에 대한 효력시험결과, 시험된 최고 용량(229 또는 413mg/kg)에서도 각 동물 모델에서 유도된 발작을 방어하지 못하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험의 종류/설명	GLP (a)	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	위치
안전성 약리시험 - 브리바라세탐						
로타로드 운동능력(rotarod performance)에 미치는 영향	비적용	마우스 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알쿼드, 벨기에)	RRLE01F0603	4.2.1.3
보행성 활동량(locomotor activity)에 미치는 영향	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알쿼드, 벨기에)	RRLE01C2304	4.2.1.3
어위 시험(Irwin test)	적용	위스타 한 랫트	경구(위관영양)	Quintiles Limited (에든버러, 영국)	TA0680	4.2.1.3
어원 시험	적용	위스타 한 랫트	경구(위관영양)	Quintiles Limited (에든버러, 영국)	TA0716	4.2.1.3
랫트 해마 절편의 장기 강화(long-term potentiation)	비적용	스프래그 돌리 랫트	시험관내	UCB Pharma S.A. (브라인 알쿼드, 벨기에)	CNS09002	4.2.1.3
학습 및 기억에 미치는 영향	비적용	스프래그 돌리 랫트	복강내	UCB Pharma S.A. (브라인 알쿼드, 벨기에)	CNS09003	4.2.1.3
개 푸르키니에 섬유(Purkinje fiber)의 심근활동전위에 미치는 시험관내 영향	적용	비글견	시험관내	Quintiles Limited (에든버러, 영국)	TA0679	4.2.1.3
복제된 hERG 칼륨 채널에 미치는 시험관내 영향	적용	인간	시험관내	ChanTest Corporation (클리블랜드, 미국)	NCD2011	4.2.1.3
인간 심장 나트륨 채널(hNav1.5)에 미치는시험관내 영향	적용	인간	시험관내	ChanTest Corporation (클리블랜드, 미국)	NCD2071	4.2.1.3
인간 심장 칼슘 채널(hCav1.2)에 미치는 시험관내 영향	적용	인간	시험관내	ChanTest Corporation (클리블랜드, 미국)	NCD2072	4.2.1.3
마취된 개에서 일반 혈역학 및 호흡기능에 미치는 영향	적용	비글견	정맥내(10분 주입)	Quintiles Limited (에든버러, 영국)	TA0685	4.2.1.3
마취된 개에서 혈역학 영향	적용	비글견	정맥내(10분 주입)	Porsolt & Partners Pharmacology (Le Genest-Saint-Isle, 프랑스)	PSM0885	4.2.1.3

시험의 종류/설명	GLP (a)	시험계	투여방법	시험시설	시험번호	위치
원격계측기를 장착한 의식있는 개에서 심혈관 영향	적용	비글견	경구(위관영양)	Quintiles Limited (에든버러, UK)	TA0671	4.2.1.3
호흡에 미치는 영향 (체적변동기록)	적용	위스타 한 랫트	경구(위관영양)	Porsolt & Partners Pharmacology (Le Genest-Saint-Isle, 프랑스)	PSM0874	4.2.1.3
위장관 통과에 미치는 영향	적용	위스타 한 랫트	경구(위관영양)	Quintiles Limited (에든버러, 영국)	TA0678	4.2.1.3
안전성 약리시험 – 대사체 - ucb-107092-1						
어원 시험	적용	스프래그 돌리 랫트	정맥내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1774	4.2.1.3
개 푸르키니에 섬유의 심근활동전위에 미치는 시험관내 영향	적용	비글견	시험관내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1768	4.2.1.3
복제된 hERG 칼륨 채널에 미치는 시험관내 영향	적용	인간	시험관내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1765	4.2.1.3
원격계측기를 장착한 의식있는 개에서 심혈관 영향	적용	비글견	정맥내 (4분 주입)	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1817	4.2.1.3
호흡에 미치는 영향 (체적변동기록)	적용	스프래그 돌리 랫트	정맥내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1773	4.2.1.3
위장관 통과에 미치는 영향	적용	스프래그 돌리 랫트	정맥내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1775	4.2.1.3
안전성 약리시험 – 불순물 - ucb 34713						
개 푸르키니에 섬유의 심근활동전위에 미치는 시험관내 영향	적용	비글견	시험관내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1767	4.2.1.3
복제된 hERG 칼륨 채널에 미치는 시험관내 영향	적용	인간	시험관내	Aptuit Ltd (에든버러, 영국)	NCD1766	4.2.1.3

5.3.1 중추신경계에 대한 영향

- Rotarod test: 마우스 및 랫드에 21.2~382.1mg/kg 복강 내 단회 투여 후 운동기능에 대한 로타로드 평가 결과, 각막 자극 마우스, 편도-자극 랫드, GAERS(유전적 간질 부재 랫드)에서 각각 55, 163, 177mg/kg의 ED50 값으로 로타로드 성능을 용량 의존적으로 약화시켰다.
- 자발적 운동활성 검사: 시험 전 랫드에 2.1~212mg/kg 복강 내 단회 투여 후 영상추적 시스템을 통해 기록된 운동활성을 평가한 결과, 118 및 212mg/kg 용량 군에서 통계학적으로 유의한 운동활성의 감소가 관찰되어 118mg/kg 용량부터 진정효과가 있음이 확인되었다.
- Irwin's 시험: 랫드에 100, 300, 600(암컷), 1000 및 1500(수컷)mg/kg로 단회 경구 투여 특정시간(0.5, 1, 3, 6, 24시간) 후 관찰되었다.
  - 관찰된 효과는 CNS 관련적이고 100mg/kg 이상의 투여 군에서 지속적인 우울증의 징후(무감각, 감소된 경계, 감소된 손질하기)을 유발하였고, 운동 활성을 감소시켰다. 이러한 효과는 높은 용량에서 점진적으로 더 뚜렷해졌다.
  - 1000 및 1500(수컷)mg/kg 용량 군은 내약성이 없었다.
- 절식 여부에 따른 Irwin's 시험: 절식 여부에 따라 랫드에 600mg/kg로 단회 경구 투여 후 동일한 방식으로 행동을 관찰하였다. 운동기능 장애에서의 변화와 함께 경증에서 중등증의 CNS 우울증의 징후를 나타내었다. 절식 동물 군에서 뚜렷하게 나타났다.
- 인지기능: 학습 및 기억 기능에 대한 브리바라세탐의 영향이 랫드 해마에서의 장기 상승작용, 편도 자극된 랫드의 모리스 수중 미로 시험이 수행되었다.
  - 랫드의 해마 조직절편을 챔버에 장치시킨 후 브리바라세탐을 3~30μM까지의 농도로 관류시키면서 전기유도 경련유발시험을 수행하여 전기생리적 기록으로 측정한 결과, 브리바라세탐은 강직경련성 상승을 변경하지 않았다.
  - 시험 60분 전에 브리바라세탐을 2.1~21mg/kg로 복강 내 투여 후 모리스 수중 미로시험(탈출 지지대에 도착하는 시간, 거리 측정)을 수행한 결과, 거리 및 수영시간의 변화가 없었다.

5.3.2 심혈관계에 대한 영향

- hERG assay: 브리바라세탐을 10 및 100μM로 처리하여 칼륨전류를 측정한 결과, 전류를 억제하지 않아 IC_{50} 값이 확인되지 않았다. 양성대조군(terfenadine)이 60nM에서 86.5%로 칼륨전류를 억제한 것을 확인함으로써 시험계의 신뢰도를 얻었다.
  - 개 심장 푸르키니에 섬유를 이용한 활동전위시험에서 브리바라세탐은 최대 200㎍/mL에서 어떤 활동 전위 파라미터에도 영향을 미치지 않았다.
- 인간 나트륨채널(hNav1.5) 차단시험: 브리바라세탐을 10 및 100μM로 처리하여 hNav1.5 채널의 전류를 측정한 결과, 전류를 억제하지 않아 IC_{50} 값이 확인되지 않았다. 양성대조군(lidocaine)이 2mM에서 91.6%로 전류를 억제한 것을 확인함으로써 시험계의 신뢰도를 얻었다.
- 인간 Cav1.2 칼슘경로(hCav1.2-β2-α2δ) 차단시험: L-형 칼슘채널(I_{Ca},L)에 대한 브리바라세탐의 차단 효과를 확인하기 위하여 약물을 10 및 100μM로 처리한 결과, hCav1.2 채널 전류를 억제하지 않아 IC_{50} 값이 확인되지 않았다. 양성대조군(0.1μM nifedipine 및 30μM verapamil)이 전류를 억제한 것을 확인함으로써 시험계의 감도를 확인하였다.
- 원격측정기술을 이용한 개에서의 심혈관 효과: 브리바라세탐을 5→50→150mg/kg 순으로 단회 경구 투여(투여간격 2일)한 후 동맥 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박수, 지속적6유도 ECG, 평균 동맥혈압, QTcF, QTcQ 간격 등을 측정한 결과, 5 또는 50mg/kg 투여 군에서는 나타나지 않은 임상적 징후(타액분비, 오심, 투여의 역류)가 150mg/kg 군에서 관찰되었다.

- ≥50mg/kg 투여 군에서 혈압을 저하시키고, 심박수를 증가시켰으나 효과는 용량 의존적이지 않았다.

5.3.3 호흡기계에 대한 영향

- 랫드에 30, 100, 300, 600mg/kg 경구 투여 시 ≥100mg/kg에서 경미한 호흡자극 효과를 가지고 있었으나, 호흡률, 흡기 시간, 정점 흡기 및 호기 유량, 일시 멈춤과 강화된 멈춤에 대한 실질적인 변화가 없었다. 대조물질(theophylline)은 뚜렷한 호흡자극을 나타내어 시험계의 신뢰도를 확보하였다.

5.3.4. 위장관계에 대한 영향

- 절식 랫드에 100, 300, 600mg/kg 단회 경구 투여 30분 후 1mL의 목탄 현탁액(charcoal suspension)을 투여한 결과, 300 및 600mg/kg 군에서 장관이동 및 공복에 걸리는 시간을 통계적으로 유의하게 용량 의존적으로 감소시켰다.

5.3.5. 대사물의 안전성약리시험

- 중추신경계에 대한 영향: ucb-107092-1에 대한 Irwin 시험을 평가한 결과, 투여 24시간 후 시점까지 현저한 거친 행동 및 생리학적 변화가 관찰되지 않았다.
- 심혈관계에 대한 영향: hERG assay를 실시한 결과, 대사물 200㎍/mL은 hERG 채널을 억제하지 않았다.
- 비글견에 대사물 15, 150mg/kg 정맥 내 투여는 심박수 및 ECG 변수에 대해 생물학적 관련 효과를 나타내지 않았다.
- 개 심장 푸르키니에 섬유를 이용한 활동전위시험에서 대사물은 최대 200㎍/mL에서 측정 파라미터에 영향을 미치지 않았다.
- 호흡기계에 대한 영향: 랫드에 대사물 10, 30, 100mg/kg 정맥 내 주사는 랫드의 호흡률 및 호흡량에 현저한 영향을 미치지 않았다.
- 위장관계에 대한 영향: 대사물 10, 30, 100mg/kg 투여는 랫드의 장관이동 및 공복에 걸리는 시간에 영향을 주지 않았다.

5.3.6. 부분입체이성질체(불순물 ucb34713)의 안전성약리시험

- 심혈관계에 대한 영향: hERG assay를 실시한 결과, 불순물은 최대 20㎍/mL에서 hERG 채널을 억제하지 않았다.
- 개 심장 푸르키니에 섬유를 이용한 활동전위시험에서 불순물은 최대 20㎍/mL에서 측정 파라미터에 영향을 미치지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- 브리바라세탐은 랫트, 개에서 경구 생체이용률이 100% 이상으로 나타났다. 종 전반에 걸쳐 빠른 흡수율을 보였지만 원숭이는 광범위한 first-pass 대사 효과로 인하여 높은 청소율 및 낮은 경구 생체이용율(<10%)의 대조된 결과를 제공하였다.

Key pharmacokinetic parameters of brivaracetam after single dosing

Species		Mouse	Rat		Dog		Cynomolgus monkey	
Parameter	mg/kg	0.82	10		5		5	
	Gender	M	M	F	M	F	M	F
C_{max}[2]	µg/mL	0.70	11.4	14.4	6.64	7.23	0.08	0.22
AUC[2]	µg·h/mL	0.79	32.7	52.6	31.4	25.5	<0.41	<0.28
t_{max}[2]	h	0.08	0.5	0.5	1.0	0.76	0.5	1.0
$t_{1/2}$[1]	h	0.6[2]	1.6	1.9	NC	NC	0.3	0.3
CL[1]	L/h/kg	0.89[2]	0.28	0.21	0.17	0.22	1.26	1.74
V_z[1]	L/kg	0.87[2]	0.63	0.55	0.66	0.67	0.61	0.77
F	%	-	92	108	104	110	<10	<10
UCB study number		Module 2.6.5 Section 1.3 TB0582	Module 2.6.5 Section 1.3 TA0748		Module 2.6.5 Section 1.3 TA0747		Module 2.6.5 Section 1.3 PSM1019	

- 전신 노출의 암수간 차이는 암컷의 노출이 너 높은 랫드 및 수컷의 노출이 더 높은 마우스에서만 관찰되었고, 이러한 종간 차이가 개와 원숭이에서는 관찰되지는 않았다.
- 브리바라세탐 수치는 대사의 자동-유도와 관련된 용량 의존적 결과를 보이며 설치류, 토끼 및 개에서 반복 투여 시 감소되었다.

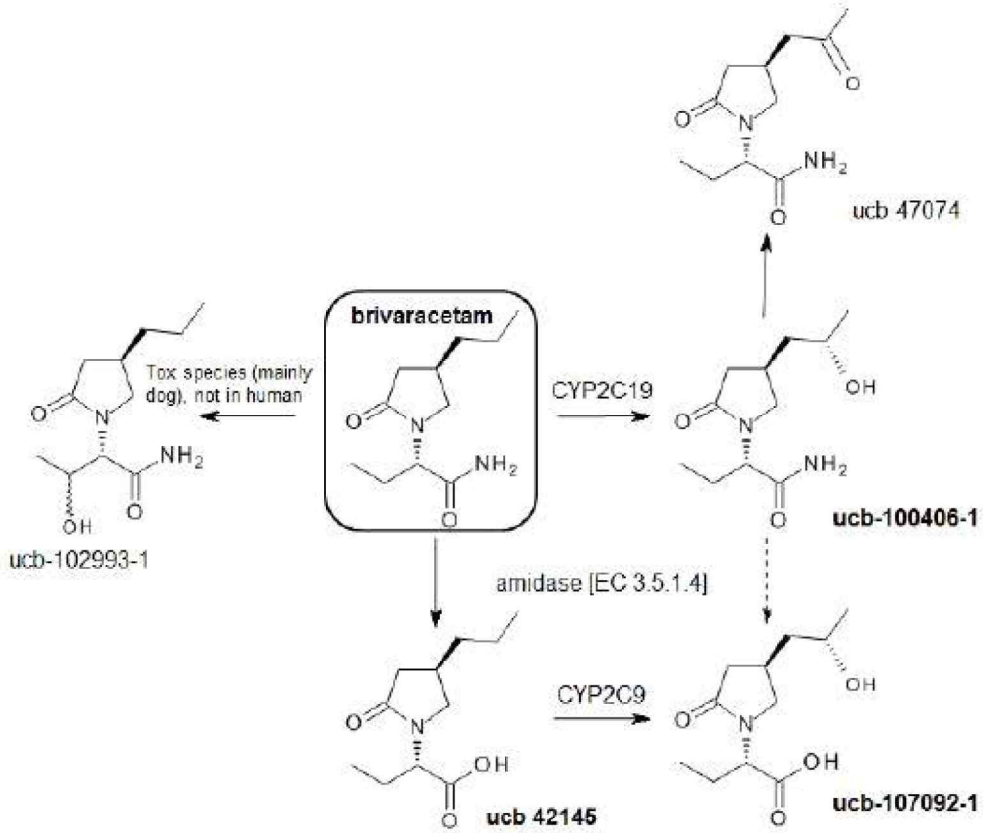
5.4.2. 분포

- 생체 외 시험에서 단백 결합율은 사람 21%, 마우스 12%, 랫드 20%, 개 12%, 원숭이 12%로 시험된 농도 범위에 걸쳐 일정하게 관찰되었으며, 혈액/혈장 농도비(Rb)는 시험된 모든 종 및 농도에서 일치에 가까운 0.83~0.95를 나타내었다.
- 마우스에서 표적 조직 뇌로의 브리바라세탐의 분포를 확인한 결과, 투여 1시간 후에 뇌/혈장 농도 비율은 투여량과 상관없이 일정하게 일치에 가까운 것(0.6-0.8)으로 나타났으며, 급속히 흡수되고 표적 조직으로 분포(투여 후 tmax 15분)되는 것을 확인하였다.
- 브리바라세탐의 조직 분포를 확인하기 위하여 방사능으로 표지된 약물을 5mg/kg로 착색된 랫드에 단회 경구 투여한 후 다양한 시간대에서 확인한 결과, 음경샘, 위장벽, 배설물에서 높게 나타났으며, 그 외의 조직에서는 2 이하의 비율로 존재하였다. 음경샘(투여 후 168시간 째까지 높은 방사능 수치를 기록함)을 제외하고는 12시간째에 대부분 배경 수준에 도달하였다.
  - 착색되거나 착색되지 않은 피부에서의 농도가 2시간째에 유사하였고, 12시간 후에 배경 수준으로 감소됨으로써 브리바라세탐은 멜라닌과 결합하지 않았다. 착색된 안구에서 방사능 축적의 징후는 없었다.
- 수컷 및 암컷 랫드에서 방사능 브리바라세탐의 조직 분포를 확인한 결과, 1시간 안에 최고 농도로 급속히 흡수되고 분포되었으며, 투여 24시간 후에는 혈액 및 혈장에서 방사능이 측정되지 않았다.
  - 24시간 째에 측정된 조직 대 전체 혈액의 비율은 수컷의 음경샘에서 273, 암컷의 음핵샘에서 306의 비율로 높게 나타났다. 조직에서의 방사능은 72~336시간 후에 배경 수준까지 감소되었다.
  - 임신한 암컷에서도 유사한 결과가 나타났으며, 모체 혈액의 방사능 수치는 태아, 태반 및 양수에서 유사하게 관찰되었다.
  - 이러한 결과는 랫드 특이적으로 나타났으며, 마우스에서는 관찰되지 않았다.

5.4.3. 대사

- 주요 대사경로는 수산화 및 가수분해, 및 두 가지 반응의 조합으로 이루어졌으며, amidase, CYP2C19 및 CYP2C9에 의해 매개된다. 인간 재조합 대사효소를 이용한 시험에서 브리바라세탐의 가수분해 반응은 ucb42145에서 ucb-107092-1로 진행되는 비율이 더 높았으며, 이 결과는 대사효소는 CYP2C9의 저해제 및 항체 사용으로 확인되었다.
- 대사 경로에서 종간 차이는 거의 없었으며, 인체에서만 나타나는 특이적 대사체도 없었다.

Principal metabolic pathways of brivaracetam(the listed enzymes are those involved in human metabolism)



- 착색된 랫드에 방사능 표지된 브리바라세탐을 단회 경구 투여한 후 대사체에 대한 분석을 실시한 결과, ucb-100406-1은 혈장에서 유일하게 정량 가능한 대사산물이었고(총 순환 물질의 44%까지 나타남), 소변에서 가장 풍부하게 발견되었다.
- 200μM(100mg을 1일 2회 투여 후 인간 혈장에서 검출되는 농도 Cmax의 13배에 해당되는 농도)의 브리바라세탐은 in vitro에서 CYP2C19을 46% 억제하는 것으로 나타났으나, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4를 유의하게 억제하지 않았다. 브리바라세탐 500μM에서 CYP3A4에 대한 기질 최대 3배의 증가를 유도하였고, 100μM에서 CYP2B6를 2.6배 유도하였으나, mRNA는 어느 것도 유도하지 않는 것으로 나타났다.
- 200μM의 브리바라세탐은 in vitro에서 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, BCRP, BECP의 억제제라고 결론짓기에는 애매모호한 저해 값(<40% 이하)을 가진다.
- 브리바라세탐은 Pgp, MRP1, MRP2의 기질이 아니다.

⇒ 상기 결과로부터 브리바라세탐의 임상 관련 농도에서 상기 효소의 기질과 병용하였을 때 임상적으로 의미 있는 변화가 나타날 가능성은 거의 없다.

- 다른 항전간제의 브리바라세탐 대사경로(수산화) 억제 가능성을 확인하기 위하여, 간 마이크로솜을 이용하여 시험한 결과, felbamate 및 phenytoin이 약하게(최대 30%) 억제하는 것으로 나타났고, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, zonisamide, phenobarbital은 억제 효과가 없는 것으로 나타났다.

5.4.4. 배설

- 동물실험에서 소변을 통한 배설이 주요 배설 경로였으며, 대부분 대사체로서 회수되었다.
  - 브리바라세탐은 대부분 대사되어 모약물은 소변에서 3~9%, 담즙에서 <1%로 발견되었다.
- 수유 중인 암컷 랫드에 방사능으로 표지된 브리바라세탐을 단회 투여 후 혈장 및 모유에서의 방사능을 분석한 결과, 평균 모유/혈장 비율은 1~6시간째까지 일치에 가까웠고, 24시간째에는 방사능이 거의 측정할 수 없을 정도로 감소하였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 레비티라세탐의 구조적 유사체인 브리바라세탐은 SV2A에 높은 선택적 친화력을 갖는 화합물로서 다양한 동물 모델에서 발작 억제 활성이 있는 것으로 확인되었다.
  - 주요 대사체 ucb-100406-1 및 ucb-107092-1(중증 신장애 환자에서 높게 나타남) 모두 동물 모델에서 발작 억제 효과가 없는 것으로 나타났다.
  - in vivo에서 브리바라세탐의 발작 억제 효과는 모화합물에 의한 것으로 예측된다.
- 안전성 약리 시험의 중추신경계 평가에서 랫드 100mg/kg 이상의 용량에서 CNS 관련 우울증 징후 및 운동활성 감소가 관찰되었다. 상기 용량은 랫드 NOAEL 보다 낮은 수준이다. 심혈관계 평가에서 마취된 개에 정맥(150mg/kg) 주사 후 암컷에서 QTc 연장이 관찰되었으나, 그 후에 진행된 개(최대 26주) 및 원숭이(최대 39주)의 반복 투여 독성에서 QTc의 연장은 관찰되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 호흡기계 평가에서 랫드 100mg/kg 이상의 용량에서 경미한 호흡자극이 관찰되었다.
- 비임상시험에서 경구 단회 투여 시 브리바라세탐은 신속히 흡수되어 1시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달하였으며, 생체이용률은 원숭이(<10%)를 제외하고 100%였다. 혈장 단백 결합은 종에 상관없이 12~27%로 낮았으며, 혈액 대 혈장 비율은 일치에 가까웠다. 주로 CYP2C19에 의해 대사되고, 소변을 통하여 대부분 배설되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었다.
- 유럽 EMA의 허가 당시 제출자료 증명서(2018.2.16)를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 54건, 임상약리시험자료 33건, 안전성유효성 입증자료 21건

1상 (33건)	- 생체이용률 및 생물학적동등성시험 6편 - 약물동태 및 내약성 연구 5편 - 특수집단 연구(신장애 1, 간장애 1, 고령자 1, 일본인2) 5편 - 약물상호작용시험 12건 - 약력학 시험 5건

2상 (2건)	- 용법용량 설정을 위한 치료적 탐색 시험 2건
3상 (19건)	- 신청적응증(부분발작) 시험 4건 - 추적관찰 시험 6건 - 기타 임상시험 8건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 N01252, N01253, N01358 시험으로, 16세 이상의 부분 발작이 있는 환자에 대하여 실시된 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위배정 시험이다.
  - 용법용량 설정을 위한 치료적 탐색 임상시험이 2편(N01114, N01193), 가변 용량에 대한 안전성·유효성 평가 3상 임상시험이 1편(N01254) 실시되었다.
  - 장기 안전성 평가를 위한 추적관찰시험이 6편(N01125, N01199, N01266, N01315, N01372, N01379) 실시되었으며, 신청 적응증 이외의 질병 상태에 대한 안전성 유효성 입증 임상시험이 8건 실시되었다.

6.3. 생물약제학시험

- 6건의 생물약제학 시험 실시하였음: 정제, 주사제, 경구용 액제간 생물학적으로 동등하였고, 생체이용율은 100%에 가까움. 약동학은 용량 비례적으로 나타나며, 식이에 의한 영향 없음

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">생물약제학 시험</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01256 A (2007) 벨기에</td><td>3가지 브리바라세탐 제형(정제, 점적주사, 정맥주사)의 단회투여 생체이용율 비교</td><td>공개, 단일기관 무작위, 3-way 교차시험</td><td>24명 건강인</td><td>시험약 1: 브리바라세탐 10mg, 15분 정맥주입, 시험약 2 :브리바라세탐 10mg, 12초 정맥주사, 대조약 : 브리바라세탐 10mg, 정제</td><td>* 정제와 주사제 제형에 따른 생물학적 동등성 입증됨
BRV IV 주입(PP 집단)의 생물학적 동등성 분석
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th rowspan="2">시험약 1[a] BRV IV 주입</th><th rowspan="2">대조약[a] BRV 경구용 정제</th><th rowspan="2">CV[b] (%)</th><th colspan="2">시험약 1 vs 대조약[c]</th></tr><tr><th>점 추정치</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC(0-t) (ng*h/mL)</td><td>3241 (2857; 3676)</td><td>3145 (2773; 3568)</td><td>8.67</td><td>103.0</td><td>(98.80; 107.5)</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL)</td><td>3488 (3055; 3982)</td><td>3400 (2978; 3881)</td><td>8.66</td><td>102.6</td><td>(98.38; 107.0)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>299.9 (265.9; 338.1)</td><td>277.7 (246.3; 313.1)</td><td>17.08</td><td>108.0</td><td>(99.46; 117.2)</td></tr></table>
BRV 급속 정맥주사(IV bolus)(PP 집단)의 생물학적 동등성 분석
<table><tr><th rowspan="2">파라미터 (단위)</th><th rowspan="2">시험약 2[a] BRV IV Bolus</th><th rowspan="2">대조약[a] BRV 경구용 정제</th><th rowspan="2">CV[b] (%)</th><th colspan="2">시험약 2 vs 대조약[c]</th></tr><tr><th>점 추정치</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC(0-t) (ng*h/mL)</td><td>2848 (2511; 3231)</td><td>3145 (2773; 3568)</td><td>8.67</td><td>90.55</td><td>(86.83; 94.43)</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL)</td><td>3056 (2676; 3489)</td><td>3400 (2978; 3881)</td><td>8.66</td><td>89.88</td><td>(86.19; 93.72)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>261.8 (232.2; 295.3)</td><td>277.7 (246.3; 313.1)</td><td>17.08</td><td>94.29</td><td>(86.85; 102.4)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01256 A (2007)</td><td>15 분 정맥내(IV) 주입 및 급속 정맥주사(IV bolus)로 투여</td><td>공개, 단일기관 비무작위</td><td>24명건강인</td><td>BRV 25, 50, 100, 150 mg IV 주입, 급속 정맥</td><td>* 투여된 용량범위(25mg부터 150mg까지)에서 노출량은 용량비례적임</td></tr>
</table>

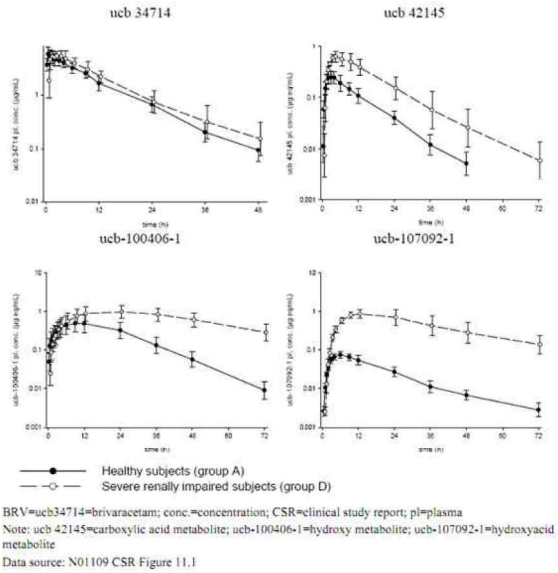
<table>
<tr><td></td><td>벨기에</td><td>된 BRV 25 mg, 50 mg, 100 mg, 및 150 mg 단회투여의 안전성 및 내약성에 관한 정보 수집</td><td></td><td></td><td>주사</td><td>
<table>
<tr><th>파라미터</th><th colspan="4">기하평균 (geo CV [%])</th></tr>
<tr><th></th><th>25 mg IV 주입 N=6</th><th>50 mg IV 주입 N=6</th><th>100 mg IV 주입 N=6</th><th>150 mg IV 주입 N=6</th></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (ng*h/mL)</td><td>8001 (25.1)</td><td>14872 (27.5)</td><td>32622 (40.5)</td><td>50517 (24.0)</td></tr>
<tr><td>AUC (ng*h/mL)</td><td>8526 (27.8)</td><td>15865 (29.0)</td><td>35164 (44.1)</td><td>53758 (25.8)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>754 (5.64)</td><td>1627 (17.2)</td><td>3361 (48.4)</td><td>5568 (37.9)</td></tr>
<tr><td>C_T (ng/mL)</td><td>626 (21.2)</td><td>1539 (22.0)</td><td>3171 (58.5)</td><td>4956 (45.3)</td></tr>
<tr><td>λ_z (1/h)</td><td>0.0772 (14.8)</td><td>0.0776 (13.0)</td><td>0.0730 (19.7)</td><td>0.0772 (14.0)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>8.97 (14.8)</td><td>8.94 (13.0)</td><td>9.50 (19.7)</td><td>8.98 (14.0)</td></tr>
<tr><td>CL (L/h)</td><td>2.95 (27.8)</td><td>3.13 (29.1)</td><td>2.81 (44.3)</td><td>2.81 (25.7)</td></tr>
<tr><td>V_z (L)</td><td>38.2 (15.4)</td><td>40.3 (24.8)</td><td>38.5 (25.5)</td><td>36.4 (17.5)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">중앙값 (범위)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.50 (0.17-1.0)</td><td>0.25 (0.08-0.5)</td><td>0.25 (0.25-0.50)</td><td>0.50 (0.25-0.5)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>파라미터</th><th colspan="4">기하평균 (geo CV [%])</th></tr>
<tr><th></th><th>25 mg IV bolus N=6</th><th>50 mg IV bolus N=6</th><th>100 mg IV bolus N=6</th><th>150 mg IV bolus N=6</th></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (ng*h/mL)</td><td>7885 (26.7)</td><td>14852 (29.8)</td><td>32746 (39.8)</td><td>52622 (27.1)</td></tr>
<tr><td>AUC (ng*h/mL)</td><td>8413 (29.5)</td><td>15849 (31.2)</td><td>34968 (42.7)</td><td>52844 (27.2)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>793 (26.2)</td><td>1295 (20.9)</td><td>3623 (15.8)</td><td>5910 (34.7)</td></tr>
<tr><td>C_T (ng/mL)</td><td>685 (34.7)</td><td>972 (28.4)</td><td>3110 (34.4)</td><td>5391 (45.1)</td></tr>
<tr><td>λ_z (1/h)</td><td>0.0768 (15.4)</td><td>0.0785 (12.0)</td><td>0.0769 (14.3)</td><td>0.0764 (9.97)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>9.03 (15.4)</td><td>8.83 (12.0)</td><td>9.02 (14.3)</td><td>9.08 (9.97)</td></tr>
<tr><td>CL (L/h)</td><td>2.88 (25.8)</td><td>3.14 (30.3)</td><td>2.84 (43.0)</td><td>2.78 (27.3)</td></tr>
<tr><td>V_z (L)</td><td>37.5 (12.1)</td><td>40.1 (26.4)</td><td>36.9 (27.5)</td><td>36.4 (25.0)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">중앙값 (범위)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.16 (0.08-0.5)</td><td>0.38 (0.08-1.0)</td><td>0.13 (0.08-0.25)</td><td>0.08 (0.07-0.25)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>EP0007 (2013) 네덜란드</td><td>브리바라세탐 경구용 정제 및 급속 정맥주사의 생체이용율 및 생물학적 동등성 비교</td><td>공개, 단일기관, 무작위, 5-way 교차시험</td><td>25명 건강인</td><td>시험약:
1. 100mg, 2분 급속 정맥주사
2. 100mg, 정제
3. 75mg, 정제
4. 10mg, 정제
대조약:
50mg, 정제</td><td>* 3가지 상용 정제(10mg, 75mg, 100mg) 는 대조 치료로 사용된 BRV50mg 임상개발 정제와 생물학적으로 동등
* BRV 100mg 급속정맥주사는 BRV50mg 및 100mg 정제와 유사한 생체 이용율 보임
* 브리바라세탐 100mg IV 는 BRV50mg 및 100mg에 비해 AUC는 동등하였으나 Cmax는 약 20% 가량 높게 나타남
<table>
<tr><th>파라미터 (단위)</th><th>치료</th><th colspan="3">통계</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>비율</th><th>추정치</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="5">AUC_{norm} (h.ng/mL)</td><td>BRV 10mg 정제</td><td>10/50</td><td>0.9938</td><td>0.9728, 1.0153</td></tr>
<tr><td>BRV 75mg 정제</td><td>75/50</td><td>1.0094</td><td>0.9881, 1.0313</td></tr>
<tr><td>BRV 100mg 정제</td><td>100/50</td><td>1.0171</td><td>0.9953, 1.0394</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BRV 100mg iv</td><td>100iv/100</td><td>0.9712</td><td>0.9504, 0.9925</td></tr>
<tr><td>100iv/50</td><td>0.9878</td><td>0.9669, 1.0092</td></tr>
<tr><td rowspan="5">AUC(0-t)norm (h.ng/mL)</td><td>BRV 10mg 정제</td><td>10/50</td><td>0.9899</td><td>0.9695, 1.0107</td></tr>
<tr><td>BRV 75mg 정제</td><td>75/50</td><td>1.0113</td><td>0.9905, 1.0326</td></tr>
<tr><td>BRV 100mg 정제</td><td>100/50</td><td>1.0219</td><td>1.0006, 1.0437</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BRV 100mg iv</td><td>100iv/100</td><td>0.9701</td><td>0.9499, 0.9908</td></tr>
<tr><td>100iv/50</td><td>0.9914</td><td>0.9710, 1.0123</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Cmax, norm (ng/mL)</td><td>BRV 10mg 정제</td><td>10/50</td><td>0.9693</td><td>0.8969, 1.0477</td></tr>
<tr><td>BRV 75mg 정제</td><td>75/50</td><td>1.0469</td><td>0.9686, 1.1315</td></tr>
<tr><td>BRV 100mg 정제</td><td>100/50</td><td>1.0564</td><td>0.9764, 1.1429</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BRV 100mg iv</td><td>100iv/100</td><td>1.2142</td><td>1.1222, 1.3136</td></tr>
<tr><td>100iv/50</td><td>1.2826</td><td>1.1867, 1.3863</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01287 (2007) 프랑스</td><td>브리바라세탐 캡슐 및 정제의 상대 생체이용률/생물학적 동등성 평가 및 음식물이 미치는 영향 평가</td><td>공개, 단일기관, 무작위, 5-way 교차시험</td><td>25명 건강인</td><td>브리바라세탐 50 mg, 캡슐/정제, 단회투여, 공복/식후
브리바라세탐 50mg, 경구용 용액, 단회투여, 공복</td><td>* 음식물 섭취에 의해 브리바라세탐 50mg 정제의 C_{max} 약 37% 감소 (C_{max} 기하평균 비 : 62.56)
* T_{max} 는 0.5h에서 3h으로 증가
* 흡수정도에는 영향을 미치지 않음(AUC 기하평균 비: 100%에 근접)
→ 식이영향 크지 않음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01296 (2018) 프랑스</td><td>2가지 브리바라세탐 제형(50m경구용 필름코팅정제, 10mg/ml(1%) 경구용 용액)의 생물학적 동등성 평가</td><td>공개, 단일기관, 무작위, 2-way 교차시험</td><td>24명 건강인</td><td>시험약 : 10mg/mL(1%) 경구용 액제5mL, 단회, 공복
대조약 : 50mg, 경구용 필름코팅정제, 단회, 공복</td><td>*경구용 액제(10mg/mL)는 5mL는 50mg 필름코팅정제와 생물학적으로 동등함
<table>
<tr><th>파라미터 (단위)</th><th>시험약[a] 5mL (10mg/mL) BRV 경구용 액제</th><th>대조약[a] 50mg BRV 경구용 정제</th><th>CV (%)[b]</th><th colspan="2">시험약/대조약[c]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th>기울기에 대한 점 추정치</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>AUC (μg*h/mL)</td><td>15.3 (13.5; 17.4)</td><td>15.6 (13.8; 17.8)</td><td>4.01</td><td>98.15</td><td>(96.22; 100.12)</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (μg*h/mL)</td><td>14.4 (12.8; 16.1)</td><td>14.6 (13.0; 16.3)</td><td>4.07</td><td>98.89</td><td>(96.91; 100.90)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>1.39 (1.28; 1.51)</td><td>1.32 (1.22; 1.43)</td><td>13.0</td><td>105.72</td><td>(99.16; 112.71)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.63 (0.25; 2.00)</td><td>1.00 (0.25; 3.00)</td><td>NC</td><td>-0.25</td><td>(-0.50; -0.13)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

- 임상약리시험은 건강한 성인 및 환자를 대상으로 27건의 임상시험을 실시함

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
건강인 PK와 최초 내약성 시험						
1상	N01066 (2001)	건강한 남성 지원자에서 ucb 34714의 단회	무작위배정, 단일맹검, 이	27명 건강한	ucb 34714 10, 20, 40, 80, 150, 300,	* 노출률은 10-1400mg 범위에서 용량에 비례하였고, 노출 정도는 600 mg까지 용량 비례적이나, 그 이후는 약간 용량 비례적인 수치 이상으

<table>
<tr>
<td></td>
<td>영국</td>
<td>증량 경구 투여의 안전성 및 내약성을 평가하고, 최대내성용량(MTD) 결정</td>
<td>중단기법, 위약 대조, 3-alternating panel</td>
<td>남성</td>
<td>600, 1000, 1400 mg, 캡슐, 최대3일(3회 경구)</td>
<td>로 증가
* t_{max}의 중간값은 1시간이며 반감기는 시험대상자간 편차가 있으며(범위 : 6시간 ~ 11시간) 24시간 동안 모화합물로서 뇨로 배설된 비율은 3-7%로 낮음
* 단회 경구 용량의 MTD를 1000 mg으로 설정(1400 mg의 용량에서 의학적으로 용납할 수 없는 이상반응(중증의 졸림) 발생)
<table>
<tr><th>Parameter (unit)</th><th colspan="5">BRV dose (mg)</th></tr>
<tr><th></th><th>10</th><th>20</th><th>40</th><th>80</th><th>150</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>0.305 (38.8)</td><td>0.429 (16.7)</td><td>0.945 (24.1)</td><td>2.18 (16.9)</td><td>4.24 (19.9)</td></tr>
<tr><td>t_{max}[a] (h)</td><td>0.5 (0.5–2)</td><td>1 (0.5–3)</td><td>1.26 (0.5–2)</td><td>0.5 (0.5–1.5)</td><td>0.75 (0.5–3)</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL)</td><td>1.79 (22.2)</td><td>3.65 (32.9)</td><td>8.35 (12.5)</td><td>17.3 (12.0)</td><td>37.2 (11.0)</td></tr>
<tr><td>AUC (µg.h/mL)</td><td>2.54 (14.9)</td><td>4.50 (32.9)</td><td>9.74 (16.6)</td><td>19.7 (13.0)</td><td>43.1 (14.0)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>8.06 (10.7)</td><td>8.18 (19.1)</td><td>8.05 (17.1)</td><td>7.71 (12.4)</td><td>8.04 (12.9)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)</td><td>0.88 (9.84)</td><td>1.07 (29.4)</td><td>0.95 (17.1)</td><td>0.95 (8.49)</td><td>0.82 (10.7)</td></tr>
<tr><td>V_z/F (L/kg)</td><td>0.61 (13.0)</td><td>0.73 (15.4)</td><td>0.65 (3.84)</td><td>0.63 (10.4)</td><td>0.57 (11.2)</td></tr>
<tr><td></td><td>300</td><td>600</td><td>1000</td><td>1400</td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>8.58 (15.9)</td><td>16.15 (12.5)</td><td>28.46 (16.3)</td><td>41.28 (24.1)</td><td></td></tr>
<tr><td>t_{max}[a] (h)</td><td>1 (0.25–2)</td><td>0.75 (0.25–1.5)</td><td>1.27 (0.5–4)</td><td>1.75 (1–4)</td><td></td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL)</td><td>81.2 (20.0)</td><td>165 (19.8)</td><td>313 (15.8)</td><td>432 (13.5)</td><td></td></tr>
<tr><td>AUC (µg.h/mL)</td><td>84.3 (18.0)</td><td>170 (17.6)</td><td>317 (16.4)</td><td>465 (18.8)</td><td></td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>7.43 (14.7)</td><td>7.26 (14.1)</td><td>7.41 (16.9)</td><td>7.31 (17.1)</td><td></td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)</td><td>0.86 (11.3)</td><td>0.83 (12.3)</td><td>0.73 (8.88)</td><td>0.70 (21.7)</td><td></td></tr>
<tr><td>V_z/F (L/kg)</td><td>0.54 (5.15)</td><td>0.52 (12.0)</td><td>0.46 (12.6)</td><td>0.44 (20.7)</td><td></td></tr>
</table>
BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic
[a] Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01066 CSR Table 14.2.1.2</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01067 (2002) 영국</td>
<td>남성 지원자에서 ucb 34714 반복 경구 투여시 안전성 및 내약성 평가</td>
<td>무작위배정, 단일가림, 이중눈가림, 위약대조, 평행군</td>
<td>36명 건강한 남성</td>
<td>ucb 34714 100, 200, 400mg 캡슐, bid, 경구투여</td>
<td>* T_{max}는 2 시간(중앙값)이며, 분포용적은 0.50-0.55 L/kg
* 단회투여 후, AUC 및 C_{max}는 용량에 비례하여 증가하였으나 Day 7 및 Day 14에 C_{max}는 약간 용량 비례적인 수치 이하(hypoproportional).
* 투여후 7일 이내에 정상상태에 도달했으며, 400 mg bid 투여 14 일 후에도 최대내성용량에 도달하지 않음
<table>
<tr><th>100 mg bid</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 14</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>2.23 (14.1)</td><td>3.50 (21.5)</td><td>3.54 (19.6)</td></tr>
<tr><td>AUC (µg.h/mL)[a]</td><td>27.5 (22.8)</td><td>27.7 (21.1)</td><td>28.0 (24.1)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)[c] $t_{\frac{1}{2}}$ (h)</td><td>0.83 (20.5)
7.67 (19.9)</td><td>0.83 (21.3)
NC[b]</td><td>0.82 (22.6)
7.33 (25.7)</td></tr>
<tr><td>CL_{D7}/CL_{D1}
CLD14/CLD1</td><td colspan="3">0.99 (4.43)
0.98 (4.43)</td></tr>
<tr><th>200 mg bid</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 14</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>4.74 (10.3)</td><td>7.26 (10.5)</td><td>7.65 (26.2)</td></tr>
<tr><td>AUC (µg.h/mL)[a]</td><td>56.0 (15.2)</td><td>55.2 (14.4)</td><td>55.4 (18.3)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)[c]</td><td>0.82 (14.0)</td><td>0.83 (16.2)</td><td>0.83 (19.4)</td></tr>
<tr><td>$t_{\frac{1}{2}}$ (h)</td><td>7.27 (15.8)</td><td>NC[b]</td><td>6.82 (19.7)</td></tr>
<tr><td>CL_{D7}/CL_{D1}
CLD14/CLD1</td><td colspan="3">1.02 (8.09)
1.01 (8.09)</td></tr>
<tr><th>400 mg bid</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 14</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>8.95 (22.7)</td><td>12.4 (21.0)</td><td>13.3 (24.5)</td></tr>
<tr><td>AUC (µg*h/mL)[a]</td><td>104.1 (17.9)</td><td>93.1 (22.1)</td><td>90.8 (19.6)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)[c]</td><td>0.83 (16.3)</td><td>0.93 (18.0)</td><td>0.95 (15.4)</td></tr>
<tr><td>$t_{\frac{1}{2}}$ (h)</td><td>7.80 (17.7)</td><td>NC[b]</td><td>6.32 (20.5)</td></tr>
<tr><td>CL_{D7}/CL_{D1}
CLD14/CLD1</td><td colspan="3">1.12 (3.91)
1.14 (3.91)</td></tr>
</table>
[a] Day 7 및 Day 14에 AUC_τ
[b] NC = 계산되지 않음(not calculated)
[c] Day 7 및 Day 14에 CL_{ss}/F</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01068 (2002) 벨기에</td>
<td>건강한 남성에서 [^{14}C]표지된 ucb 34714의 배설 균형, 약동학 및 대사 시험</td>
<td>단일가림, 공개형</td>
<td>6명 건강한 남성</td>
<td>ucb 34714 150 mg 캡슐, 단회투여;
[^{14}C]-ucb347142.775MBq(75μCi)를 함유</td>
<td>* 위장관에서 신속하게 흡수(T_{max} 1.5시간) 및 투여후 24시간까지 혈장순환하는 모약물의 비율이 80% 이상.
* 신청 청소율은 전체 청소율의 5-15% (요중 미변화 모약물 배설은 전체 투여량의 8.7%)
* 방사능의 전체 배설량은 투여량은 97.5%이며(48시간 내에 92% 이상) 이 중 95% 이상이 소변으로 배설, 1% 미만이 대변으로 배설
* 혈장 단백질 결합률은 17.5%
* 대사경로는 주로 아미이드 결합의 가수분해, 프로필 사슬의 히드록시화 및 이 두 경로의 조합으로 이루어짐</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01075 (2002) 영국</td>
<td>건강한 남성 에서 표준 고지방 아침식사가 ucb 34714의 생체이용률에 미치는 영향 평가</td>
<td>무작위배정, 단일가림, 공개형 2-way 교차</td>
<td>8명 건강한 남성</td>
<td>ucb 34714 150 mg, 캡슐, 단회투여, 공복 및 고지방식이</td>
<td>* 고지방 식사 후 T_{max} 연장 (0.51→3.50 시간)
* C_{max}의 기하평균 비율은 0.722 (90% CI 0.662-0.788)로 생물학적 동등성 0.80-1.25 범위 벗어남.
* $AUC_{(0-t)}$와 AUC 값의 평균비가 1에 가깝고 생물학적 동등성의 0.80-1.25 범위 내에 있었으므로, 식후 및 공복 조건 간 흡수 정도에는 차이가 없었음. 다른 약동학 변수는 음식물의 영향을 받지 않았음.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터</th><th>공복</th><th>식후</th></tr>
<tr><th>평균 (SD) *중앙값 (범위)</th><th>평균 (SD) *중앙값 (범위)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>4.41 (0.64)</td><td>3.16 (0.15)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h) *</td><td>0.51 (0.5-2)</td><td>3.50 (1-6)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (μg.h/mL) AUC (μg.h/mL)</td><td>40.4 (8.2)
41.7 (8.6)</td><td>40.2 (8.5)
41.4 (9.2)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>7.61 (1.62)</td><td>7.98 (1.81)</td></tr>
<tr><td>CL/f (mL/min/kg) V_z/f (L/kg)</td><td>0.79 (0.19)
0.50 (0.07)</td><td>0.80 (0.22)
0.53 (0.06)</td></tr>
<tr><td>Ae (mg)</td><td>10.2 (3.3)</td><td>9.8 (1.8)</td></tr>
<tr><td>fe (%)</td><td>6.80 (2.19)</td><td>6.55 (1.22)</td></tr>
<tr><td>Cl_R (mL/min/kg) Cl_{NR} (mL/min/kg)</td><td>0.0536 (0.0180)
0.736 (0.180)</td><td>0.0533 (0.0168)
0.749 (0.207)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="7">환자 PK와 최초 내약성 시험</td></tr>
<tr><td>2a 상</td><td>N01263 (2013) 미국, 멕시코, 벨기에, 체코, 폴란드, 스페인</td><td>1개월 이상 16세 미만의 환자에서 브리바라세탐과 대사산물의 약동학, 생리적 발달 변수와의 관련성 평가; 투여 조정법 개발</td><td>공개, 단일군, 다기관</td><td>100명 뇌전증 소아환자</td><td>8 세 이상 BRV 0.4, 0.8, 1.6mg/kg bid, 8 세 미만 BRV 0.5, 1.0, 2.0mg/kg bid 매주 증량하여 3주간 투약</td><td>* 전신노출은 용량 비례적으로 증가
* 최저 혈중 농도가 연령에 따라 증가하여, 1개월부터 2세 미만의 연령군에서는 최지 혈중 농도가 청소년 군에 비해 약 30~40% 디 낮게 나타남</td></tr>
<tr><td colspan="7">내인성인자를 검토한 PK 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01109 (2003) 폴란드</td><td>신장애가 있는 환자에서 ucb 34714와 대사산물의 혈장 약동학 및 상응하는 요중 배설 평가</td><td>단일기관, 공개형, 평행군, 비무작위배정</td><td>18명 건강인, 신장애 환자</td><td>Ucb 34714 200 mg, 캡슐, 단회투여</td><td>* 중증의 신장애(CLCR < 30mL/min/1.73m^2, 투석을 요하지 않음) 환자에서 최고 혈중농도와 분포용적은 변화가 없었으나, 전신노출 21% 증가, 청소율 18% 감소
* 신장 청소율은 건강인에 비해 63% 감소
* 3가지 대사산물(카르복실산 대사산물, 히드록시 대사산물, 히드록시산 대사산물)에 대한 노출은 각각 3.2, 4.1, 21.5배 증가
 

BRV=ucb34714=brivaracetam; conc.=concentration; CSR=clinical study report; pl=plasma
Note: ucb 42145=carboxylic acid metabolite; ucb-100406-1=hydroxy metabolite; ucb-107092-1=hydroxyacid metabolite
Data source: N01109 CSR Figure 11.1</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01111 (2005) 벨기에</td><td>간 장애가 ucb 34714의 약동학에 미치는 영향 규명</td><td>공개형, 단일기관, 평행군, 단회투여 시험</td><td>26명건강인 간기능저하자</td><td>ucb 34714 100mg 캡슐, 단회투여</td><td>* 경도, 중등도 및 중증 간장애 환자에서 건강인에 비해, 겉보기 총 혈장 청소율이 각각 24%, 32%, 및 35% 감소하였으며 신장 청소율에는 유의한 변화 없음.
* 노출정도는 경증, 중등도 및 중증 간장애 환자에서 각각 1.50, 1.57, 1.59배 증가하였고, 반감기는 가각 4.4시간, 6.6시간, 7.6시간 연장됨 → 노출 증가
* 분포용적은 정상인에 비해 약간 증가(0.66, 0.68, 0.70L/kg vs 정상인 0.60L/kg)
* C_{max}와 t_{max}에는 간기능장애에 따른 영향 없음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="3">Parameter</th><th colspan="4">Geometric mean (CV%)</th></tr>
<tr><th>Healthy subjects</th><th colspan="3">Subjects in Child-Pugh class</th></tr>
<tr><th>N=6</th><th>A, N=6</th><th>B, N=7</th><th>C, N=7</th></tr>
<tr><td>AUC$_{(tau)}$ (µg.h/mL)</td><td>29.5 (25.2)</td><td>44.2 (41.0)</td><td>46.1 (16.8)</td><td>46.4 (16.1)</td></tr>
<tr><td>AUC (µg.h/mL)</td><td>29.7 (25.2)</td><td>44.6 (41.1)</td><td>46.7 (17.4)</td><td>47.1 (16.2)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>2.86 (39.3)</td><td>3.21 (17.4)</td><td>2.86 (14.3)</td><td>2.62 (26.6)</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)[a]</td><td>1 (0.5-1.5)</td><td>0.5 (0.5-2)</td><td>0.5 (0.5-1)</td><td>0.53 (0.5-1.5)</td></tr>
<tr><td>t½ (h)</td><td>9.79 (30.0)</td><td>14.2 (24.5)</td><td>16.4 (10.4)</td><td>17.4 (10.8)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)</td><td>0.711 (26.4)</td><td>0.537 (26.2)</td><td>0.481 (14.5)</td><td>0.464 (13.7)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01118 (2003) 프랑스</td><td>건강한 노인에서 ucb 3471의 약동학 평가</td><td>다기관, 공개형</td><td>16명 건강인</td><td>ucb 34714 200mg 캡슐, 1회 단회투여 후 10일간 b.i.d.</td><td>
* 단회 투여와 반복 투여 후 신속하게 흡수되었으며(t_{max} 1.5시간) 시험대상자간 변동성은 크지 않았음
* 제12일에 단회 투여 기준으로 C_{max}는 47% 증가, AUCτ는 약간 감소(72.94µg.h/mL→63.59µg.h/mL)
* 주요 대사산물의 경우 AUC, $t_{1/2}$및 체중 정규화 CL/F에 대하여 단회 투여 후 연령과 관련된 차이는 중간 정도로 관찰
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터</th><th colspan="2">ucb 34714</th><th colspan="2">ucb-100406-1</th><th colspan="2">ucb 42145</th><th colspan="2">ucb-107092-1</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 12</th><th>Day 1</th><th>Day 12</th><th>Day 1</th><th>Day 12</th><th>Day 1</th><th>Day 12</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>5.935 (24.4%)</td><td>8.751 (19.9%)</td><td>0.4315 (45.8%)</td><td>1.253 (33.0%)</td><td>0.3084 (28.0%)</td><td>0.5016 (19.0%)</td><td>0.1003 (26.1%)</td><td>0.2285 (24.2%)</td></tr>
<tr><td>t_{max}[a] (h)</td><td>1.50 (0.5-3.0)</td><td>1.50 (0.5-4.0)</td><td>12.00 (9.0-12.1)</td><td>4.00 (0.5-6.0)</td><td>4.00 (3.0-9.0)</td><td>3.00 (2.0-6.0)</td><td>6.00 (6.0-9.0)</td><td>4.00 (3.0-6.0)</td></tr>
<tr><td>AUC[b] (µg.h/mL)</td><td>72.94 (18.2%)</td><td>63.59 (15.0%)</td><td>13.89 (39.3%)</td><td>14.19 (32.7%)</td><td>4.625 (27.4%)</td><td>3.822 (24.8%)</td><td>2.281 (25.1%)</td><td>2.332 (24.5%)</td></tr>
<tr><td>t_{λ_z} (h)</td><td>8.316 (16.1)</td><td>--[c]</td><td>11.34 (18.7%)</td><td>--[c]</td><td>8.215 (23.1%)</td><td>--[c]</td><td>12.29 (6.1%)</td><td>--[c]</td></tr>
<tr><td>CL/F[b] (mL/min/kg)</td><td>0.6624 (15.0%)</td><td>0.7598(15.6%)</td><td>--[c]</td><td>--[c]</td><td>--[c]</td><td>--[c]</td><td>--[c]</td><td>--[c]</td></tr>
<tr><td>Ae[b] (mg)</td><td>17.83 (30.6%)</td><td>25.80 (21.3%)</td><td>44.28 (40.0%)</td><td>72.01 (31.3%)</td><td>37.52 (32.5%)</td><td>40.87 (22.9%)</td><td>27.40 (34.6%)</td><td>37.86 (22.5%)</td></tr>
<tr><td>f_e (%)</td><td>8.914 (30.6%)</td><td>12.90 (21.3%)</td><td>22.14 (40.0%)</td><td>36.00 (31.3%)</td><td>18.76 (32.5%)</td><td>20.44 (22.9%)</td><td>13.70 (34.6%)</td><td>18.93 (22.5%)</td></tr>
<tr><td>CL_R (mL/min/kg)</td><td>0.0588 (30.1%)</td><td>0.0980 (26.2%)</td><td>0.8532 (32.4%)</td><td>1.226 (23.1%)</td><td>1.972 (30.7%)</td><td>2.583 (21.2%)</td><td>3.099 (34.6%)</td><td>3.922 (27.0%)</td></tr>
</table>
[a] 중앙값(최소-최대)
[b] 각각 Day 1에 AUC, CL/F, Ae과 Day 12에 AUCτ, CL_{ss}/F, Aeτ.
[c] 결정되지 않음.
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01209 A (2008) 일본</td><td>건강한 일본 남성에서 BRV 단회 경구투여 후 안전성 및 내약성 평가; BRV와 대사산물의 약동학 평가</td><td>이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 시험</td><td>50명 건강인</td><td>브리바라세탐 2.5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg 정제, 단회투여</td><td>
* 모든 용량군에서 최고 혈중 농도에 급격히 도달(0.5~1.0시간)
* C_{max}와 AUC는 용량에 비례하여 증가하며, 다른 PK 파라미터(CL/F, V_z/F,$t_{1/2}$,CL_R,MRT및 fe)는 모든 BRV 용량군에 걸쳐 유사했으며 용량 관계는 발견되지 않음.
* 유전자형 분석 결과, CYP2C19 다형성이 BRV 농도에 미치는 영향은 크지 않았으며, 유효성과 안전성 측면에서 임상적으로 관련성이 없었음
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter (unit)</th><th>Homozygous EM[a], N=10</th><th>Heterozygous EM[a], N=17</th><th>PM[a] N=9</th><th colspan="3">Test vs reference[b]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>Heterozygous vs homozygous EMs</th><th>PMs vs homozygous EMs</th><th>PMs vs heterozygous EMs</th></tr>
<tr><td colspan="7">BRV</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg.mL^{-1}/mg.kg^{-1})</td><td>2.17 (1.89; 2.49)</td><td>2.08 (1.87; 2.32)</td><td>2.31 (1.99; 2.67)</td><td>0.959 (0.830; 1.11)</td><td>1.06 (0.899; 1.26)</td><td>1.11 (0.953; 1.29)</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL^{-1}/mg.kg^{-1})</td><td>16.6 (15.6; 17.7)</td><td>20.0 (19.1; 21.0)</td><td>23.1 (21.6; 24.7)</td><td>1.21 (1.13; 1.29)</td><td>1.39 (1.29; 1.50)</td><td>1.15 (1.07; 1.23)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min/kg)</td><td>0.989 (0.926; 1.06)</td><td>0.808 (0.768; 0.850)</td><td>0.696 (0.649; 0.746)</td><td>0.817 (0.763; 0.875)</td><td>0.704 (0.650; 0.762)</td><td>0.861 (0.802; 0.925)</td></tr>
<tr><td colspan="7">Carboxylic acid metabolite ucb 42145</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL^{-1}/mg.kg^{-1})</td><td>0.745 (0.487; 1.17)</td><td>0.905 (0.647; 1.27)</td><td>1.07 (0.687; 1.70)</td><td>1.20 (0.759; 1.90)</td><td>1.43 (0.841; 2.42)</td><td>1.19 (0.739; 1.91)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter (unit)</th><th>Homozygous EM[a], N=10</th><th>Heterozygous EM[a], N=17</th><th>PM[a] N=9</th><th colspan="3">Test vs reference[b]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>Heterozygous vs homozygous EMs</th><th>PMs vs homozygous EMs</th><th>PMs vs heterozygous EMs</th></tr>
<tr><td colspan="7">Hydroxy metabolite ucb-100406-1</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL^{-1}/mg.kg^{-1})</td><td>2.55 (1.64; 3.95)</td><td>0.968 (0.691; 1.36)</td><td>0.191 (0.113; 0.322)</td><td>0.380 (0.240; 0.602)</td><td>0.0748 (0.0424; 0.132)</td><td>0.197 (0.117; 0.331)</td></tr>
<tr><td colspan="7">Hydroxyacid metabolite ucb-107092-1</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t) (µg.h/mL^{-1}/mg.kg^{-1})</td><td>0.293 (0.196; 0.439)</td><td>0.203 (0.148; 0.279)</td><td>0.310 (0201; 0.477)</td><td>0.693 (0.453; 1.06)</td><td>1.06 (0.648; 1.72)</td><td>1.52 (0.978; 2.38)</td></tr>
</table>
ANOVA=analysis of variance; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; EM=extensive metabolizer; LSMean=least squares mean; N=number; PK=pharmacokinetic; PM=poor metabolizer
Note: Genotype class: homozygous EM: *1/*1, heterozygous EM: *1/*2 and *1/*3, PM: *2/*2, *2/*3, and *3/*3
[a] Geometric LSMean (95% CI)
[b] Point estimate (90% CI) for the test versus reference geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data source: N01209A CSR Table 14.2.3:9, N01209A CSR Table 14.2.3:10, N01209A CSR Table 14.2.3:11, N01209A CSR Table 14.2.3:12, N01209A CSR Table 14.2.3:14, N01209A CSR Table 14.2.3:15, N01209A CSR Table 14.2.3:16, N01209A CSR Table 14.2.3:17
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01209 B (2008) 일본</td><td>건강한 일본 남성에서 BRV 반복투여 후 안전성 및 내약성 평가, BRV와 대사산물의</td><td>단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조</td><td>30명 건강인</td><td>BRV 2.5, 10, 50mg 정제, bid 12일 반복 투여(Day1, 12에는 QD)</td><td>
* 혈중 농도는 급격하게 증가(t_{max} 0.5시간), 정상상태는 약 Day 4(bid 투여 2 일 후)에 도달.
* 최대 혈중 농도(C_{max})와 AUC는 Day 1과 Day 12에 용량에 비례하여 증가.
* 다른 혈장 PK 파라미터(t_{max},$t_{1/2}$및 CL/Fs)와 누적 요중 배설(fe) 및
</td></tr>
</table>

		약동학 평가				CL_R은 모든 용량군에 걸쳐 일정함. * 3 가지 대사산물의 요중 배설이 Day 12에 마지막 BRV 투여 후 48 시간까지 거의 완료됨
외인성인자를 검토한 PK 시험						
1상	EP0041 (2012) 네덜란드	건강한 남성에서 브리바라세탐과 에탄올의 약물 상호작용 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 3-way 교차시험	18명 건강한 남성	A: 에탄올 IV +BRV 200mg 정제, 단회 B: 에탄올 위약 IV+BRV 200mg 정제, 단회 C: 에탄올 IV+BRV PBO 정제	* BRV는 에탄올의 만취효과(inebriating effects)를 증가시킴. 이러한 증가는 상가이상(supra-additive)으로 평가된 적응형 추적 능력 장애를 제외하고 모든 PD 변수에 대해 상가적(additive) * 브리바라세탐은 혈청 또는 호흡 에탄올 농도나 총 에탄올 노출을 변화시키지 않음 * BRV의 $AUC_{(0-t)}$및 AUC 를 변화시키지 않았으나(평균 비율의 점 추정치: 각각 101.7% 및 101.6%), C_{max}가 12% 감소
1상	N01080 (2003) 영국	건강한 여성에서 ucb 34714 와 경구용 피임약(에치닐에스트라디올 및 레보노게스트렐)간 상호작용 평가	무작위배정, 단일기관, 공개형, 2-way 교차, 반복 경구 투여 시험	24명 건강한 여성	ucb 34714 200 mg 캡슐 b.i.d. 20일 + 에치닐에스트라디올 30 μg + 레보노게스트렐 150 μg, qd, 21일	* 약동학 : EES 및 LVN의 전신노출이 각각 27%, 23% 감소, AUCτ의 90 % 신뢰구간은 EES 및 LVN에 대해 각각 68.8% - 78.1% 및 72.2% - 83.2%. C_{max}비율의 90 % 신뢰구간은 EES 및 LVN에 대해 각각 78.9% - 94.1% 및 85.3% - 94.5%로 생물학적 동등성 범위 벗어남. * 약력학 : 시험기간 동안 배란이 일어나지 않았고 주기내 출혈이 비슷하였음. 파라미터 / 에치닐에스트라디올: ucb 34714를 투여하지 않음 / ucb 34714를 투여함 / 레보노게스트렐: ucb 34714를 투여하지 않음 / ucb 34714를 투여함 C_{max} (pg/mL): 102.52 (29) / 88.29 (33) / 5897 (24) / 5296 (27) t_{max} (h)[a]: 2.0 (1.0-3.3) / 1.5 (1.0-3.1) / 1.5 (1.0-2.0) / 1.5 (0.5-3.1) AUCτ (pg*h/mL)[b]: 1077 (33) / 788 (29) / 71524 (34) / 55433 (33) C_{min} (pg/mL): 22.22 (47) / 13.25 (38) / 1944 (46) / 1373 (42) CL_{ss}/F (mL/min/kg): 7.50 (26) / 10.25 (25) / 0.56 (42) / 0.73 (48) CV = 100 x SD / 산술평균. [a] t_{max} 에 관한 값은 중앙값과 범위임. [b] τ = 24 h.
1상	N01081 (2003) 영국	건강한 남성에서 ucb 34714와 카르바마제핀의 약동학적 상호작용 시험	단일기관, 공개형	14명 건강한 남성	- ucb 34714 Day 1, 22, 35: 200mg 캡슐, 단회투여 Day 24~34 : 200mg 캡슐 b.i.d. - CBZ Day 4~7 : 100 mg 정제 b.i.d, Day 8~12 : 200 mg 정제 b.i.d, Day 15~35 : 300 mg 정제 b.i.d.	* CBZ와의 병용투여 시 ucb 34714 혈중 농도는 더 낮았고(AUC 30% 감소, C_{max} 23% 감소), CL/F의 41 % 증가 * ucb 34714 투여 후 혈중 CBZ 농도는 유의하게 변하지 않았으나, 혈중 CBZ-에폭시드가 2.6배 증가함. 에폭시드 대사산물은 활성 및 신경독성을 가지며, 고농도 에폭시드는 일반적으로 약물이상반응과 관련이 있기 때문에 상호작용의 임상적 관련성을 평가할 필요 있음 파라미터/N = 13 / 대조 치료[a] CBZ 300 mg b.i.d (Day 21) / 시험 치료[a] ucb 34714 200 mg b.i.d + CBZ 300 mg b.i.d (Day 35) / CV[b] (%) / 시험 치료 vs 대조 치료[c]: 점 추정치 / 90% CI CBZ C_{max} (µg/mL): 8.33 (8.04-8.62) / 7.44 (7.19-7.70) / 5.33 / 89.33 / 86.06-92.72 AUCτ (µg.h/mL): 85.81 (82.39-89.36) / 75.23 (72.24-78.35) / 4.10 / 87.68 / 85.20-90.22 CL_{ss}/F (mL/min/kg): 0.78 (0.74-0.81) / 0.89 (0.85-0.93) / 4.10 / 114.06 / 110.8 - 117.4 C_{min} (µg/mL): 5.79 (5.37-6.24) / 4.56 (4.23-4.92) / 15.99 / 78.74 / 70.47-87.99 CBZ-epoxide C_{max} (µg/mL): 1.15 (1.10-1.19) / 3.03 (2.91-3.15) / 12.99 / 264.00 / 241.18-288.98 AUCτ (µg.h/mL): 12.48 (11.94-13.05) / 32.12 (30.73-33.57) / 9.08 / 257.31 / 241.51-274.13 C_{min} (µg/mL): 0.87 (0.81-0.92) / 2.10 (1.97-2.24) / 13.72 / 242.73 / 217.62-270.74 (a) 값은 최소 제곱 평균임 (지수[ln 변환된 자료에 대해 LS-평균 ± SD]). (b) 개체내 변동계수 (%) (c) 연속 변수에 대한 ANOVA로 산출한 예상 시험 치료/대조 치료(Test/Reference) 기하평균 비율(%)의 점 추정치 및 90% 신뢰구간
1상	N01082 (2003) 영국	건강한 남성을 대상으로 ucb 34714와 페니토인간 상호작용 연구	단일기관, 공개형	14명 건강한 남성	- ucb 34714 200mg 캡슐 bid (Day 4~15) - 페니토인 600mg 캡슐 단회 (Day1, 13)	* 페니토인의 C_{max}및 AUC(0-t) 각각 15%, 13% 감소 * 유리(free) 및 포합(conjugated) (S) 및 (R)-p-HPPH의 누적량과 이들의 비율은 ucb 34714 병용투여에 의해 영향을 받지 않음. * (S) 및 (R)-p-HPPH의 겉보기 생성 청소율은 21%, 16% 증가
1상	N01133 (2003) 영국	성인 남성 뇌전증 환자에서 ucb 34714 와 카르바마제핀의 상호작용연구	단일기관, 공개형	9명 뇌전증 환자	-ucb 34714 Day 1~7 : 50mg 캡슐 bid Day 8~14 : 100mg 캡슐 bid Day 15~21 : 200mg 캡슐 bid Day 22~ 28 : 100mg 캡슐 bid	* BRV는 CBZE 최저 농도를 용량 의존적으로 증가시키는 반면, CBZ 최저 농도는 두 저용량(50 및 100 mg bid)에서 영향을 받지 않았고, 200 mg bid 이후 약간(평균 -17 %) 감소. * BRV 200mg bid 병용투여시 CBZE 혈중 농도는 1.4에서 3.0µg/mL으로 증가(정상 범위 1.4-4.2 µg/mL). * BRV 노출이 증가할수록 CBZ-diol 최저 혈중 농도 감소 경향(2.59 -> 1.94µg/mL)

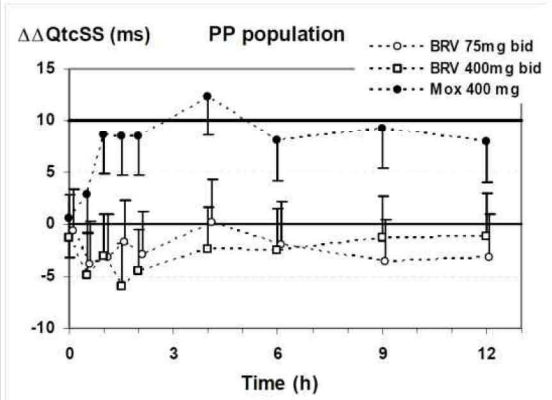
<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>-카르바마제핀 (일일 ≥ 600 mg)</td>
<td>
<table>
<tr><th>Parameter (unit)</th><th>Reference[a]
CBZ 300mg bid
Day 21</th><th>Test[a]
BRV 200mg bid and CBZ 300mg bid
Day 35</th><th>CV_{rb} (%)[b]</th><th colspan="2">Test versus reference[c]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th>PE</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>CBZ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>8.33 (8.04; 8.62)</td><td>7.44 (7.19; 7.70)</td><td>5.33</td><td>0.8933</td><td>0.8606; 0.9272</td></tr>
<tr><td>AUCτ (µg.h/mL)</td><td>85.8 (82.4; 89.4)</td><td>75.2 (72.2; 78.4)</td><td>4.10</td><td>0.8768</td><td>0.8520; 0.9022</td></tr>
<tr><td>CLss/f (mL/min/kg)</td><td>0.78 (0.74; 0.81)</td><td>0.89 (0.85; 0.93)</td><td>4.10</td><td>1.1406</td><td>1.1084; 1.1737</td></tr>
<tr><td>C_{min} (µg/mL)</td><td>5.79 (5.37; 6.24)</td><td>4.56 (4.23; 4.92)</td><td>15.99</td><td>0.7874</td><td>0.7047; 0.8799</td></tr>
<tr><td>CBZE</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>1.15 (1.10; 1.19)</td><td>3.03 (2.91; 3.15)</td><td>12.99</td><td>2.6400</td><td>2.4118; 2.8898</td></tr>
<tr><td>AUCτ (µg.h/mL)</td><td>12.5 (11.9; 13.1)</td><td>32.1 (30.7; 33.6)</td><td>9.08</td><td>2.5731</td><td>2.4151; 2.7413</td></tr>
<tr><td>C_{min} (µg/mL)</td><td>0.87 (0.81; 0.92)</td><td>2.10 (1.97; 2.24)</td><td>15.72</td><td>2.4273</td><td>2.1762; 2.7074</td></tr>
</table>
ANOVA=analysis of variance; bid=bis in die (twice daily); BRV=brivaracetam; CBZ=carbamazepine; CBZE=carbamazepine-epoxide; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; LSMean=least squares mean; PE=point estimate; SD=standard deviation
[a] Values are least squares means (exponential [LSMean±SD computed on ln-transformed data]).
[b] CV (%): ANOVA residual error representing intra-subject variability
[c] Point estimate and 90% CI for the expected test/reference geometric mean ratio (%), derived from ANOVA for continuous parameters with treatment (day) as fixed and subject as random effect.
Data sources: N01081 CSR Table 14.2.1:15, N01081 CSR Table 14.2.1:16
</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01135 (2005) 영국, 폴란드</td>
<td>뇌전증을 앓고 카르바마제핀과 발프로에이트로 치료받는 성인 환자에서 ucb 34714 가 카르바마제핀에 미치는 단방향 대사 상호작용 연구</td>
<td>다기관, 공개형</td>
<td>9명 뇌전증 환자</td>
<td>-ucb 34714
Day1~7:
50mg 캡슐bid
Day8~14 :
100mg 캡슐 bid
Day15~21 :
200mg 캡슐 bid
Day22~28 :
100mg 캡슐 bid

-CBZ
(일일≥600mg)
-VPA
(일일≥500mg)</td>
<td>* 브리바라세탐 50, 100, 200 mg b.i.d.투여 말 관찰된 최저 혈중 CBZ 농도는 브리바라세탐 투여 전 관찰된 값과 통계적으로 차이가 없었음
* 최저 CBZE 농도는 용량 관련 증가(브리바라세탐 투여전, 50mg, 100mg, 200mg 1일2회 투여후 카바마제핀 에폭시드 농도는 각각 1.9, 2.7, 3.5, 4.4µg/mL.). 브리바라세탐 고용량에서 다른 AED 투여를 받는 환자에 대해 보고된 정상 범위 초과* 브리바라세탐 투여 전후의 VPA 농도는 시험
<table>
<tr><th>Day predose</th><th colspan="2">CBZ (µg/mL)</th><th colspan="2">CBZE (µg/mL)</th><th colspan="2">CBZD (µg/mL)</th></tr>
<tr><th></th><th>Geometric LSMean (95% CI)</th><th>Ratio vs Day 1 (90% CI)[a]</th><th>Geometric LSMean (95% CI)</th><th>Ratio vs Day 1 (90% CI)[a]</th><th>Geometric LSMean (95% CI)</th><th>Ratio vs Day 1 (90% CI)[a]</th></tr>
<tr><td>SC 1</td><td>7.23 (5.15; 10.2)</td><td>-</td><td>1.93 (1.26; 2.95)</td><td>-</td><td>3.07 (2.14; 4.40)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>SC 2</td><td>7.33 (5.85; 9.18)</td><td>-</td><td>1.83 (1.38; 2.43)</td><td>-</td><td>3.10 (2.33; 4.11)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>7.51 (6.18; 9.12)</td><td>-</td><td>1.98 (1.46; 2.69)</td><td>-</td><td>3.11 (2.36; 4.10)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>7.26 (5.78; 9.10)</td><td>0.966 (0.867; 1.078)</td><td>2.72 (1.96; 3.78)</td><td>1.373 (1.214; 1.553)</td><td>3.19 (2.38; 4.29)</td><td>1.027 (0.918; 1.149)</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>7.54 (5.80; 9.80)</td><td>1.004 (0.881; 1.144)</td><td>3.53 (2.52; 4.96)</td><td>1.783 (1.564; 2.032)</td><td>2.95 (2.28; 3.81)</td><td>0.949 (0.852; 1.057)</td></tr>
<tr><td>Day 22</td><td>6.99 (5.71; 8.56)</td><td>0.931 (0.843; 1.029)</td><td>4.43 (3.20; 6.15)</td><td>2.237 (1.978; 2.529)</td><td>3.08 (2.32; 4.08)</td><td>0.990 (0.888; 1.104)</td></tr>
<tr><td>Day 29</td><td>7.27 (5.67; 9.31)</td><td>0.968 (0.856; 1.093)</td><td>3.22 (2.36; 4.40)</td><td>1.627 (1.439; 1.838)</td><td>2.87 (2.09; 3.95)</td><td>0.924 (0.817; 1.046)</td></tr>
<tr><td>Discharge</td><td>7.76 (5.75; 10.5)</td><td>1.034 (0.890; 1.200)</td><td>1.94 (1.44; 2.61)</td><td>0.979 (0.872; 1.099)</td><td>2.76 (1.82; 4.18)</td><td>0.888 (0.742; 1.063)</td></tr>
</table>
ANOVA=analysis of variance; BRV=brivaracetam; CBZ=carbamazepine; CBZD=carbamazepine-diol; CBZE=carbamazepine-epoxide; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; LSMean=least squares mean;
[a] Point estimate (90% CI) for the Day x/Day 1 predose geometric LSMean ratio derived from ANOVA
Data source: N01135 CSR Table 14.2.1:5
된 모든 용량 수준에서 유의한 차이 없음</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01170 (2005) 벨기에</td>
<td>건강인 대상으로 브리바라세탐이 토피라메이트에 미치는 단방향 상호작용 연구</td>
<td>단일기관, 공개형</td>
<td>14명 건강인</td>
<td>- 브리바라세탐 200mg 캡슐 12일 연속 bid (D5-D16) D17아침에 qd
- 토피라메이트 200mg 정제,단회 (D1, D14)</td>
<td>* TPM의 AUC, $AUC_{(0-t)}$, C_{max} 유의한 변화 없으며, 신뢰구간은 생물학적 농등성 범위(80 % -125 %)에 포함됨
<table>
<tr><th>파라미터</th><th>대조 치료[a]: 토피라메이트 200 mg</th><th>시험 치료[a]: 토피라메이트 200 mg 및 / N01170 200 mg bid</th><th>CV[(b)] (%)</th><th colspan="2">시험 치료 vs 대조 치료[c]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th>점 추정치</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>AUC (µg*h/mL)</td><td>142.9 (129.1 - 158.1)</td><td>133.8 (120.9 - 148.1)</td><td>8.59</td><td>93.66</td><td>88.43 - 99.19</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (µg*h/mL)</td><td>126.5 (114.4 - 139.8)</td><td>120.2 (108.8 - 132.8)</td><td>9.04</td><td>95.05</td><td>89.48 - 101.0</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>3.817 (3.576 - 4.074)</td><td>3.735 (3.500 - 3.987)</td><td>7.12</td><td>97.86</td><td>93.31 - 102.6</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>3.00 (1.50 - 9.00)</td><td>3.00 (0.50 - 6.00)</td><td>-</td><td>-0.52</td><td>-3.50 - 0.23</td></tr>
</table>
[a] 값은 기하 LS 평균임(95% 신뢰구간), t_{max} 값은 중앙값임(최소-최대)
(b) 개체내 변동계수 (%)
(c) ANOVA로 산출한 시험 치료/대조 치료(Test/Reference) 기하 LS 평균 비율(%)에 대한 점 추정치(90% 신뢰구간); t_{max}: 시험 치료-대조 치료 차이에 대한 점 추정치 중앙값(90% 비모수적 신뢰구간)</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>N01171 (2005) 프랑스</td>
<td>건강한 남성을 대상으로 ucb 34714 가 라모트리진에 미치는 단방향 상호작용 연구</td>
<td>단일기관, 공개형</td>
<td>14명 건강인</td>
<td>-ucb 34714 200mg 캡슐 bid (D5~D16, D17에는 아침에 qd)
- 라모트리진 25mg 정제 D1, D14에 단회투여</td>
<td>* 라모트리진의 C_{max}와 $AUC_{(0-t)}$ 가 각각 10%, 17% 증가. 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성 범위 80 % -125 %에 포함됨
<table>
<tr><th>파라미터</th><th>대조 치료: 라모트리진 25 mg 단독[a]</th><th>시험 치료: 라모트리진 25 mg + ucb 34714 200 mg bid[a]</th><th colspan="2">시험 치료 vs 대조 치료[b]</th><th>CV (%)[a]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>점 추정치</th><th>90% CI</th><th></th></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)</td><td>10.78 (19.8)</td><td>12.57 (16.8)</td><td>116.6</td><td>108.8; 125.0</td><td>9.97</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>0.261 (12.2)</td><td>0.288 (8.53)</td><td>110.0</td><td>103.1; 117.4</td><td>9.28</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>3.00 (0.50; 6.00)</td><td>3.00 (1.50; 3.00)</td><td>-0.500</td><td>-1.750; 0.750</td><td>NA</td></tr>
</table>
[a] 값은 기하평균임: (Exp(평균, ln 자료)) 및, 괄호 사이, 기하CV(%): (100 x sqrt[exp(SD²)-1]), ln 자료의 SD, t_{max} 값은 중앙값임(최소-최대).
(b) ANOVA로 산출한 시험 치료/대조 치료(Test/Reference) 기하 LS 평균 비율(%)에 대한 점 추정치(90% 신뢰구간); t_{max}: 시험 치료-대조 치료 차이에 대한 점 추정치 중앙값(90% 비모수적 신뢰구간)
(b) 개체내 변동계수 (%)</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>1상</td><td>N01172 (2006) 미국</td><td>뇌전증 환자에서 ucb 34714 이 페니토인 단독투여에 미치는 상호작용 연구</td><td>다기관, 공개형</td><td>19명 뇌전증 환자 (제목은 15명)</td><td>-안정된 PHT 투여 유지

-BRV
Day 1 ~ 3 : 100mg, 캡슐 bid
Day 4 ~ 24: 200mg, 캡슐 bid
Day 25 ~ 31: 150mg, 캡슐 bid
Day 32 ~ 38: 100mg, 캡슐 bid
Day 39 ~ 45: 50mg, 캡슐 bid</td><td>* BRV를 반복 투여 후, PHT의 C_{max}와 AUC_{τ}모두 약 20 % 증가(통계적으로 유의)
* 평균 C_{max}는 치료범위(10~20μg/mL)내에서 유지
* 베이스라인 동안 평균(± SD) 발작 빈도는 주당 0.3 ± 1.2 회였고, 치료 기간 동안(0.3 ± 1.0 회/주) 또는 추적관찰 동안(0.4 ± 1.1 회/주) 실질적으로 변하지 않았으며, 시험 중에 부분 발작만 보고됨
<table>
<tr><th>파라미터</th><th>대조 치료[a] (PHT)</th><th>시험 치료[a] (PHT/BRV)</th><th>시험치료/대조 치료 비율[b]</th><th>CV(%)[c]</th></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>16.92 (14.16 – 20.21)</td><td>20.34 (16.96 – 24.38)</td><td>1.20 (1.03 – 1.40)</td><td>25.2</td></tr>
<tr><td>AUC, (h*μg/mL)</td><td>252.2 (201.2 – 316.0)</td><td>301.4 (239.6 – 379.2)</td><td>1.20 (1.01 – 1.42)</td><td>29.0</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>4.0 (1.0 – 12.0)</td><td>4.0 (1.0 – 24.0)</td><td>0.00 (- 1.98 – 2.00)</td><td></td></tr>
</table>
(a) 값은 기하 LS 평균(95% 신뢰구간)임; t_{max}: 중앙값 (범위)
(b) ANOVA로 산출한 시험 치료/대조 치료(Test/Reference) 기하 LS 평균 비율의 점 추정치(PE) 및 90 % 신뢰구간. t_{max}: 시험 치료-대조 치료 차이의 점 추정치의 중앙값 (90% 비모수적 신뢰구간)
(c) CV (%): ANOVA 잔차(residual error), 개체내 변동을 나타냄</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01259 (2007) 벨기에</td><td>건강한 남성에서 겜피브로질과 리팜피신이 CYP2C8 기질인 브리바라세탐에 미치는 영향 평가</td><td>단일기관, 공개형, 무작위배정, 2x2 교차시험</td><td>52명 건강한 남성</td><td>A : BRV 150mg, 정제, qd 단독
B : GFZ 600mg, 정제, bid, 7일 병용
C : BRV 150mg, 정제 qd, 단독
D: RFP : 600mg, 정제 qd, 8일 병용</td><td>* GFZ는 BRV의 PK 프로파일을 유의하게 변화시키지 않았으나 대사산물의 PK 프로파일 변화시킴. ucb-107092-1의 혈중 농도 및 요중 배설 40% 감소
* RFP에 의해 BRV의 C_{max}는 변하지 않았지만, BRV의 청소율이 1.8배 증가하고 AUC가 45 % 감소. ucb-100406-1의 C_{max}, AUC, Ae(0-72) 가 증가하였고, ucb 42145의 C_{max}, AUC, Ae(0-72)는 감소</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01261 (2007) 벨기에</td><td>미다졸람을 프로브로 사용하여 건강한 남성에서 브리바라세탐의 반복투여가 CYP3A4 활성에 미치는 영향 평가</td><td>단일기관, 공개형 1상 시험</td><td>42명 건강한 남성</td><td>브리바라세탐 정제 3가지 용량 반복투여
(Day8~14)
- 2.5 mg bid
- 25 mg bid
- 75 mg bid

-미다졸람 7.5mg, 정제 단회투여
(Day1, 13, 20)</td><td>* 13일째 MDZ와 OH-MDZ의 AUC비는 각각 1.085(90% 신뢰구간 : 0.9703~1.213)와 1.044(90% 신뢰구간 : 0.9336~1.169)
* 20일째 MDZ와 OH-MDZ의 AUC비는 각각 1.099(90% 신뢰구간 : 0.9827~1.228)와 1.068(90% 신뢰구간 : 0.9675~1.178)
* OH-MDZ와 MDZ의 AUC의 기하평균 비율은 90% CI가 [80.0 – 125.0] 범위 내에 포함되지 않았음
<table>
<tr><th colspan="2">AUC(OH-MDZ)/AUC(MDZ)[a]</th><th colspan="3">BRV</th></tr>
<tr><th colspan="2">치료일</th><th>2.5 mg b.i.d.</th><th>25 mg b.i.d.</th><th>75 mg b.i.d.</th></tr>
<tr><td rowspan="2">비율</td><td>Day 13</td><td>86.11 (76.91 ;96.41)</td><td>95.33 (85.47 ;106.3)</td><td>96.27 (86.31 ;107.4)</td></tr>
<tr><td>Day 20</td><td>86.50 (76.68 ;97.59)</td><td>87.37 (77.76 ;98.18)</td><td>97.17 (86.48 ;109.2)</td></tr>
</table>
[a]짝대비교: ANOVA로 산출한 Day 13/Day 1 및 Day 20/Day 1 기하 LS 평균 비율(%)에 대한 점 추정치(90% 신뢰구간);</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01282 (2008) 프랑스</td><td>건강한 여성을 대상으로 브리바라세탐 과 복합 경구용 피임약 간 상호작용 시험</td><td>이중눈가림, 위약대조, 무작위배정, 2원 교차 시험</td><td>28명 건강한 여성</td><td>Cycle 1부터 Cycle 5에 걸쳐 Day 1-Day 21에 에치닐에스트라디올 30 μg 및 레보노게스트렐 150 μg, 1 일 1 회(Cycle 2 및 Cycle 4 동안은 아침에 Day 1-Day 21에 BRV 50mg, 정제 bid, 또는 위약병용)</td><td>* EES 및 LVN의 AUC_{τ} 및 C_{max}모두의 기하 최소 제곱 평균 비율에 대한 90% 신뢰구간이 생물학적 동등성 범위 80-125%에 포함됨.
<table>
<tr><th>경구용 피임약</th><th>파라미터 (단위)</th><th>대조 치료[a] OC + PBO</th><th>시험 치료[a] OC + BRV</th><th>CV[b] (%)</th><th colspan="2">대조 치료 vs 시험 치료[c]</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th>점 추정치</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="3">에치닐에스트라디올</td><td>AUC_{τ}(pg*h/mL)</td><td>989 (889; 1100)</td><td>893 (803; 994)</td><td>9.95</td><td>90.3</td><td>85.9; 95.0</td></tr>
<tr><td>C_{max}(pg/mL)</td><td>110 (98.4; 123)</td><td>105 (94.3; 118)</td><td>16.1</td><td>95.8</td><td>88.4; 104</td></tr>
<tr><td>t_{max}(h)</td><td>1.50 (1.00; 2.00)</td><td>1.00 (0.50; 2.00)</td><td>NA</td><td>-0.29</td><td>-0.50; -0.2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">레보노게스트렐</td><td>AUC_{τ}(ng*h/mL)</td><td>70.8 (61.8; 81.0)</td><td>65.3 (57.1; 74.7)</td><td>9.91</td><td>92.3</td><td>87.8; 97.0</td></tr>
<tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>6.53 (5.86; 7.29)</td><td>6.20 (5.56; 6.92)</td><td>9.06</td><td>94.9</td><td>90.7; 99.4</td></tr>
<tr><td>t_{max}(h)</td><td>1.00 (0.50; 2.00)</td><td>1.00 (0.50; 3.00)</td><td>NA</td><td>0.00</td><td>-0.25; 0.00</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="6">건강인 PD 와 PK/PD 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01233 (2006) 프랑스</td><td>건강인을 대상으로 브리바라세탐이 심장 재분극에 미치는 영향 연구</td><td>무작위배정, 위약대조, 목시플록사신 대조시험</td><td>184명 건강인</td><td>-BRV 75, 400 mg, 캡슐, bid, 7일 반복투여
-목시플록사신 400mg, 정제,
단회투여</td><td>* BRV과 위약 간 QT_c변화 차이의 최대값(최대 $\triangle\triangle QT_{cSS}$)의 단측 95% 상한은 두 용량 모두에 대해 10 ms보다 낮았고(75 mg bid BRV: 4.3 ms; 400 mg bid BRV: 3.0 ms), 평균 추정치는 5 ms보다 낮았음(각각 0.2 ms 및 -1.1 ms). * 목시플록사신 최대 $\triangle\triangle QT_{cSS}$의 단측 95% 하한은 0 ms보다 높았고(8.6 ms), 평균 추정치는 5 ms보다 높았음(12.4 ms).
*BRV 또는 그 대사산물의 혈중 농도가 증가함에 따라 $\triangle QT_{cSS}$는 증가하지 않았음.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td> 
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01295 (2009) 캐나다</td><td>알프라졸람 및 위약 대비 BRV 단회 경구 투여의 남용 가능성 평가 및 레비티라세탐 대비 BRV의 남용 가능성 평가</td><td>단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 삼중 위약, 대조군, 단회투여 교차 시험</td><td>44명 건강인</td><td>-BRV 50, 200, 1000mg 캡슐, 단회 투여
- 레비티라세탐 4000mg 정제, 단회 투여
- 알프라졸람 1.5, 3.0mg 정제, 단회투여
- 위약</td><td>* 브리바라세탐은 ALP에 비해 다행증(euphoria), 진정효과, 흥분제 유사 효과가 더 적었으나 균형 효과(balance effects) 는 ALP와 유의한 차이가 없었음. Any Drug Effects는 50mg BRV에서 낮았으나, 200, 1000mg BRV는 ALP에 비해 차이가 없었음.
* BRV는 LEV와 비교하여 균형 변수(약물 선호[Drug Liking], 전반적 약물 선호도[Overall Drug Liking] 및 Take Drug Again VASs) 및 긍정적/다행증 효과 변수에 대하여 유의한 차이가 없었음.
* BRV와 LEV 모두 위약 대비 더 큰 균형, 긍정적, 부정적, 진정, 및 기타 주관적 효과를 나타내었고 전반적으로 BRV의 주관적 효과는 LEV의 주관적 효과 유사하였음.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>N01297 (2008) 미국</td><td>건강인에서 브리바라세탐의 신경인지 효과 평가</td><td>무작위배정, 비교, 이중눈가림, 위약대조, 4way 원교차시험</td><td>20명 건강인</td><td>-브리바라세탐 10mg 정제
-레비티라세탐500mg 정제
-로라제팜 2mg 정제
-위약(PBO)</td><td>* CNT 요약 점수는 BRV, LEV, PBO 군(최소 제곱[LS] 평균 각각 0.15, 0.19, 0.19)과 비교하여 LZP 군(LS 평균 -0.92)에서 통계적으로 유의하게 더 낮았음(p <0.0001).
* 신경 심리 검사 SSEQ, SDMT, 그리고 즉각 회상 및 지연 회상에 대한 MCG 단락 기억 검사, 단어, 색상 및 단어/색상에 대한 스트루프 검사(Stroop Test), 진정에 대한 시각 척도, 기분상태검사(POMS; Profile Of Mood State)에서 다른 세 그룹과 비교하여 LZP 군에서 통계적으로 유의하게 더 낮았음</td></tr>
<tr><td colspan="7">환자 PD와 PK/PD 시험</td></tr>
<tr><td>2a 상</td><td>N01069 (2003) 독일, 프랑스</td><td>광과민성 뇌전증 환자에서 ucb 34714 단회 경구 투여후 광발작반응 평가</td><td>위약대조, 단일눈가림, 다기관 시험</td><td>19명 광과민성 뇌전증 환자</td><td>ucb 34714 10 20, 40, 80, 150 mg, 캡슐 단회투여</td><td>* PD 효과는 용량 의존적은 아니었지만 반응 지속 기간은 BRV 저용량에 비해 80mg에서 2배(59.5시간)
* 최대 광감성 반응까지의 시간은 용량과 관련이 있었고 최고 투여량에서 최단 시간 간격 관찰(BRV 80mg 투여 후 0.5시간)
* 효과 곡선 하 면적(투여 전으로부터 SPR 변화 대 시간)은 혈장 농도 곡선 하 면적과 선형 상관관계
* 다른 용량에 비해 80mg 용량이 감광도를 감소시키는데 더 효율적인 것으로 나타남(최대 반응까지의 시간, 반응 지속시간)
<table>
<tr><th>평가변수</th><th>약물</th><th>용량</th><th>N[a]</th><th>중앙값 (범위)</th></tr>
<tr><td rowspan="8">첫 번째 반응까지의 시간(h)</td><td rowspan="4">위약</td><td>10 mg</td><td>1</td><td>0.5 (0.5; 0.5)</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>2</td><td>4.3 (0.5; 8.0)</td></tr>
<tr><td>40 mg</td><td>4</td><td>1.5 (0.5; 4.0)</td></tr>
<tr><td>80 mg</td><td>1</td><td>4.0 (4.0; 4.0)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ucb 34714</td><td>10 mg</td><td>4</td><td>0.5 (0.5; 1.0)</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>4</td><td>0.5 (0.5; 1.0)</td></tr>
<tr><td>40 mg</td><td>5</td><td>0.5 (0.5; 1.0)</td></tr>
<tr><td>80 mg</td><td>4</td><td>0.5 (0.5; 0.5)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">반응 지속시간(h)</td><td rowspan="4">위약</td><td>10 mg</td><td>1</td><td>1.5 (1.5; 1.5)</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>2</td><td>0.0 (0.0; 0.0)</td></tr>
<tr><td>40 mg</td><td>4</td><td>0.0 (0.0; 0.5)</td></tr>
<tr><td>80 mg</td><td>1</td><td>0.0 (0.0; 0.0)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ucb 34714</td><td>10 mg</td><td>4</td><td>29.3 (7.5; 31.5)</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>4</td><td>27.5 (23.0; 31.5)</td></tr>
<tr><td>40 mg</td><td>5</td><td>27.0 (23.5; 47.5)</td></tr>
<tr><td>80 mg</td><td>4</td><td>59.5 (27.5; 71.5)</td></tr>
</table>
[a] 반응을 보인 환자의 수.</td></tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

1) 건강한 피험자에서의 약물동태

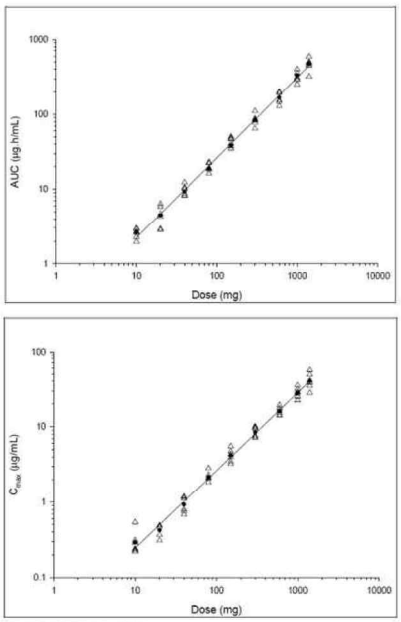
- 건강한 남성(18~55세) 27명에게 브리바라세탐을 10, 20, 40, 80, 150, 300, 600, 1000, 1400mg 캡슐의 단회투여 용량증량시험을 실시하였을 때, 브리바라세탐의 노출률(Cmax)은 10~1400mg에서 용량 비례적으로 증가하였으며, 노출량(AUC)은 10~600mg까지 용량 비례적이었고, 그 이후는 약간 용량 비례적인 수치 이상으로 증가했다. t_{max}의 중간값은 1시간이며 $t_{1/2}$ 은 시험대상자간 편차가 있었다(범위 : 6시간 ~ 11시간). 24시간 동안 모화합물로서 뇨로 배설된 비율은 3-7%로 낮게 나타났다. 1400mg에서 의학적으로 용납할 수 없는 사건(중증의 졸림)이 1건 발생하였으므로, 단회 경구 용량이 최대 내성 용량은 1000mg으로 설정되었다[N01066].

표2-1: 단회 경구 투여 후 BRV의 주요 PK 매개변수의 산술 평균(CV%)

Parameter (unit)	BRV dose (mg)				
	10	20	40	80	150
C_{max} (µg/mL)	0.305 (38.8)	0.429 (16.7)	0.945 (24.1)	2.18 (16.9)	4.24 (19.9)
t_{max}[a] (h)	0.5 (0.5–2)	1 (0.5–3)	1.26 (0.5–2)	0.5 (0.5–1.5)	0.75 (0.5–3)
AUC(0-t) (µg.h/mL)	1.79 (22.2)	3.65 (32.9)	8.35 (12.5)	17.3 (12.0)	37.2 (11.0)
AUC (µg.h/mL)	2.54 (14.9)	4.50 (32.9)	9.74 (16.6)	19.7 (13.0)	43.1 (14.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.06 (10.7)	8.18 (19.1)	8.05 (17.1)	7.71 (12.4)	8.04 (12.9)
CL/F (mL/min/kg)	0.88 (9.84)	1.07 (29.4)	0.95 (17.1)	0.95 (8.49)	0.82 (10.7)
V_z/F (L/kg)	0.61 (13.0)	0.73 (15.4)	0.65 (3.84)	0.63 (10.4)	0.57 (11.2)
	300	**600**	**1000**	**1400**	
C_{max} (µg/mL)	8.58 (15.9)	16.15 (12.5)	28.46 (16.3)	41.28 (24.1)	
t_{max}[a] (h)	1 (0.25–2)	0.75 (0.25–1.5)	1.27 (0.5–4)	1.75 (1–4)	
AUC(0-t) (µg.h/mL)	81.2 (20.0)	165 (19.8)	313 (15.8)	432 (13.5)	
AUC (µg.h/mL)	84.3 (18.0)	170 (17.6)	317 (16.4)	465 (18.8)	
$t_{1/2}$ (h)	7.43 (14.7)	7.26 (14.1)	7.41 (16.9)	7.31 (17.1)	
CL/F (mL/min/kg)	0.86 (11.3)	0.83 (12.3)	0.73 (8.88)	0.70 (21.7)	
V_z/F (L/kg)	0.54 (5.15)	0.52 (12.0)	0.46 (12.6)	0.44 (20.7)	

BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic
[a] Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01066 CSR Table 14.2.1.1:2

그림 2-2: 단회 경구 투여 후 건강한 지원자에서 BRV의 용량 비례(AUC와 C_{max})



BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report
Note: Solid triangles represent mean values. Open triangles represent individual values.
Data source: N01066 CSR Figure 11:3, N01066 CSR Figure 11:4

- 건강한 남성(18~55세) 12명에게 브리바라세탐 100, 200, 400mg 캡슐을 1일 2회 14일 반복투여시(제1일과 제14일에는 오전에 1일 1회 투여), 전신노출은 용량 대비 약간 저비례성을 나타내었고, 분포용적은 0.50–0.55 L/kg 이며, 투여 7일 후 정상상태에 도달하였다. 14일간의 400mg 1일 2회 반복투여 후에도 최대내성용량에는 도달하지 않았다[N01067].

표 2-2: 단회 및 반복 경구 투여 후 BRV의 주요 PK 매개변수의 기하 평균(CV%)

Parameter (unit)	BRV 100mg bid		
	Day 1	Day 7	Day 14
C_{max} (μg/mL)	2.23 (14.1)	3.50 (21.5)	3.54 (19.6)
t_{max}[a] (h)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-2)
AUC[b] (μg.h/mL)	27.5 (22.8)	27.7 (21.1)	28.0 (24.1)
$t_{1/2}$ (h)	7.67 (19.9)	NC	7.33 (25.7)
CL/F (mL/min/kg)	0.83 (20.5)	0.83 (21.3)	0.82 (22.6)
V_z/F (L/kg)	0.55 (8.67)	NC	0.52 (11.3)
	BRV 200mg bid		
	Day 1	Day 7	Day 14
C_{max} (μg/mL)	4.74 (10.3)	7.26 (10.5)	7.65 (26.2)
t_{max}[a] (h)	2 (0.5-2)	2 (0.5-3)	2 (0.5-4)
AUC[b] (μg.h/mL)	56.0 (15.2)	55.2 (14.4)	55.4 (18.3)
$t_{1/2}$ (h)	7.27 (15.8)	NC	6.82 (19.7)
CL/F (mL/min/kg)	0.82 (14.1)	0.83 (16.2)	0.83 (19.4)
V_z/F (L/kg)	0.52 (7.65)	NC	0.49 (6.07)
	BRV 400mg bid		
C_{max} (μg/mL)	8.95 (22.7)	12.4 (21.0)	13.3 (24.5)
t_{max}[a] (h)	2 (0.5-3)	1 (0.5-2)	1 (0.5-3)
AUC[b] (μg.h/mL)	104 (17.9)	93.1 (22.1)	90.8 (19.6)
$t_{1/2}$ (h)	7.80 (17.7)	NC	6.32 (20.5)
CL/F (mL/min/kg)	0.83 (16.3)	0.93 (18.0)	0.95 (15.4)
V_z/F (L/kg)	0.56 (8.9)	NC	0.52 (10.4)

BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic
[a] Median and range are presented for t_{max}.
[b] AUC extrapolated to infinity on Day 1, AUCτ on Days 7 and 14
Data source: N01067 CSR Amendment 1 Table 14.2.1:2

Figure 11:6 Least Square Means of AUC of ucb 34714 during a Single and Repeated Oral Administration of 100, 200 and 400 mg bid (N = 9 per Dose)

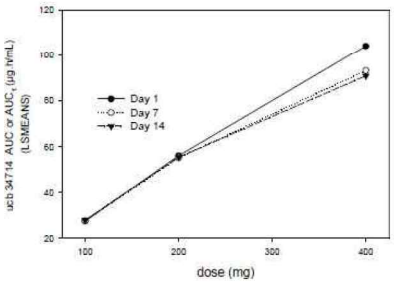
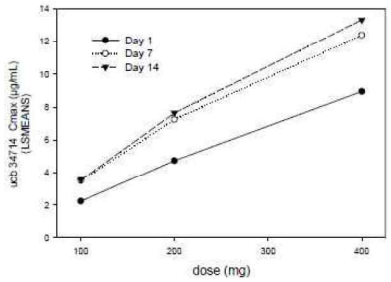


Figure 11:7 Least Square Means of C_{max} of ucb 34714 during a Single and Repeated Oral Administration of 100, 200 and 400 mg bid (N = 9 per Dose)



- 건강한 성인(18~45세) 6명에게 [^{14}C]-브리바라세탐 150mg 캡슐을 단회투여시 브리바라세탐은 위장관에서 신속하게 흡수되었으며(Tmax 1.5시간), 투여후 24시간까지 혈장순환하는 모약물의 비율이 80% 이상이었다. 방사능의 전체 배설량은 투여량의 97.5%이며(48시간 내에 92% 이상) 이 중 95% 이상이 소변으로 배설되었고, 1% 미만이 대변으로 배설되었다. 혈장 단백질 결합률은 평균 17.5% 이었다[N01068].

- 건강한 성인(18~55세) 24명에게 브리바라세탐을 15분 정맥 점적주사와 정맥 급속주사로 25, 50, 100, 150mg의 단회투여 용량증량시험을 실시하였을 때, 25~150mg에서 브리바라세탐의 노출은 용량 비례적으로 증가하였다. 소변 배설은 48시간 이내에 거의 완료되었고 브리브라세탐 및 3가지 주요 대사체(히드록시 대사산물, 카르복시 대사산물, 히드록시산 대사산물)의 72시간 누적 배설은 각각 12.6, 10.8, 29.6, 16.1% 이었다. 브리브라세탐 경구투여시 연구결과와 비교하였을 때 대사체 프로파일이 유사하여 브리브라세탐의 1차 통과효과가 없는 것으로 나타났다[N01256B].

표 2 4: N01256B: 정맥 점적주사 후 용량 별 BRV의 주요 PK 매개변수의 기하 평균(기하 CV%)

Parameter (unit)	25mg iv infusion N=6	50mg iv infusion N=6	100mg iv infusion N=6	150mg iv infusion N=6
C_{max} (μg/mL)	0.754 (5.64)	1.63 (17.2)	3.36 (48.4)	5.57 (37.9)
C_T (μg/mL)	0.626 (21.2)	1.539 (22.0)	3.171 (58.5)	4.956 (45.3)
t_{max}[a] (h)	0.5 (0.17-1)	0.25 (0.08-0.5)	0.25 (0.25-0.5)	0.5 (0.25-0.5)
AUC(0-t) (μg.h/mL)	8.00 (25.1)	14.9 (27.5)	32.6 (40.5)	50.5 (24.0)
AUC (μg.h/mL)	8.53 (27.8)	15.9(29.0)	35.2 (44.1)	53.8 (25.8)
$t_{½}$ (h)	8.97 (14.8)	8.94 (13.0)	9.50 (19.7)	8.98 (14.0)
CL (mL/min/kg)	0.71 (16.7)	0.77 (22.4)	0.68 (27.8)	0.67 (19.0)
V_z (L/kg)	0.55 (8.53)	0.59 (13.2)	0.56 (13.1)	0.52 (11.8)

BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report; C_T=concentration at 15min; CV=coefficient of variation; iv=intravenous; PK=pharmacokinetic
[a] Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01256B CSR Table 14.2.3:1

표 2 5: N01256B: 정맥 급속주사 후 용량별 BRV의 주요 PK 매개변수의 기하 평균(기하 CV%)

Parameter (unit)	25mg iv bolus N=6	50mg iv bolus N=6	100mg iv bolus N=6	150mg iv bolus N=6
C_{max} (μg/mL)	0.793 (26.2)	1.30 (20.9)	3.62 (15.8)	5.91 (34.7)
C_T (μg/mL)	0.685 (34.7)	0.972 (28.4)	3.11 (34.4)	5.39 (45.1)
t_{max}[a] (h)	0.16 (0.08-0.5)	0.38 (0.08-1)	0.13 (0.08-0.25)	0.08 (0.07-0.25)
AUC(0-t) (μg.h/mL)	7.89 (26.7)	14.9 (29.8)	32.7 (39.8)	52.6 (27.1)
AUC (μg.h/mL)	8.41 (29.5)	15.8 (31.2)	35.0 (42.7)	52.8 (27.2)
$t_{½}$ (h)	9.03 (15.4)	8.83 (12.0)	9.02 (14.3)	9.08 (9.97)
CL (mL/min/kg)	0.70 (15.2)	0.77 (21.8)	0.69 (26.2)	0.67 (19.2)
V_z (L/kg)	0.54 (10.7)	0.59 (11.3)	0.54 (12.8)	0.52 (13.5)

BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report; C_T=concentration at 15min; CV=coefficient of variation; iv=intravenous; PK=pharmacokinetic
[a] Median and range are presented for t_{max}.
Data source: N01256B CSR Table 14.2.3:1

2) 환자에서의 약물동태

- 뇌전증 소아 환자(1개월~16세) 100명에게 연령별로 나누어 8세 이상의 환자에게는 브리바라세탐 0.4, 0.8, 1.6mg/kg, 8세 이상의 환자에게는 0.5, 1.0, 2.0mg/kg 용량을 1주일단위로 증량하면서 1일 2회 21일 반복투여시, 전신노출은 용량 비례적으로 증가하였으며 최저 혈중 농도가 연령에 따라 증가하여, 1개월부터 2세 미만의 연령군에서는 최저 혈중 농도가 청소년 군에 비해 약 30~40% 더 낮게 나타났다[N01263].

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

1) 소아

- 뇌전증 소아(1개월 이상 16세 미만) 100명에게 8세 이상 소아에게는 브리바라세탐 0.4, 0.8, 1.6mg/kg 용량으로, 8세 미만 소아에게는 0.5, 1.0, 2.0mg/kg 용량으로 하여 1주일 단위로 증량하여 3주간 투약 하였다. 전신노출은 용량 비례적으로 증가하였으며, 최저 혈중 농도가 연령에 따라 증가하여, 1개월부터 2세 미만의 연령군에서는 최저 혈중 농도가 청소년 군에 비해 약 30~40% 더 낮게 나타났다 [N01263].

2) 노인

- 건강한 노인(65세이상) 16명에게 브리바라세탐 200mg 캡슐을 1회 단회투여 후 10일간 1일2회 반복투여하였다. 단회 투여와 반복 투여 후 신속하게 흡수되었으며(t_{max} 1.5시간) 시험대상자간 변동성은 크지 않았다. 제12일에 단회 투여 기준으로 C_{max}는 47% 증가, AUCτ는 약간 감소 하였으며 (72.94μg.h/mL→63.59μg.h/mL) 투여후 7일 이내에 정상상태에 도달하였다. 주요 대사산물의 경우 AUC, $t_{1/2}$및 체중 정규화 CL/F에 대하여 단회 투여 후 연령과 관련된 차이는 중간 정도로 관찰되었다. 노인 시험대상자의 BRV 혈장 청소율은 제1일에 BRV 200mg을 단회 투여 후 0.66mL/min/kg (65 ~ 75세는 0.70mL/min/kg이고 75세 이상은 0.59mL/min/kg)이었고 제12일의 BRV 반복 투여(200mg을 1일 2회 투여) 후에는 0.76mL/min/kg (65 ~ 75세는 0.80mL/min/kg이고 75세 이상은 0.69mL/min/kg) 이었다. 소변 배설과 신장 청소율은 제1일에 비해 제12일에서 각각 45%와 67% 더 높았다 [N01118].

3) 인종 및 유전적 다형성 (일본인, CYP2C19)

- 건강한 일본 남성 시험대상자에게 브리바라세탐 50mg 정제를 단회 투여 시험 결과를 투여량, 경로, 제형, 시험대상자의 성별이 비슷한 다른 인종에 대한 시험 자료와 비교 하였을 때, 건강한 백인 남성과 일본 남성에서 얻은 PK 프로파일은 일치하였다[N01209A, N01209B, N01287].

4) 신장애

- 중증의 신장애(CLCR < 30mL/min/1.73m^2, 투석을 요하지 않음) 환자 및 건강한 성인에게 브리바라세탐 200mg 캡슐을 단회 경구투여하였다. 신장애 환자에서 최고 혈중농도 와 분포용적은 변화가 없었으나, 전신노출은 21% 증가하였고, 신장 청소율은 건강인에 비해 63% 감소하였다. 총 청소율은 18% 정도만 감소하였는데, 이는 투여량의 10% 미만이 불변 상태로 소변으로 배설되고 단백결합이 약하므로 신기능 장애가 브리브라세탐의 청소율에 최소한의 영향을 미치는 것으로 추정되었다. 3가지 대사산물(카르복실산 대사산물, 히드록시 대사산물, 히드록시산 대사산물)에 대한 노출은 각각 3.2, 4.1, 21.5배 증가하였다. 히드록시 대사산물 및 히드록시산 대사산물의 독성 평가 자료에 근거하여 경증 및 중증도의 신장애 환자에서는 용량 조정이 필요없을 것으로 보인다[N01109].

5) 간장애

- 경증의 간장애(Child-Pugh A), 중등의 간장애(Child-Pugh B), 중증의 간장애(Child-Pugh C) 환자 및 건강한 성인에게 브리바라세탐 100mg 캡슐을 단회 경구투여하였다. 경증, 중등도 및 중증 간장애 환자에서 건강인에 비해, 겉보기 총 혈장 청소율이 각각 24%, 32%, 및 35% 감소하였으며, 노출정도는 각각 1.50, 1.57, 1.59배 증가하였고, 반감기는 각각 4.4시간, 6.6시간, 7.6시간 연장되었다. 분포용적은 정상인에 비해 약간 증가(0.66, 0.68, 0.70L/kg vs 정상인 0.60L/kg)하였으며, 최고혈중 농도와 최고혈중농도시간은 간기능장애에 따른 영향이 없었다[N01111].

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 약물상호작용시험

시험번호	브리바라세탐 투여	병용약물	비고
N01080	200mg, bid, 20일	경구피임제 QD, 21일	경구피임제
N01282	50mg, bid, 20일	경구피임제 QD, 21일	경구피임제
N01081	200mg, bid	카르바마제핀 300mg BID, 6주 (100mg 4일→200mg 5일→300mg 3주)	CYP3A4
N01133	50mg(1주) → 100mg(1주) →200mg(1주) → 100mg(1주) bid	카르바마제핀 ≥600 mg/day	CYP3A4
N01135	50mg(1주) → 100mg(1주) → 200mg(1주) → 100mg(1주) bid	카르바마제핀 ≥600 mg/day 발프로에이트 ≥500 mg/day	CYP3A4
N01082	200mg bid (12일)	페니토인 600mg 단회	
N01172	100mg b.i.d. (3일) → 200mg b.i.d.(3주) → 150mg b.i.d.(1주) → 100mg b.i.d.(1주) → 50mg b.i.d.(1주)	페니토인 안정된 투여 유지	
N01170	200mg, bid, 12.5일	토피라메이트 200mg 단회	
N01171	200mg, bid, 12일	라모트리진 25mg 단회	
N01259	150mg, qd	겜피브로질 600mg, bid, 7일 리팜피신 600mg, qd, 8일	CYP2C9/8
N01261	2.5, 25, 75 mg bid, 6일	미다졸람 7.5mg, 단회	CYP3A4
* 경구피임제: 에티닐에스트라디올 30ug/레보노르게스트롤 150ug			

(1) 경구피임제와의 상호작용

- 경구피임제[에티닐에스트라디올 30ug/레보노르게스트롤 150ug]를 21일 반복투여후 20일간 브리바라세탐 200mg 캡슐을 1일 2회 반복투여하였을 때, 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트롤의 전신노출이 각각 27%, 23% 감소하였으며, AUC 및 Cmax 의 기하평균 비율의 90% 신뢰구간이 0.8~1.25에 포함되지 않으므로, 브리바라세탐이 경구피임제와 상호작용이 관찰되었다. 그러나 시험기간 동안 배란이 일어나지 않았고 주기내 출혈이 비슷하였으므로, 브리바라세탐의 투여로 인해 경구피임제의 피임 유효성을 손상하지 않았다고 볼수 있다[N01080].
- 복합 경구피임제와의 병용투여 시험에서는 브리바라세탐 50mg 정제를 1일 2회 반복투여하였을 때, 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트롤의 전신노출 및 최고혈중농도의 평균비가 생물학적 동등성 구간인 0.8~1.25사이에 포함되었으므로 경구 피임제와 상호작용이 없는 것으로 나타났다[N01282].

(2) 카바마제핀과의 상호작용

- 카르바마제핀(CYP3A4 유도제) 반복투여 후 브리바라세탐을 병용투여 하였을 때, 브리바라세탐의 AUC 및 Cmax는 각각 26, 13% 감소하였으며, 겉보기 청소율은 41% 증가했다. 브리바라세탐의 병용투여에 의해 카르바마제핀의 혈중농도 유의하게 변하지 않았으나 에폭시드 대사산물의 농도가

2.6배 증가하였다. 에폭시드 대사산물은 활성 및 신경독성을 가지며, 고농도 에폭시드는 일반적으로 약물 이상반응과 관련이 있기 때문에 상호작용의 임상적 관련성을 평가할 필요 있다[N01081].

Table 2–8: N01081: Effect of carbamazepine on BRV and its metabolites in healthy subjects

Parameter (unit)	Reference[a] BRV 200mg sd Day 1	Test[a] BRV 200mg sd and CBZ 300mg bid Day 22	CV_{reg} (%)[b]	Test versus reference[c]	
				PE	90% CI
BRV					
C_{max} (μg/mL)	4.51 (4.20; 4.84)	3.92 (3.65; 4.21)	23.09	0.8696	0.7415; 1.0198
AUC(0-t) (μg.h/mL)	42.8 (41.3; 44.3)	31.7 (30.6; 32.8)	5.92	0.7405	0.7105; 0.7717
AUC (μg.h/mL)	48.3 (46.6; 50.1)	34.2 (33.0; 35.5)	7.55	0.7079	0.6716; 0.7462
CL/F (mL/min/kg)	0.92 (0.89; 0.95)	1.30 (1.25; 1.35)	7.55	1.4125	1.3400; 1.4889
Carboxylic acid metabolite ucb 42145					
C_{max} (μg/mL)	0.29 (0.27; 0.31)	0.21 (0.20; 0.23)	15.31	0.7264	0.6531; 0.8080
AUC(0-t) (μg.h/mL)	3.41 (3.22; 3.61)	2.10 (1.98; 2.22)	10.89	0.6164	0.5713; 0.6650
Hydroxy metabolite ucb-100406-1					
C_{max} (μg/mL)	0.25 (0.22; 0.28)	0.30 (0.27; 0.34)	34.45	1.2326	0.9753; 1.5577
AUC(0-t) (μg.h/mL)	4.55 (4.04; 5.13)	5.31 (4.71; 5.98)	32.92	1.1652	0.9312; 1.4581

Table 2–9: N01081: Effect of BRV on carbamazepine and carbamazepine-epoxide in healthy subjects

Parameter (unit)	Reference[a] CBZ 300mg bid Day 21	Test[a] BRV 200mg bid and CBZ 300mg bid Day 35	CV_{reg} (%)[b]	Test versus reference[c]	
				PE	90% CI
CBZ					
C_{max} (μg/mL)	8.33 (8.04; 8.62)	7.44 (7.19; 7.70)	5.33	0.8933	0.8606; 0.9272
AUCτ (μg.h/mL)	85.8 (82.4; 89.4)	75.2 (72.2; 78.4)	4.10	0.8768	0.8520; 0.9022
CLss/f (mL/min/kg)	0.78 (0.74; 0.81)	0.89 (0.85; 0.93)	4.10	1.1406	1.1084; 1.1737
C_{min} (μg/mL)	5.79 (5.37; 6.24)	4.56 (4.23; 4.92)	15.99	0.7874	0.7047; 0.8799
CBZE					
C_{max} (μg/mL)	1.15 (1.10; 1.19)	3.03 (2.91; 3.15)	12.99	2.6400	2.4118; 2.8898
AUCτ (μg.h/mL)	12.5 (11.9; 13.1)	32.1 (30.7; 33.6)	9.08	2.5731	2.4151; 2.7413
C_{min} (μg/mL)	0.87 (0.81; 0.92)	2.10 (1.97; 2.24)	15.72	2.4273	2.1762; 2.7074

- 카르바마제핀 지속정 단일요법으로 만성 치료를 받고 있는 뇌전증 환자에게 브리바라세탐을 용량 증량하여 병용투여 하였을 때, 브리바라세탐은 카르바마제핀 에폭시드의 최저 농도를 용량 의존적으로 증가시켰고, 브리바라세탐 200mg 1일2회 투여시 카르바마제핀 에폭시드 대사산물의 혈중농도가 1.4에서 3.0μg/mL으로 증가하였으나, 정상 범위(1.4-4.2 μg/mL)에 속하였다. 카르바마제핀 디올의 최저 혈중 농도는 브리바라세탐의 농도 증가에 따라 감소하는 경향이 나타났다(2.59 → 1.94μg/mL)[N01133].
- 카르바마제핀과 발프로에이트 병용요법으로 만성 치료를 받고 있는 뇌전증 환자에게 브리바라세탐을 용량증량하여 병용투여 하였을 때, 카르바마제핀의 농도는 유의한 변화가 없었으나, 카르바마제핀 에폭시드의 농도는 용량 비례적으로 증가하였다(브리바라세탐 투여전, 50mg, 100mg, 200mg 1일2회 투여후 카르바마제핀 에폭시드 농도는 각각 1.9, 2.7, 3.5, 4.4μg/mL). 발프로에이트의 농도는 브리바라세탐의 모든 투여 용량에서 유의한 차이를 보이지 않았다[N01135].

(3) 페니토인과의 상호작용

- 페니토인과 브리바라세탐을 병용투여 하였을 때, 페니토인의 C_{max} 및 AUC(0-t)가 각각 15%, 13% 감소하였으며, 페니토인의 대사는 영향을 받지 않았다. [N01082].
- 안정적인 페니토인 요법에 추가하여 브리바라세탐을 병용투여하였을 때 페니토인의 C_{max}와 AUCτ의 기하평균 비는 약 20% 증가하였으며, 평균 C_{max}는 치료범위(10~20μg/mL)내에서 유지되었다 [N01172].

(4) 브리바라세탐의 정상상태에서 토피라메이트를 단회 투여하였을 때, 토피라메이트의 Cmax 및 AUC에 통계적으로 유의한 차이가 없었다[N01170].

(5) 브리바라세탐의 정상상태에서 라모티리진을 단회 투여 하였을 때, 라모트리진의 Cmax와 AUC(0-t)가 각각 10%, 17% 증가하였으며 이들의 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성 범위 80 % -125 %에 포함되었다[N01171].

(6) 겜피브로질과 브리바라세탐을 병용투여 하였을 때, 브리바라세탐의 AUC와 Cmax 의 유의한 차이는 없었으나, 히드록시산 대사체의 혈중농도가 약 40% 감소하였다[N01259].

(7) 리팜피신과 브리바라세탐을 병용투여 하였을 때, 브리바라세탐의 Cmax 는 차이가 없었으나 청소율을 1.8배 증가시키고, AUC가 약 45% 감소하였다. 히드록시 대사산물의 Cmax 와 AUC가 증가하였고, 카르복실산 대사산물의 Cmax와 AUC는 감소하였다[N01259].

(8) 미다졸람과 브리바라세탐을 병용투여 하였을 때, 미다졸람 및 1-히드록시미다졸람의 AUC에 영향을 미치지 않았다[N01261].

2) 식이

- 고지방 식사 후 브리바라세탐 150mg 캡슐을 투여하였을 때, 공복시에 비해 C_{max}가 28% 감소하였고(기하 평균비는 0.722, 90% CI : 0.662 ~ 0.778)벗어났으며, T_{max}가 3시간 연장되었다(0.51 → 3.50시간). AUC 및 $AUC_{(0\rightarrow t)}$의 비는 각각 0.992와 0.995로 거의 1에 가깝고 생물학적 동등성의 범위 내에 있었으므로, 식후 및 공복 조건 간 흡수 정도에는 차이가 없었다[N01075]
- 표준 고지방 아침식사 섭취 후 브리바라세탐 50mg 캡슐 및 정제를 투여하였을 때, 공복시 투여에 비해 C_{max}가 약 30% 감소하였고 T_{max}가 3시간 연장되었다(0.51 → 3.50시간). AUC 및 $AUC_{(0\rightarrow t)}$의 값의 평균비가 1에 가깝고 생물학적 동등성의 범위 내에 있었으므로, 식후 및 공복 조건 간 흡수 정도에는 차이가 없었다[N01287]

3) 음주

에탄올과 브리바라세탐을 병용 투여 하였을 때, 에탄올의 만취효과가 증가하였다. 브리바라세탐에 의해 혈청 에탄올 또는 호흡 에탄올 농도는 변화가 없었다. 에탄올의 병용 투여에 브리바라세탐의 AUC는 변하지 않았으나 C_{max}가 12% 감소하였다[EP0041].

6.4.4. 집단 약동학시험

- 2상 및 3상 임상시험 5건(N01114, N01193, N01252, N01253, N01358)에서 얻은 데이터로 집단 약동학 모델을 구축하였다. 모델 구축에는 시험대상자 1248명의 데이터가 이용되었다. 체형이 청소율과 분포에 미치는 영향은 상대 성장 지수를 사용하여 구현했다. 광범위한 공변량(용량, 연령, CL_{CR},성별, 인종, 민족, 및 카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈 또는 프리미돈, 발프로에이트, 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 벤조디아제핀, CYP3A 억제물질 및 CYP2C19 억제물질의 병용 투여)이 BRV 청소율에 미치는 영향을 조사했다. 체중은 브리바라세탐의 청소율에 영향을 미치는 중요한 공변량으로 나타났으며, 이외에도 카르바마제핀, 페니토인 및 페노바비탈의 병용 투여가 브리바라세탐의 청소율 증가와 관련이 있었다.
- 소아 시험대상자의 집단약동학 모델 개발을 위해 총 96명의 소아 시험대상자의 600개의 혈장 농도-시간 데이터를 이용하였다[N01263]. 성인의 BRV 100mg bid 노출과 동일한 범위의 노출을 위해서 연령 및 체중 기준 투여 요법으로 BRV 2.5mg/kg bid 가 예상되었다.
- 성인 시험대상자에서 BRV가 병용 투여 AED에 미치는 영향을 평가하기 위하여 성인 시험대상자에게 BRV를 투여한 5건의 위약대조 2상 및 3상 임상시험(N01114, N01193, N01252, N01253, 및 N01358)의 자료를 이용하였다. 총 1771명의 시험대상자가 평가 가능 모집단에 포함되었다. BRV는 카르바마제핀, 라코사미드, 라모트리진, 레비티라세탐, MHD, 페노바비탈, 페니토인, 프레가발린, 토피라메이트, 발프로에이트, 및 조니사미드의 혈장 농도에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 브리바라세탐은 카르바마제핀-에폭시드의 평균 혈장 농도를 용량 의존적으로 증가시켰다. 브리바라세탐 50 ~ 200mg/일을 카르바마제핀, 라코사미드, 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카르바제핀

(MHD로 모니터링 됨), 페노바비탈, 페니토인, 프레가발린, 토피라메이트, 발프로에이트, 및 조니사미드와 병용할 경우 용량 조정은 필요하지 않다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

1) 신경인지 효과

- 건강한 남녀 시험 대상자에게 브리바라세탐 10mg을 투여하고, 레비티라세탐 및 로라제팜 및 위약에 비해 브리바라세탐의 신경인지 효과를 평가하였을 때, 인지 신경생리 검사(CNT) 요약 점수의 경우 레비티라세탐 및 위약과 비슷하였다[N01297].

2) 심장 재분극에 미치는 영향

- 건강한 남녀 시험 대상자에서 브리바라세탐 75, 400mg을 투여하여 심장 재분극에 대한 영향을 평가하였을 때(활성대조약: 목시플록사신 400mg), 치료 용량(BRV 75mg bid)과 권장용량 이상의 용량(BRV 400mg bid)에서 심장 재분극에 미치는 영향이 없었다[N01233].

3) 광과민성 시험

- 광과민성 뇌전증 환자를 대상으로 브리바라세탐 10, 20, 40, 80, 150mg을 투여하고 광발작성 EEG 반응 억제 효과를 평가하였을 때(위약대조), 투여된 모든 단회투여 용량에서 광발작 EEG 반응을 낮추거나, 완전히 억제하는데 효과적이었으며 80mg에서 가장 효과적이었다[N01069].

4) 남용가능성 평가

- 브리바라세탐의 남용가능성을 확인하기 위하여 오락용 중추신경 억제제 사용 이력이 있는 건강한 성인을 대상으로 브리바라세탐 50, 200, 1000mg 단회투여 시험을 실시하였다(음성대조 : 레비티라세탐 4000mg, 양성대조 : 알프라졸람 1.5, 3.0mg). 투여 후 1, 2, 3, 6, 8, 12, 24시간에 VAS를 통하여 약물선호도(Drug Liking), 전반적 약물 선호도(Overall Drug Liking), 주관적 효과(Subjective Effects) 등을 평가하였다. 브리바라세탐은 알프라졸람에 비해 주관적 척도에 대한 진정 효과, 다행증 효과, 자극 효과, 어지럼증, 및 부정적 효과가 낮았다. 초과 치료 용량에서는 일부 균형 척도와 긍정적 효과 면에서 알프라졸람과 유의한 차이를 보이지 않았다. 브리바라세탐과 레비티라세탐은 모두 위약보다 균형, 긍정적 효과, 부정적 효과, 진정 효과, 및 기타 주관적 효과가 높았고, 전체적으로, 브리바라세탐의 주관적 효과는 레비티라세탐과 매우 비슷했다[N01295].

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 용량 설정을 위한 3건의 탐색적 임상시험(1건의 3상 임상시험 포함)이 수행되었고, 치료적 확증 시험이 3건 수행되었으며, 장기 안전성 및 유효성 확인을 위한 장기 추적 임상시험이 6건 진행중에 있음(2014년 1월 17일 기준). 정맥주사로 수행한 안정성 시험이 1건 수행됨.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
탐색적 용량 설정 연구						
2상	N01114 (2006)	1~2가지 병용 AED 치료에도	무작위, 이중눈가림	157 (70/87)	브리바라세탐 캡슐제	* 적응증 및 주요 선정 기준 불응성 국소 뇌전증을 앓는 남성 및 여성 환자, 16~65세, 4주 베이스라인

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
	벨기에, 체코, 핀란드, 프랑스, 독일, 네덜란드, 폴란드, 스페인 영국 (9개국)	불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 (50, 150mg/일)의 위약대비 유효성 평가	, 위약 대조, 다기관, 평행군, 용량범위설정		- 50mg/일 bid - 150mg/일 bid - 위약	기간 동안 최소 4회의 POS를 경험하고, 안정적 용량에서 1가지 또는 2가지 병용 AED를 투여받는 환자 * 연구기간 총 18주(치료기간 : 12주) ; 베이스라인 4주, 상향적정 기간 3주, 유지기간 7주, 하향 적정기간 2주+시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01125] * 유효성 평가항목 : (1차) 유지기간 동안 주당 POS 빈도(Type I) (2차) 유지기간 동안 주당 모든 POS 빈도(Type I+II+III) 주당 발작빈도가 50% 감소된 환자 비율 * 유효성 결과 : -모든 치료 용량에서 1차 평가 항목에서 위약대비 우월성 입증 못함 -50mg/일 용량에서 2차 평가 항목에서 부분적으로 위약 대비 차별성 있었으며, 150mg/일 투여의 추가적인 이득을 보이지 않았음
2상	N01193 (2006) 브라질, 인도, 멕시코, 미국 (4개국)	1~2가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 (5, 20, 50mg/일)의 위약대비 유효성 평가	무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 평행군, 용량범위설정	210 (110/98)	브리바라세탐 캡슐제 - 5mg/일 bid - 20mg/일 bid - 50mg/일 bid - 위약	* 적응증 및 주요 선정 기준 불응성 국소 뇌전증을 앓는 남성 및 여성 환자, 16~65세, 4주 베이스라인 기간 동안 최소 4회의 POS를 경험하고, 안정적 용량에서 1가지 또는 2가지 병용 AED를 투여받는 환자 * 연구기간 총 13주(치료기간 : 7주) ; 베이스라인 4주, 이중 눈가림치료 기간 7주, 시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01199] * 유효성 평가항목 : (1차) 유지기간 동안 주당 POS 빈도(Type I) (2차) 유지기간 동안 주당 모든 POS 빈도(Type I+II+III) 주당 발작빈도가 50% 감소된 환자 비율 * 유효성 결과 : -주당 POS 빈도 감소율은 용량과 상관성이 있었고, 50mg/일 용량에서 위약대비 통계적 유의성 입증 -50% 반응자의 비율에서 모든 치료 용량에서 위약 대비 우월성 입증
3상	N01254 (2008) 호주, 독일, 홍콩, 인도, 남아프리카, 싱가포르 한국등 (15개국)	1~3가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 국소 또는 전신 간질 환자에서 브리바라세탐 (20~150mg/일)의 위약대비 안전성 및 유효성 평가	무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 평행군, 가변용량	480 (250/230)	브리바라세탐 정제 - 20mg/일 bid - 50mg/일 bid - 100mg/일 bid - 150mg/일 bid - 위약	*** 적응증 및 주요 선정 기준** 국소 관련 뇌전증 또는 전신성 뇌전증을 앓는 남성 및 여성 환자, 16~70세, 4주 베이스라인 기간 동안 최소 4회의 POS를 경험하고, 1가지 또는 3가지 병용 AED로 치료시 통제되지 않은 환자 *** 연구기간** 총 25주(**치료기간 : 19주**) ; 베이스라인 4주, **용량결정기간 8주, 유지기간 8주, 하향적정 기간 3주 +** 시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01125 또는 N01199] *** 유효성 평가항목 :** (1차) 용량 결정 기간 및 유지기간 동안 주당 POS 빈도 (국소뇌전증의 경우 Type I, 전신성 뇌전증의 경우 Type II) (2차) 주당 발작빈도가 50% 감소된 환자 비율 *** 안전성 결과 :** -치료기간 동안 TEAE 발생률은 치료군간 유사하였으며, 빈번한 부작용은 두통, 졸림, 어지러움, 피로, 메스꺼움, 경련, 비인두염, 통증 이었음. *** 유효성 결과 :** **-모든 치료 용량에서 1차 평가시 위약 대비 우월성 입증 못함** **-50% 반응자의 비율은 브리바라세탐 치료군이 위약 대비 통계적 유의성 있음**
치료적 확증 시험						
3상	N01358 (2014)	부분발작이 있는 환자에서	무작위, 이중눈가림	768 (368/369	브리바라세탐정제	*** 주요 선정 및 제외 기준** 남성 및 여성 국소 뇌전증/뇌전증 증후군환자, 16~80세, 8주 베이스라인

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
	미국, 프랑스, 일본, 한국 등 27개국	브리바라세탐 100mg/일, 200mg/일 용량의 유효성 및 안전성 평가 (12주)	, 위약 대조, 다기관, 평행군, 용량-고정	)	- 100mg/일 - 200mg/일 - 위약	기간 동안 최소 8회의 Type 1발작을 보이고, 베이스라인 각4주 간격동안 최소 2회의 Type 1 발작을 보임 *** 주요 제외기준** : LEV로 현재 치료중이거나 등록 이전 90일 전에 LEV를 투여받은 자 *** 연구기간** 총 26주(**치료기간 : 16주**) ; 베이스라인 8주, **이중 눈가림 치료 12주, 하향 적정기간 4주**+시험약 비투여 기간 2주, 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01379] *** 유효성 평가항목 :** -28일당 위약대비 POS 빈도 감소율(미국) -POS 빈도가 50% 감소된 반응자의 비율(유럽) *** 유효성 결과 : 시험용량(100mg/일, 200mg/일)에서 위약 대비 우월성 입증**
3상	**N01252 (2009)** 벨기에, 스위스, 독일, 핀란드, 프랑스, 헝가리, 인도, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 스페인, 영국 (12개국)	1~2가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 (20, 50, 100mg/일)의 위약대비 유효성 평가	무작위, 이중눈가림 , 위약 대조, 용량-고정	399 (227/171)	브리바라세탐 정제 - 20mg/일 - 50mg/일 - 100mg/일 - 위약	*** 주요 선정 및 제외 기준** 남성 및 여성 국소 뇌전증/뇌전증 증후군환자, 16~70세, 8주 베이스라인 기간 동안 최소 8회의 Type 1발작을 보이고, 등록 3개월 동안 1개월당 POS를 최소 2회 겪은 환자, 등록전 1년 동안 1가지 또는 2가지 병용 AED로 치료시 조절되지 않은 환자 *** 연구기간** 총 24주(**치료기간 : 14주**) ; 베이스라인 8주, **이중 눈가림 치료 12주, 하향 적정기간 2주**+시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구 *** 유효성 평가항목 :** -치료기간 동안 주당 POS 빈도(미국) -POS 빈도가 50% 감소된 반응자의 비율(유럽) *** 유효성 결과 :** **20mg/일, 50mg/일 용량에서는 유효성 입증 못함** **100mg/일 용량에서 위약 대비 우월성 입증**
3상	**N01253(2009)** 호주, 브라질, 캐나다, 멕시코, 미국 (5개국)	1~2가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 (5, 20, 50mg/일)의 위약대비 유효성 평가	무작위, 이중눈가림 , 위약 대조, 용량-고정	400 (195/201)	브리바라세탐 정제 - 5mg/일 - 20mg/일 - 50mg/일 - 위약	*** 주요 선정 및 제외 기준** 남성 및 여성 국소 뇌전증/뇌전증 증후군환자, 16~70세, 8주 베이스라인 기간 동안 최소 8회의 Type 1발작을 보이고, 등록 3개월 동안 1개월당 POS를 최소 2회 겪은 환자, 1가지 또는 2가지 병용 AED로 치료시 통제되지 않은 환자 *** 연구기간** 총 23주(**치료기간 : 13주**) ; 베이스라인 8주, **이중 눈가림 치료 12주, 하향 적정기간 1주**+시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구 *** 유효성 평가항목 :** -치료기간 동안 주당 POS 빈도(미국) -POS 빈도가 50% 감소된 반응자의 비율(유럽) *** 유효성 결과 :** **5mg/일, 20mg/일 용량에서는 유효성 입증 못함** **50mg/일 용량에서 위약 대비 우월성 입증**
장기 유효성 및 안전성 추적관찰						
3상	**N01125 (진행중)** 벨기에, 체코, 핀란드, 프랑스, 독일, 네덜란드, 폴란드, 한국 등	뇌전증 환자에서 최대 200mg/일까지 가변 용량에서 보조 치료로서 사용된 브리바라세탐의 장기 안전성 및 내약성 평가	공개형, 다기관, 추적관찰시험	853 (435/418)	브리바라세탐 정제, 캡슐제 최대 200mg/일, bid 각 환자의 개별 시작 용량 : BRV	*** 적응증 및 주요 선정 기준** N01114, N01252, N01254, N01187, N01236에 참여한 16세 이상의 남성 또는 여성 환자 (N01114, N01252, N01254는 부분발작 또는 전신성 발작환자이며 N01187, N01236은 UDL 환자) *** 연구기간** 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 *** 유효성 평가항목 :** - 평가기간 동안 28일당 POS 빈도 - 이전 시험의 베이스라인부터 평가기간까지 28일당 POS 빈도의 백분율

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
	(26개국)				이전 시험 종료시 도달한 용량	감소 - 평가기간 동안 발작빈도가 50% 감소된 반응자 비율 - 평가기간 동안 최소 6개월 및 12개월 동안 연속적 무발작 환자의 백분율 *** 안전성 결과 :** -치료받은 환자의 83.6%에서 TEAE 보고되었으며, 빈번한 부작용은 경증 또는 중등증의 두통, 비인두염, 경련이었음. *** 유효성 결과 :** -BRV 치료는 시간에 따라 POS 빈도를 줄이는 것으로 나타났으며, 베이스라인부터 24개월까지 POS 백분율 감소가 증가하였음. -전체 환자의 43%가 50% 반응자이었고, 연속 6개월 동안 20.4%가 연속적 무발작을 달성하였음
3상	N01199 (진행중) 호주, 브라질, 캐나다, 인도, 멕시코, 미국 (6개국)	뇌전증 환자에서 최대 200mg/일까지 가변 용량에서 보조 치료로서 사용된 브리바라세탐의 장기 안전성 및 유효성 유지 평가	공개형, 다기관, 추적관찰시험	668 (364/304)	브리바라세탐 정제 최대 200mg/일, bid 각 환자의 개별 시작 용량 : BRV 이전 시험 종료시 도달한 용량	*** 적응증 및 주요 선정 기준** N01193, N01252, N01253, N01254 에 참여한 16세 이상 남성 또는 여성 뇌전증 환자 *** 연구기간** 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 *** 유효성 평가항목 :** - 평가기간 동안 28일당 POS 빈도 - 이전 시험의 베이스라인부터 평가기간까지 28일당 POS 빈도의 백분율 감소 - 평가기간 동안 발작빈도가 50% 감소된 반응자 비율 - 평가기간 동안 최소 6개월 및 12개월 동안 연속적 무발작 환자의 백분율 *** 안전성 결과 :** -치료받은 환자의 90.1%에서 TEAE 보고되었으며, 빈번한 부작용은 경증 또는 중등증의 두통, 어지러움, 비인두염, 인플루엔자, 졸림이었음. *** 유효성 결과 :** -BRV 치료는 시간에 따라 POS 빈도를 줄이는 것으로 나타났으며, 28일 기간당 전체 POS 빈도는 4.2회 보고되었음. 베이스라인부터 48개월까지 POS 백분율 감소가 증가하였음. -전체 환자의 54%가 50% 반응자이었고, 연속 6개월 동안 28.2%가 연속적 무발작을 달성하였음
3상	N01379 (진행중) 미국, 프랑스, 일본, 한국 등 27개국	뇌전증 환자에서 보조 치료로서 사용된 브리바라세탐의 장기 안전성 및 유효성 평가	공개형, 다기관, 단일군, 장기시험	600	브리바라세탐 경구용액제, 정제 최대 200mg/일, bid 각 환자의 개별 시작 용량 : 150mg/일 또는 200mg/일 발작 통제 및 내약성에 따라 조절	*** 적응증 및 주요 선정 기준** N01358 또는 N01258 평가기간을 완료한 16세 이상의 남성 또는 여성 뇌전증 환자 *** 연구기간** 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 *** 유효성 평가항목 :** - 평가기간 동안 28일당 POS 빈도 - 이전 시험의 베이스라인부터 평가기간까지 28일당 POS 빈도의 백분율 감소 - 평가기간 동안 발작빈도가 50% 감소된 반응자 비율 *** 안전성 결과 :** -치료받은 환자의 90.1%에서 TEAE 보고되었으며, 빈번한 부작용은 경증 또는 중등증의 두통, 어지러움, 비인두염, 인플루엔자, 졸림이었음. *** 유효성 결과 :** -BRV 치료는 시간에 따라 POS 빈도를 줄이는 것으로 나타났으며, 28일 기간당 전체 POS 빈도는 4.2회 보고되었음. 베이스라인부터 48개월까지 POS 백분율 감소가 증가하였음. -전체 환자의 54%가 50% 반응자이었고, 연속 6개월 동안 28.2%가 연속적 무발작을 달성하였음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
3상	N01266 (진행중) 북미, 중남미, 서유럽, 동유럽	소아 뇌전증 환자에서 보조 치료로서 사용된 브리바라세탐의 안전성 및 유효성 평가	공개형, 다기관, 추적관찰시험	627 (293/334)	브리바라세탐 정제	* 적응증 및 주요 선정 기준 N01263 또는 다른 소아 BRV 시험을 완료할 소아 환자(LTFU 환자) 또는 소아 BRV에 참여하지 않은 4세이상 17세 미만의 POS 환자(직접 등록환자). 직접 등록환자는 방문전 3개월 동안 최소 1회 POS 보이고, 최소1가지 AED 투여 받은 환자. * 연구기간 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 * 안전성 결과 : - 치료받은 환자의 90.7%에서 TEAE 보고되었으며, 발생률은 2세이상 12세미만(91.4%), 12세이상 17세미만(79.2%), 1개월이상 2세미만(100%)였음. - 빈번한 부작용은 비인두염, 발열, 상기도 감염 이며, 중증 TEAE는 14명(13.1%)으로서 1개월이상 2세미만에서 7명, 2세이상 12세미만에서 6명 이었음. - TEAE로 인한 중단의 14%이고, 2건의 사망이 1개월이상 2세미만에서 보고되었으나, 시험약과 관련 없었음.
3상	N01315 (진행중) 호주, 벨기에, 캐나다, 체코, 프랑스 독일, 헝가리,이탈리아, 스페인, 스웨덴, 미국 (11개국)	뇌전증 환자에서 최대 200mg/일까지 가변 용량에서 사용된 브리바라세탐의 장기 안전성 및 유효성 유지 평가	공개형, 다기관, 추적관찰시험	108	브리바라세탐 정제 최 대 200mg/일, bid 각 환자의 개별 시작 용량 (100mg/일)에서 증량	* 적응증 및 주요 선정 기준 N01267, N01306(모두 단독요법 전환 시험임)에 참여한 16세 이상 남성 또는 여성 뇌전증 환자로 BRV 장기 투여로 잠재적 이익을 얻을 수 있는 환자 * 연구기간 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 * 안전성 결과 : -치료받은 환자의 90.7%에서 TEAE 보고되었으며, 빈번한 부작용은 경증 또는 중등증의 경련, 우울, 비인두염, 피로였음.
3b상	N01372 (진행중)	뇌전증 환자에서 보조 치료로서 사용된 브리바라세탐의 장기 안전성 및 유효성 평가	공개형, 다기관, 단일군, 추적시험	650목표 26명 등록중	브리바라세탐 정제 최 대 200mg/일, bid 발작 및 내약성에 따라 조절	* 적응증 및 주요 선정 기준 해당되는 기존 BRV 시험 시료기간을 완료하고, BRV의 장기 투여로 잠재적 이익을 얻을 수 있는 환자 * 연구기간 보건당국의 시판허가 또는 시험의뢰자가 시험 종료 또는 개발 중단 결정을 내릴때까지 계속 실시 * 유효성 평가항목 : - 환자가 경험한 뇌전증 발작일 및 횟수 - 평가기간 동안 28일당 POS 빈도 - 이전 시험의 베이스라인부터 평가기간까지 28일당 POS 빈도의 백분율 감소 - 평가기간 동안 발작빈도가 50% 감소된 반응자 비율 * 안전성 결과 : 진행중 * 유효성 결과 : 진행중
정맥 주사 안전성 시험						
3상	N01258 (2012) 미국, 폴란드, 독일 체코	뇌전증 환자에서 브리바라세탐 정맥내주입 및 급속 정맥주사의 안전성 및 내약성 평가	무작위, 공개형, 다기관, 평행군	104	브리바라세탐 도입기간 및 하향적적기간: 정제 또는 위약	* 적응증 및 주요 선정 기준 국소 또는 전신성 뇌전증을 앓는 남성 및 여성 환자, 16~70세, 1가지 또는 2가지 병용 AED로 치료시 조절되지 않은 환자 * 연구기간 총 61일(치료기간 : 40일) ; 베이스라인 1주, 도입기간 1주, 평가기간 4.5일, 하향적정 기간 4주 + 시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01379] * 안전성 결과 : -환자의 76.2%에서 TEAE 를 보고하였으며, 부작용 발생율은 치료군간 유

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
					평가기간 : 주 사 제 100mg, bid, iv bolus 또는 iv infusion	시허였음. 빈번한 부작용은 졸림(모든 환지의 30%), 어지러움(모든 환지의 14.3%) -1명의 중증 TEAE(현기증 및 메스꺼움)이 보고되었고 나머지는 경증 또는 중등증 이었음. -TEAE로 인한 중단은 각 치료군에서 1명씩 발생(3.8%)하였으며, 치료후 발생한 SAE 또는 사망은 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 부분발작의 부가요법에 대하여 3편의 임상시험(N01252, N01253, N01358)이 실시되었으며, 모두 POS 시험대상자에서 위약 대비 브리바라세탐 정제의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조시험이다.
  - N01252와 N01253은 1~2가지 AED를 투여 중인 재발성 POS 환사를 대상으로 하였으며, N01252는 20, 50, 100mg/일의 용량에 대해서, N01253은 5, 20, 50mg/일의 용량에 대해서 실시하였다. 더 높은 용량에서의 유효성 검토를 위하여, N01358 시험에서는 100mg/일과 200mg/일의 용량에 대해 수행하였으며, N01252와 N01253의 유효성 평가결과 LEV 병용 투여가 교란요인일 수 있음을 감안하여 N01358에서는 LEV 병용 투여 환자를 제외하였다.
  - 3편의 핵심임상시험에서에 포함된 시험대상자는 1558명이었으며, 연령은 평균 38.3세(16세 ~ 80세)이며 약 절반이 남성(50.7%)이고, 대부분이 백인이었다(73.6%). 평균 BMI는 26.3kg/m2이었으며, 시험 등록 당시 AED 유도물질을 투여받은 환자는 66.8%에 해당하였다.
- 1차 유효성 평가는 7일당(N01252, N01253) 또는 28일당(N01358) POS 빈도였으며, 미국에서는 POS(I형) 빈도의 PBO 대비 감소율로 유럽에서는 POS 빈도의 50% 감소를 나타내는 반응자(베이스라인으로부터 POS 빈도가 50% 이상 감소한 시험대상자)의 비율로 분석하였다.

- N01358
  - 2차성 전신발작 유무와 관계없이 재발성 POS가 있는 16세 이상 80세까지의 시험대상자에서 BRV의 2가지 활성 용량의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정 이중맹검 PBO 대조군 다기관 치료 확증 시험이었다. 시험대상자는 PBO, BRV 100mg/일, 및 BRV 200mg/일에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. LEV를 병용 투여하는 시험대상자 및 시험 진입 전 90일 이내에 LEV 사용한 자는 제외되었다.
  - 768명의 무작위배정 시험대상자 중에서 696명(90.6%)이 시험을 완료하였다. 완료율은 PBO 투여군(93.5%)에 비해 BRV 100mg/일 투여군과 200mg/일 투여군이 약간 낮기는 하였으나(각각 88.6% 및 89.6%) 일반적으로 모든 투여군에서 유사하였다.
  - 미국 FDA에서 제안한 1차 유효성 변수는 12주 치료기간 동안 28일당 POS(I형) 빈도의 PBO 대비 감소율로, BRV 100mg/일 투여군과 200mg/일 투여군에 대하여 각각 22.8%와 23.2%였다. 치료기간 동안 POS 빈도의 감소율에 기초한 50% 반응자 비율(유럽의 1차 유효성 결과)는 PBO 투여군의 21.6%에 비해 BRV 100mg/일 및 200mg/일 투여군에서 각각 38.9%와 37.8%였다. 두 결과는 통계적으로 유의하였고($p<0.001$) BRV 100mg/일과 200mg/일 투여군에 대하여 임상적으로 관련이 있었다. 용량과의 상관성은 나타나지 않았다.

- 2차 유효성 분석 결과(베이스라인으로부터 POS 빈도의 감소율, 베이스라인으로부터 POS 빈도의 범주별 감소율, 및 치료기간 동안 무발작률)는 POS 시험대상자의 BRV 유효성을 뒷받침하였다. BRV 100mg/일 투여군에서 13명(5.2%)과 BRV 200mg/일 투여군에서 10명(4.0%)은 PBO 투여군에서 2명(0.8%)에 비해 치료기간 동안 발작이 없었다.

• N01252
- 2차성 전신발작 여부와 관계없이 재발성 POS를 보이는 16세 ~ 70세의 시험대상자에서 BRV 경구용 정제의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상 무작위배정 이중맹검 PBO 대조군 병행군 다기관 확증 시험이었다.
- 8주간의 베이스라인 기간을 완료한 적격 시험대상자는 12주간의 이중맹검 치료기간 동안 PBO, BRV 20mg/일, BRV 50mg/일, 또는 BRV 100mg/일 투여군에 1:1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 시험 진입 당시 LEV 사용자의 수는 무작위배정 시험대상자의 20%로 제한하였으며, 치료기간 동안 폴백 옵션을 사용하여 내약성을 이유로 용량은 한번 감소할 수 있었다. 시험을 조기에 중단하거나 LTFU에 진입하지 않기로 한 시험대상자는 단계별 주간 증분에 의해 하향 적정되었다.
- 총 399명의 시험대상자가 PBO 또는 BRV(20mg/일, 50mg/일, 또는 100mg/일) 투여군으로 무작위 배정되었다. 시험 약물을 받은 398명(ITT 집단) 중 367명(92.2%)가 시험을 완료하였으며, 완료율은 모든 투여군 간에 유사하였다.
- 치료기간 동안 주당 POS 빈도의 PBO 대비 감소율은 BRV 20mg/일, BRV 50mg/일, 및 BRV 100mg/일 투여군에서 각각 6.8%, 6.5%, 및 11.7%였다. PBO 대비 BRV 100mg/일의 비교는 1차 결과에서 PBO 대비 11.7% 감소로 명목상 통계적으로 유의하였다(p=0.037).
- 유럽의 1차 유효성 분석 결과는 미국의 1차 평가변수와 일치했는데 50% 반응자 비율에 대하여 PBO 대비 BRV 100mg/일에서 통계적 유의성이 달성되었다(36.0% 대 20.0%, p=0.023). 2차 평가변수에 대하여, 베이스라인으로부터 감소율 중간값에 대하여 PBO 대비 BRV 100mg/일에서 통계적 유의성이 달성되었다(17.03% 대 32.45%, p = 0.004). 또한 BRV 100mg/일 투여군에서 전체 치료기간 동안 발작이 없었던 시험대상자는 4명인데 반해 PBO 투여군에서는 0명이었다.

• N01253
- POS 시험대상자(16세 이상 70세 이하)에서 BRV 경구용 정제의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 23주 3상 이중맹검 병행군 PBO 대조군 무작위배정 시험이었다.
- 8주의 베이스라인 기간을 완료한 시험대상자는 4가지 투여군(BRV 5mg/일, 20mg/일, 50mg/일, 또는 PBO) 중 1개의 집단에 1:1:1:1로 무작위 배정되었다. 내약성을 이유로 필요하다고 판단할 경우 치료기간 동안 폴백 옵션이 한번만 실행될 수 있었다.
- 총 400명의 시험대상자가 무작위 배정되었고 396명이 ITT 집단에 포함되었다. 이 396명 중 361명(91.2%)이 시험을 완료하였다. 완료율은 일반적으로 모든 투여군에서 유사하였다.
- 치료기간 동안 주당 POS 빈도의 PBO 대비 감소율은 BRV 5mg/일, BRV 20mg/일, 및 BRV 50mg/일 투여군에서 각각 −0.9%, 4.1%, 및 12.8%였다. BRV 50mg/일에 대하여 통계적 유의성을 달성하였으나(p=0.025), BRV 20mg/일 및 BRV 5mg/일은 통계적 유의성을 달성하지 못했다.
- EU 1차 유효성 변수인 50% 관해자 비율, 베이스라인으로부터 감소율 중간값, 및 반응률 범주는 1차 분석과 일치하였다. 50% 관해자 비율은 BRV 50mg/일 투여군(32.7%)이 PBO 투여군(16.7%; p=0.008)에 비해 통계적으로 높았다. 베이스라인으로부터 감소율 중간값은 BRV 50mg/일 투여군이 30.47%였고 PBO 투여군이 17.75%였다(p=0.003).

• 3편의 임상시험 자료를 통합하였을 때 100mg/일~200mg/일의 용량 범위에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련있는 발작 감소가 나타났으며, 용량 상관성 있는 반응은 관찰되지 않았다. BRV50mg/일 용량에 대해서는 두 편의 핵심임상시험에서 해당 용량에 대한 시험이 수행되었데, N01252에서는 유효성 평가 변수(미국 및 유럽 모두)에 대해 위약대비 우월성을 입증하지 못하였고, N01253에서는 위약대비 유의성이 있는 것으로 나타났다.

• 안전성 평가

– 3편의 핵심임상시험에서 1099명의 시험대상자가 BRV에 노출되었고, 459명의 시험대상자가 위약에 노출되었다. 이 중 8.6%의 환자가 시험을 중단하였으며, 중단 사유는 부작용에 의한 중단이 5.6%로 가장 많았으며, 유효성 부족에 의한 중단은 0.2%에 해당하였다. 이상반응에 의한 중단은 50mg, 100mg, 200mg 용량군에서 각각 6.0%, 7.4%, 6.8% 이었으며, 위약군에서는 3.5% 였다.

– 보고된 이상사례

· 3편의 임상시험에서 TEAE는 위약군에서 285명(62.1%)와 BRV 투여군에서 751명(68.3%) 보고되었으며, BRV 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 흔한 TEAE는 졸림, 어지러움, 두통, 피로 였다. 졸림, 어지럼증, 및 피로는 위약군과 비교해 BRV 투여군에서 더 빈번하게 보고되었으며, 두통은 BRV 투여군과 위약군에서 동일했다.

· 제안된 치료 범위 전반에 걸쳐 BRV 용량과 졸림 및 피로의 발생률 간에 명백한 관련성이 있었다. 졸림은 BRV 용량이 증가할 수록 발생률도 높게 보고되었다. 피로 역시 BRV 용량이 증가할 수록 발생률도 약간 높게 보고되었다. 어지럼증의 경우 뚜렷한 용량관련 차이는 없었다. 안전성 반응 모델링 분석에 따르면 졸림 및 피로 발생률과 최고 BRV 혈청농도(Cmax)간에 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

· BRV 전체 투여군의 치료 첫 7일 동안 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸림, 어지럼증, 및 피로였고, 제안된 치료범위(BRV 50mg/day~200mg/day) 전반에 걸쳐 BRV 용량과 졸림 및 어지럼증 발생률 간에 분명한 관련성이 있었다. 치료 첫 7일 동안 보고된 TEAEs의 종류와 발생률은 전체 치료기간 동안 보고된 것과 유사했다.

• 핵심임상시험에 대한 개개 시험별 요약자료를 정리하여 부록으로 첨부하였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 용량 설정을 위한 치료적 탐색 임상시험 2편(N01114, N01193)과 가변용량에서 안전성 및 유효성 평가를 위한 3상 임상시험 1편(N01254)이 실시되었다.

– N01114시험에서 1~2가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 50, 150mg/일 1일 2회 투여 용법에 대한 평가가 이루어졌다. 시험 용량 모두에서 주당 POS 빈도(Type I)에서 위약대비 우월성을 입증 못하였으나, 50% 반응자 비율은 부분적으로 위약대비 차별성이 있었다. 150mg/일 용법의 추가적인 이득을 보이지 않았다.

– N01193시험에서 1~2가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 POS 환자에서 브리바라세탐 5, 20, 50mg/일 1일 2회 투여 용법에 대한 평가가 이루어졌다. 주당 POS 빈도 감소율은 용량과 상관성이 있었고, 50mg/일 용량에서 위약대비 통계적 유의성이 있었으며, 50% 반응자의 비율에서 모든 치료 용량에서 위약 대비 우월성 입증하였다.

– N01254시험에서 1~3가지 병용 AED 치료에도 불구하고 완전히 조절되지 않는 국소 또는 전신 간질 환자에서 브리바라세탐 20~150mg/일의 위약대비 안전성 및 유효성 평가가 이루어졌다. 모

든 치료 용량에서 1차 평가 항목에서 위약 대비 우월성 입증 못하였으나, 50% 반응자의 비율은 브리바라세탐 치료군에서 위약 대비 통계적 유의성 있었다.

- 치료기간 동안 TEAE 발생률은 치료군간 유사하였으며, 빈번한 부작용은 두통, 졸림, 어지러움, 피로, 메스꺼움, 경련, 비인두염, 통증 이었다.

• 6편의 장기연장시험(N01125, N01199, N01266, N01315, N0172, N01379)이 진행중에 있으며, 2014.1.17.까지의 결과를 분석한 임상시험결과보고서 개요가 제출되었다.

- N01125, N01199, N01379는 핵심임상시험과 치료적 탐색 임상시험 중 1건을 완료한 대상자를 대상으로, POS 성인에서 브리바라세탐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개형, 장기추적관찰 시험이다. 시험대상자는 최대 200mg/일의 용량을 초과하지 않는 범위에서 개별적으로 최적화된 용량을 투여받고 있으며, 새로운 이상반응은 보고되지 않았다.
- N01266은 소아환자를 대상으로 한 이전의 임상시험(N01263) 또는 다른 소아 BRV 시험을 완료할 소아 환자(LTFU 환자) 또는 소아 BRV에 참여하지 않은 4세이상 17세 미만의 POS 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개형, 장기 추적관찰 시험이다. 시험대상자는 소아에서의 최대용량 100mg/일을 포함해 0.5~2.5mg/kg/일, 1일2회 용법으로 투여하였다. 소아 시험 대상자에서 보고되는 부작용 프로파일은 성인 시험 대상자보다 중증 TEAE 보고율이 더 높았으며, 흔한 부작용은 비인두염, 발열, 상기도 감염이었다.
- N01315는 브리바라세탐 단독요법으로 전환 시험인 N01267 및 N01306에 참여한 16세 이상 남성 또는 여성 뇌전증 환자로서 BRV 장기 투여로 잠재적 이익을 얻을 수 있는 환자를 대상으로 브리바라세탐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개형, 장기추적관찰 시험이다. 시험대상자는 100mg/일의 용량으로 시작하여 최대 200mg/일의 용량을 초과하지 않는 범위에서 개별적으로 최적화된 용량을 투여받고 있으며, 새로운 이상반응은 보고되지 않았다.
- N0172은 해당되는 기존 BRV 시험 시료기간을 완료하고, BRV의 장기 투여로 잠재적 이익을 얻을 수 있는 환자를 대상으로 브리바라세탐 최대용량 200mg/일, 1일2회 용법의 장기 안전성 및 유효성을 평가하지 위한 장기 추적시험으로 현재 보고서 제출일 당시 26명 등록 진행 중이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• N01258은 브비바라세탐 정맥제제의 안전성 시험으로 국소 또는 전신성 뇌전증을 앓는 성인 환자를 대상으로 정맥내 주입 또는 급속 정맥주사의 안전성 및 내약성을 평가하였다. 졸림과 어지러움이 주된 TEAE 였으며, 치료군간 차이는 없었으며, 새로운 이상반응은 보고되지 않았다.

• 신청한 적응증 이외의 적응증에 대한 임상시험 자료는 안전성 및 유효성 검토에 포함되지 않았으나, 안전성을 뒷받침하기 위하여 제출되었다.

- 단일요법으로 전환 시험 2편, 운베리히트 룬드보그병이 있는 시험 대상자 임상시험 2편, 본태성 진전이 있는 시험대상자 임상시험 1편, 대상포진후 신경통 환자에서의 유효성 및 내약성 시험 1편이 제출되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 2상 및 3상 임상시험 5건(N01114, N01193, N01252, N01253, N01358)에서 얻은 데이터로 집단 약동학 모델을 구축하였다. 용량, 연령, CL_{CR},성별, 인종, 민족, 및 카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈 또는 프리미돈, 발프로에이트, 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 벤조디아제핀, CYP3A 억제물질 및 CYP2C19 억제물질의 병용 투여등의 공변량이 BRV 청소율에 미치는 영향을 조사했다. 체중은 브리바라세탐의 청소율에 영향을 미치는 중요한 공변량으로 나타났으

며, 카르바마제핀, 페니토인 및 페노바비탈의 병용 투여가 브리바라세탐의 청소율 증가와 관련이 있었다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

유럽에 최소 승인(2016.14.)이후 2017.1.14.일까지 총 2건의 PSUR을 제출하였다.

- 1st PSUR(2016.1.15.~2016.7.14)
  - 브리바라세탐은 10, 25, 50, 75, 100mg 필름코팅정, 10mg/mL 주사제, 10mg/mL 경구용 액제 제형으로 EU 와 미국에는 "뇌전증이 있는 16세 이상의 청소년 및 성인에서 2차 전신성이 있거나 없는 부분발작의 보조적 치료"로 허가되었으며, 캐나다에서는 18세 이상 성인에게 허가되었다.
  - 완료되었거나 진행중인 임상시험에서 3822명이 브리바라세탐에 노출되었고, 일일 용량을 100mg으로 간주하였을 때 해당 기간 동안 브리바라세탐에의 노출은 3203 환자-일로 추정되었다.
  - 이 기간 중 1건의 안전성 정보가 확인 되었으며, CCDS의 "Undesirable effects"에 1형 고혈압 추가 되었다.
- 2nd PSUR(2016.7.15~2017.1.14)
  - 브리바라세탐은 10, 25, 50, 75, 100mg 필름코팅정, 10mg/mL 주사제, 10mg/mL 경구용 액제 제형으로 EU, 미국, 호주, 멕시코, 터키, 러시아에서는 "뇌전증이 있는 16세 이상의 청소년 및 성인에서 2차 전신성이 있거나 없는 부분발작의 보조적 치료"로 허가되었으며, 캐나다와 스위스에서는 18세 이상 성인에게 허가되었다.
  - 완료되었거나 진행중인 임상시험에서 누적 합계 3822명이 브리바라세탐에 노출되었고, 일일 용량을 100mg으로 간주하였을 때 해당 기간 동안 브리바라세탐에의 노출은 7448 환자-일로 추정되었으며, 최초 허가일 이후 누적 노출은 10,651 환자-일로 추정되었다.
  - 이 기간 중 새로운 안전성 정보가 보고된 건은 없었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 부분발작의 부가요법에 대하여 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조시험으로 실시된 3편의 임상시험(N01252, N01253, N01358)에서 미국에서의 1차 유효성 평가는 7일당(N01252, N01253) 또는 28일당(N01358) 부분발작 빈도의 위약 대비 감소율이고, 유럽의 1차 유효성 평가는 부분발작 빈도의 50% 감소를 나타내는 반응자(베이스라인으로부터 부분발작 빈도가 50% 이상 감소한 시험대상자)의 비율이었다.
- 3편의 치료적 확증 임상시험 자료 통합 분석 결과, 100mg/일~200mg/일의 용량 범위에서는부분발작 빈도 감소율과 50% 반응자 비율의 변화에서 모두 위약대비 우월성을 입증하였다.
- 50mg 용량군에 대해 실시한 두 건의 임상시험(N01252와 N01253)에서 1차 유효성 평가 변수에 대해 서로 다른 결과가 나타났으나. 한 건의 임상시험(N01253)에서 50mg/일 용량군에서 위약대비 효과가 나타났으며, 약동-약력학 모델링에서 50mg/일 용량에서의 평균 혈중 농도가 IC50의 혈중 농도에 해당하므로, 50mg/일을 최소 유효 용량으로 볼 수 있을 것으로 판단된다.
- 하위 그룹 분석시 연령(16세 이상), 인종, 성별에 따른 유효성의 차이는 없었다.
- 용량 설정을 위한 치료적 탐색 임상시험 2편(N01114, N01193)에서, 부분발작 환자의 보조요법으로 브리바라세탐 5, 20, 50, 150mg/일 1일 2회 용법 평가 결과, 50mg 용량군은 1차 유효성 평가 결과인 주당 부분발작 빈도 감소에서 위약대비 효과가 없었으나, 2차 유효성 평가인 50% 반응자 비율은 위약대비 차별성이 있었으므로, 두 건의 치료적 확증 임상시험에서 50mg 용량군에 대한 유효성을 판단할 때 긍정적으로 영향을 주었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3편의 핵심임상시험에서 1099명의 시험대상자가 BRV에 노출되었으며(Pool S1), 임상프로그램을 통틀어 BRV로 치료받은 뇌전증 환자는 총 2388명으로 4448 환자-일에 해당한다(Pool S4). BRV에 1개월 이상 노출된 시험대상자가 2305명으로 전체 96.5%에 해당하였다. 비임상 시험의 초기 간독성 결과에 근거하여 간손상이 있는 시험대상자와 중증의 신장 손상 환자는 2/3상 임상시험에서 제외되었다. 임신 또는 수유중인 여성은 포함되지 않았으며 여성이 임상시험 중 임신을 하게 되면 시험 약물을 중지하고 대상자는 시험을 중지하였다.
- 3편의 핵심임상시험에서 보고된 일반적인 이상반응은 BRV 투여군에서 위약군보다 더 많이 보고 되었으며, BRV 투여군의 5% 이상에서 보고된 일반적인 TEAE는 졸림(13.6%), 어지러움(10.7%), 두통(9.6%), 피로(7.7%)이었다. BRV 투여 용량과 명백한 관련성을 보인 부작용은 졸림 및 피로였으며, 두통은 위약군과 발생율의 차이가 없었다. 대부분의 TEAE는 경도 또는 중등도 였다. 시험약물의 영구 중단을 초래하는 TEAE이 발생률은 위약군에 비해 BRV 치료군에서 더 높았으며(3.5% 대 6.3%), 흔하게 보고된 투여 중단 초래 TEAE는 어지러움(0.8%), 경련(0.6%), 우울증(0.5%), 두통(0.5%)인 것으로 나타났다.
- 전체 BRV 노출된 안전성 분석군(S4풀)에서, BRV 전체 투여군의 가장 빈번하게 보고된 흔한 TEAE는 두통(20.9%), 어지럼증(17.3%), 졸림(15.2%), 비인두염(12.7%), 및 피로(11.5%)였다. 치료 첫 7일 동안 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸림(6.2%)이었으며, 시험약물 영구 중단으로 이어진 치료 첫 7일 동안 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 어지럼증, 경련, 공격성, 및 불안이었다.
- S4풀에서, BRV 전체 투여군에 속한 1313명(55.0%)의 시험대상자가 시험자에 의해 약물과 관련 있는 것으로 간주된 TEAE를 보고했다. 가장 빈번하게 보고된 약물관련 TEAE는 졸림(12.6%), 어지럼증(11.3%), 피로(8.7%), 및 두통(7.4%)이었다
- BRV 프로그램을 통틀어 총 46건의 사망 사례가 보고 되었다. 환자를 대상으로 한 BRV 치료군에서 43명, 전치료 기간 중 2명, 위약군에서 1명 사망하였다. BRV 약물 투여 후 사망한 43명은 이중 맹검 시험 중에 5명, 공개 장기 추적관찰 시험중에 38명이 사망했으며, 전체 사망률은 1000인년 당 6.1로 다른 약물 개발 프로그램과 지역사회 가반 역학 시험과 비슷한 수준이다. 사망 원인은 SUDEP(간질환자에서 예기하지 못한 갑작스러운 사망)(16환자-일), 중첩 발작(3건), 심혈관계 이상(7건), 사고(9건), 자살(2건), 호흡기 합병증(6건), 종양(6건) 등 이었다.
- 약물투여 후 주의를 요하는 이상반응은 자살 경향, 호중구 감소증, 발작악화, 남용가능성, 분노/공격성이었으며 이에 대해 관련 이상반응을 분석하였다.

  – 자살 경향

  · 약물 투여 후 발생한 자살이 BRV 100mg/일 치료군에서 1명, BRV150mg/일 치료군에서 1명 있었으며, 두 시험대상자는 6개월이상 BRV에 노출되었다. 자살성 사고와 자살 시도가 각각 12명, 자해사고가 1명 보고되었다. 익사로 인한 사망 사례가 2건 있었는데 자살 가능성을 배제할 수 없다. 자살 완료와 자살 시도의 발생률은 100인년당 0.32 이었다.

  – 호중구 감소증

  · BRV 전체 치료군에서 호중구 감소증은 46명(1.9%), 호중구 감소는 17명(0.7%)에서 보고 되었으며, 중대한 부작용은 1건 이었다. 호중구 감소증은 1~3개월 사이의 발생률이 그 이후 기간의 발생률에 비해 더 높았다.

  – 발작 악화

  · BRV 전체 치료군에서 354명(14.8%)이 발작 악화와 관련이 있으며, 발생률은 BRV 50mg/일에서

가장 높았고(62명), BRV 200mg/일 치료군에서 가장 낮았다(48명). 핵심임상시험에서는 BRV 치료군에서 45명(4.1%)과 위약군에서 25명(4.1%)이 발작 악화와 관련이 있었다.

- 남용가능성

· 현재까지 BRV의 남용, 오용, 의존 또는 금단 사례가 보고되지는 않았다. 모든 임상시험에 어지럼증, 졸림, 피로 및 무력증이 가장 흔한 중추신경계 부작용이었다. 도취감과 취한느낌의 발생률이 환자군에서는 낮았지만 1상 임상시험에서는 높았다.

- 분노/공격성

· 핵심임상시험에서 분노가 BRV 치료군에서 32명(2.9%), 위약군에서 3명(0.7%) 보고되었으며, 공격성은 BRV 치료군에서 8명(0.7%), 위약군에서 2명(0.4%) 보고되었으며, 용량 관계는 없었다. BRV 치료군에서 3명은 분노 및 공격성으로 인해 약물 투여를 중단하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성

- 세 편의 핵심임상시험(N01358, N01252, N01253)에서 1~2가지의 AED 치료를 받고 있는 뇌전증 환자의 부가요법으로서 브리바라세탐 50mg/일 ~ 200mg/일 투여가 효과적인 것으로 나타났다. 불응성 뇌전증 환자에서 무발작 비율은 50mg/일, 100mg/일, 200mg/일의 용량에서 각각 2.5%, 5.1%, 4.0%였다.
- 위장관에서 완전히 흡수되며, 약동하이 용량 비례적이며, 식이와 상관없이 투여 할 수 있다. 치료기간 중 혈장 브리바라세탐의 농도를 모니터 할 필요가 없으며, 약동학 특성상 1일 2회 용법이 권장된다.
- 내약성이 좋아서 초기용량에서 시작하여 효과를 나타내는 용량까지 증감(titration)이 필요하지 않다.
- 다른 AED와 비교하여, 치료 효과 크기는 비슷하며, 안전성은 더 개선되었다. 레비티라세탐을 투여한 경험이 있는 환자에게서도 효과적이었으며, AED 유도제의 투여 여부와 상관없이 효과적이었다.
- 경증 및 중증의 신장 환자에서 용량 조절을 할 필요가 없으며, 노인 환자에서 사용시 안전성 및 내약성에 관한 특이 사항이 없었다.
- 강력한 CYP 유도제인 리팜피신외에 다른 약물과의 중대한 상호작용이 나타나지 않았다.
- 다양한 제형(정제 및 경구용 액제)으로 투여 가능하다.

• 위해성

- 가장 흔한 부작용은 중추신경계 증상이었으며 졸림, 어지러움, 피로가 보고되었다. 졸림과 피로는 용량증가에 따라 발생률이 증가하였다.
- 약물 투여후 주의를 요하는 부작용으로 자살경향, 호중구감소증, 발작악화, 남용가능성이 포함되었다.
- 만성 간질환이 있는 환자에서 브리바라세탐의 노출은 50%(Child-Pugh A), 57%(B), 59%(C) 증가하였으며, 모든 단계의 간질환 환자에서의 초기 용량은 50mg/일, 최대용량은 150mg/일로 권장된다.
- 투석이 필요한 신부전 환자에 대한 자료가 없으나, 투여량의 10%이하만 신장으로 배설되므로, 투석에 따른 용량조절은 필요하지 않다.
- CYP450 유도제인 리팜피신과 병용투여 할 경우 브리바라세탐이 혈중농도가 45% 증가하므로 용량조절을 고려하여야 한다. 카바마제핀과 병용투여 할 경우 카바마제핀의 활성 대사체인 카바마제핀-에폭시드의 농도가 용량에 상관적으로 증가한다.
- 임신 및 수유중인 여성에 대한 자료가 부족하므로, 임신 및 수유중인 환자에게 사용이 권장되지

않는다.

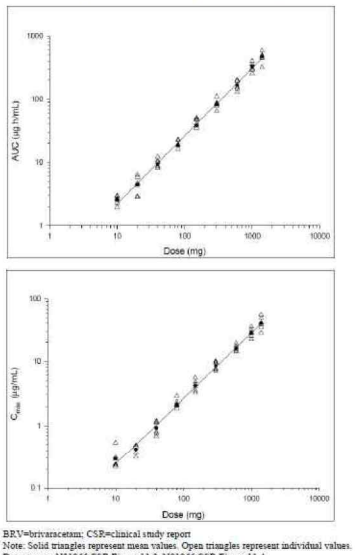
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 간질 환자에서의 사망률은 일반인에 비해 2~3배가량 높으며, 지금까지 개발된 AED 단독 또는 병용 치료에도 조질되지 않는 발작 환자가 약 30%이므로 새로운 AED에 대한 충족되지 않는 요구가 있다.
  - 브리바라세탐 50~200mg/일 범위에서 16세이상의 성인의 부분발작 조절을 위한 부가요법으로서 유효성이 입증되었다. 부작용은 중추신경계와 관련된 증상으로, 대체로 경증에서 중등도이며 아주 드물게 투여 중단을 초래하기도 하였다. 흔한 부작용 중, 졸림과 피로는 용량 상관성이 있었다.
  - 효과를 나타내는 용량까지 점차 증량할 필요가 없으며, 장기 노출(5558 환자-년) 동안 새롭게 제기된 안전성 보고는 없었다. 정제와 경구용 액제의 두가지 제형으로 공급되므로 삼키기 어려운 환자에게도 쉽게 투여할 수 있다.

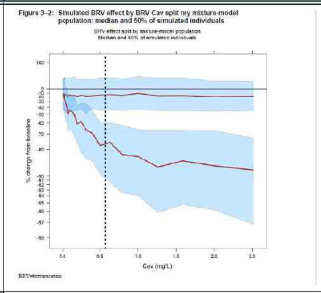
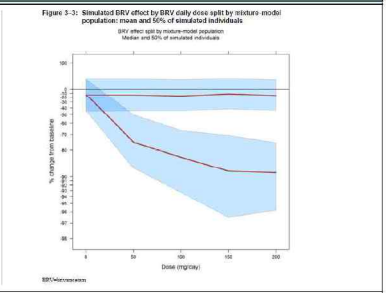
6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	*Linear*	Non-linear	· 치료 용량 50~200mg/일 범위에서 전신노출은 용량비례적임. · 건강인을 대상으로 한 임상약리 시험에서 선형적인 약물동태를 나타냄. Figure 3-1: N01066: Dose proportionality of BRV in healthy volunteers following a single oral administration (AUC and C_{max})  BRV=brivaracetam; CSR=clinical study report Note: Solid triangles represent mean values. Open triangles represent individual values. Data source: N01066 CSR Figure 11.3, N01066 CSR Figure 11.4 (근거 : N01066, N01067, N01256B, N01209A, N01209B)
Pharmacodynamic	*Flat*	Steep	· 일일발작횟수 감소에 대한 노출량-반응 및 용량-반응에 대한 PKPD 시뮬레이션 결과 50mg/일~200mg/일 범위에서 약력학 효과가 완만하게 나타남.

	Less	More likely	Comments
			 
Therapeutic range	*Wide*	Narrow	· 핵심임상시험에서 유효성이 입증된 용량 범위는 50 ~ 200mg/일임. · 고령환자, 경증~중증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않으며, 간장애 환자에서는 최대 150mg/일의 용량이 권장됨. (근거 : N01358, N01252, N01253, N01118, N01109, N01111)
Metabolism	*Minimal* *Multiple pathways*	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 경구투여 후 주로 대사에 의해 제거되며, 신장 청소율은 전체 청소율의 5~15%임. · 주요 대사 경로는 아미다제에 의한 가수분해, CYP2C19/CYP2C9에 의한 산화 및 이 두 경로의 조합에 의해 대사됨. · CYP2C19 및 CYP2C9은 유전다형이 알려져 있으나, CYP2C19의 다형성에 대한 영향은 크지 않음. (근거 : N01068, N01209)
Bioavailability	*high*	Low	· 정맥투여에 비해 경구투여 후 AUC 값이 비슷하므로, 경구생체이용률은 약 100%이며, 식이에 의해 영향받지 않음. (근거 : N01256A, EP0007, N01075, N01287)
Protein binding	*Low*	High	· 혈장 단백 결합률은 17.5%로 낮으며, 분포용적은 0.49L/kg임. (근거 : N01068)
Drug interaction	Little	*High*	· 경구용 피임제, 겜피브로질, 미다졸람과 병용시 약물상호작용이 나타나지 않았음. · 리팜피신과의 병용시 BRV의 AUC가 45% 감소 (근거 : N01080, N01082, N01259, N01261, N01135, N01259)
Mode of action	Non-systemic	*Systemic*	· 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	*Little potential*	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용
Multiple co-mediciation	Little	*High*	· 부분발작의 부가요법제로서 다른 AED 약물과 병용 투여 가능성 매우 높음 · 발프로에이트, 페니토인, 토피라메이트, 라모트리진과의 병용시 약물상호작용 나타나지 않으나 카바마제핀과의 병용시 활성대사체인 카바마제핀 에폭시드의 농도가 용량 상관적으로 증가함. · 레비트라세탐과 병용시 브리브라세탐의 효과가 나타나지 않음

6.6.3. 가교자료평가

- 건강한 한국인을 대상으로 실시한 약동학 평가자료는 없으며, 한국인이 포함된 3상 다국가 임상시험 2건(N01358 및 N01254)에서 얻은 자료를 바탕으로 가교 자료를 평가하였다.
- 신청인은 이전의 동일한 치료 영역 의약품의 가교 경험을 바탕으로 치료적 확증 시험에 포함된 한국인의 자료를 이용한 분석과 잘 확립된 PK-PD 관계에 근거하여 한국인, 아시아인 및 서양인이 포

함된 집단약동학 분석을 실시하였다.

- 레비티라세탐은 조절되지 않는 부분 발작이 있는 한국인 환자에 대한 공개 임상시험을 통해 백인 환자와의 비교 자료를 통해 한국인에서의 안전성 및 유효성 프로파일이 백인의 자료와 비슷함을 입증하였다.
- 라코사미드는 건강한 한국인을 대상으로 단회 및 반복 투여 후 PK 및 내약성을 평가하는 가교 시험을 실시하였다.

• 브리바라세탐 주요 유효성 시험에 사용된 국가와 한국에서의 임상지료를 비교하였을 때, 한국에서 흔하게 처방되는 항 경련제의 미국과 유럽의 허가사항이 비슷하며, 신경과의사와 정부의 보험에 ILAE 치료 가이드라인을 적용하므로 한국에서의 임상행태가 임상시험 실시된 국가와 비슷하다고 설명하였다.

• 집단약동학 분석

- 한국인과 아시아인 및 모든 비한국인 간에 브리바라세탐의 PK를 비교하기 위해 NONMEM® 을 이용하여 집단 PK 분석을 실시하였다. 한국인이 포함된 임상시험 2건 (N01358 및 N01254)에서 얻은 PK 자료를 다른 서양인을 대상으로 진행한 임상시험 4건 (N01114, N01193, N01252, 및 N01253)에서 얻은 자료에 추가하여 분석하였다.
- 민족성은 청소율에 대한 통계적으로 유의한 공변량이었으며, 한국인에서 청소율은 서양인에 비해 약간 더 낮으며 한국인을 제외한 아시아인에 비해 약간 더 높았다. 그러나 그 차이는 임상적으로 의미있는 수준인 20% 변동 범위를 벗어나지 않았다.

• 유효성과 안전성 평가

- 한국인이 포함된 다국가 임상시험 2건(N01358 및 N01254)에서 얻은 자료를 바탕으로 한국인, 비한국인, 아시아인에서 민족적 영향을 평가하기 위하여 유효성과 안전성 자료를 비교하였다.

<table>
<tr><th>구분</th><th>한국인 포함 다국가 임상시험
(N01358)- 핵심임상시험</th><th>한국인 포함 다국가 임상시험
(N01254) -비핵심임상시험</th></tr>
<tr><td>대상환자</td><td>16~80세의 국소 뇌전증/뇌전증 증후군 환자,
LEV로 현재 치료중이거나 등록 이전 90일 전에 LEV를 투여받은 자는 제외</td><td>16~70세의 국소 뇌전증 또는 전신성 뇌전증 환자,
1~3가지 병용 AED로 치료시 통제되지 않은 환자</td></tr>
<tr><td>대상약물</td><td>브리바라세탐 정제 bid
- 100mg/일, 200mg/일, 위약</td><td>브리바라세탐 정제 bid
- 20mg/일, 50mg/일, 100mg/일, 150mg/일, 위약</td></tr>
<tr><td>투여방법 및 기간</td><td>무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 평행군, 용량-고정
총 26주(치료기간 : 16주) ; 베이스라인 8주, 이중 눈가림 치료 12주, 하향 적정기간 4주+시험약 비투여 기간 2주, 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01379]</td><td>무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 평행군, 가변용량
총 25주(치료기간 : 19주) ; 베이스라인 4주, 용량결정기간 8주, 유지기간 8주, 하향적정 기간 3주 + 시험약 비투여 기간 2주 또는 장기 안전성 관찰 연구[N01125 또는 N01199]</td></tr>
<tr><td>유효성 평가결과</td><td>- POS 발작 감소율(전체, 한국인, 비한국인, 아시아인)
Table 7–7: Percent reduction over PBO for 28-day adjusted POS frequency in Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01358
<table>
<tr><th>Statistics</th><th colspan="3">Overall</th><th colspan="3">Korean subjects</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>BRV 100mg/day</th><th>BRV 200mg/day</th><th>Placebo</th><th>BRV 100mg/day</th><th>BRV 200mg/day</th></tr>
<tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>259</td><td>252</td><td>249</td><td>9</td><td>8</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Back-transformed LS means</td><td>9.2</td><td>6.9</td><td>6.8</td><td>8.9</td><td>6.5</td><td>6.5</td></tr>
<tr><td>Percent reduction over PBO 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>22.8 [13.3, 31.2]</td><td>23.2 [13.8, 31.6]</td><td>-</td><td>24.4 [-51.8, 62.4]</td><td>24.1 [-48.7, 61.3]</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">Non-Korean subjects</td><td colspan="3">Asian subjects, excluding Korean subjects</td></tr>
<tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>250</td><td>244</td><td>240</td><td>23</td><td>24</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Back-transformed LS means</td><td>9.2</td><td>6.9</td><td>6.8</td><td>6.3</td><td>4.8</td><td>4.7</td></tr>
<tr><td>Percent reduction over PBO 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>22.7 [13.1, 31.3]</td><td>23.2 [13.6, 31.8]</td><td>-</td><td>20.1 [-14.6, 44.4]</td><td>21.9 [-14.0, 46.4]</td></tr>
</table>
AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; LS=least squares; PBO=placebo; POS=partial-onset seizures; UL=upper limit
Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons are based on analysis of covariance with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the four combinations of stratification levels for number of previous AEDs and prior LEV use, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
Data source: Table 7.1
Table 7–8: Percent reduction over PBO for 7-day adjusted POS frequency in Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01254
<table>
<tr><th>Statistics</th><th colspan="2">Overall</th><th colspan="2">Korean subjects</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>BRV ≥50mg/day</th><th>Placebo</th><th>BRV ≥50mg/day</th></tr>
<tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>108</td><td>283</td><td>23</td><td>58</td></tr>
<tr><td>Back-transformed LS means</td><td>2.7</td><td>2.4</td><td>2.3</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>Percent reduction over PBO 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>8.6 [-0.4, 16.8]</td><td>-</td><td>8.6 [-8.8, 23.3]</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Non-Korean subjects</td><td colspan="2">Asian subjects excluding Korean subjects</td></tr>
<tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>85</td><td>225</td><td>22</td><td>62</td></tr>
<tr><td>Back-transformed LS means</td><td>2.8</td><td>2.5</td><td>2.1</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>Percent reduction over PBO 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>8.9 [-1.8, 18.5]</td><td>-</td><td>-5.2 [-37.1, 19.3]</td></tr>
</table>
AED=antiepileptic drug; BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LEV=levetiracetam; LL=lower limit; LS=least squares; PBO=placebo; POS=partial-onset seizures; UL=upper limit
Note: Parametric effect estimates and treatment group comparisons are based on analysis of covariance with log-transformed [log(x+1)] Treatment Period 28-day adjusted POS frequency as the outcome and an effect for treatment, an effect for pooled country, and an effect for the four combinations of stratification levels for number of previous AEDs and prior LEV use, and log-transformed Baseline POS frequency as a continuous covariate.
Data source: Table 7.2</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>구분</th><th>한국인 포함 다국가 임상시험
(N01358)- 핵심임상시험</th><th>한국인 포함 다국가 임상시험
(N01254) -비핵심임상시험</th></tr>
<tr><td></td><td>- 50% 반응자 비율(전체, 한국인, 비한국인, 아시아인)
Table 7–9: Fifty percent responder outcome for 28-day adjusted POS frequency in Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01358
<table><tr><th>Statistics</th><th colspan="3">Overall</th><th colspan="3">Korean subjects</th></tr><tr><th></th><th>Placebo</th><th>BRV 100mg/day</th><th>BRV 200mg/day</th><th>Placebo</th><th>BRV 100mg/day</th><th>BRV 200mg/day</th></tr><tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>259</td><td>252</td><td>249</td><td>9</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>Responders n (%)</td><td>56 (21.6)</td><td>98 (38.9)</td><td>94 (37.8)</td><td>2 (22.2)</td><td>3 (37.5)</td><td>4 (44.4)</td></tr><tr><td>Non-Responders n (%)</td><td>203 (78.4)</td><td>154 (61.1)</td><td>155 (62.2)</td><td>7 (77.8)</td><td>5 (62.5)</td><td>5 (55.6)</td></tr><tr><td>Odds ratio (BRV vs PBO) 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>2.39 [1.6, 3.6]</td><td>2.19 [1.5, 3.3]</td><td>-</td><td>1.83 [0.2, 16.5]</td><td>3.16 [0.4, 27.1]</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">Non-Korean subjects</td><td colspan="3">Asian subjects excluding Korean subjects</td></tr><tr><td>Number of subjects analyzed</td><td>250</td><td>244</td><td>240</td><td>23</td><td>24</td><td>20</td></tr><tr><td>Responders n (%)</td><td>54 (21.6)</td><td>95 (38.9)</td><td>90 (37.5)</td><td>3 (13.0)</td><td>10 (41.7)</td><td>8 (40.0)</td></tr><tr><td>Non-Responders n (%)</td><td>196 (78.4)</td><td>149 (61.1)</td><td>150 (62.5)</td><td>20 (87.0)</td><td>14 (58.3)</td><td>12 (60.0)</td></tr><tr><td>Odds ratio (BRV vs PBO) 95% CI [LL, UL]</td><td>-</td><td>2.41 [1.6, 3.6]</td><td>2.16 [1.4, 3.3]</td><td>-</td><td>4.44 [0.9, 0.9]</td><td>4.60 [0.9, 23.5]</td></tr></table>BRV=brivaracetam; CI=confidence interval; LL=lower limit; PBO=placebo; POS=partial-onset seizure; UL=upper limit
Data source: Table 8.1</td><td>Table 7–15: Incidence of TEAEs reported by >5% of BRV-treated subjects in Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01254
<table><tr><th rowspan="3">System organ class / Preferred term</th><th colspan="6">Number of subjects with TEAEs n (%)</th></tr><tr><th colspan="2">PBO</th><th colspan="2">BRV ≥50mg/day</th><th colspan="2">BRV Overall</th></tr><tr><th>Korean N=23</th><th>Non-Korean N=85</th><th>Korean N=58</th><th>Non-Korean N=225</th><th>Korean N=65</th><th>Non-Korean N=258</th></tr><tr><td>Ear and labyrinth disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vertigo</td><td>0</td><td>4 (4.7)</td><td>3 (5.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>4 (6.2)</td><td>3 (1.2)</td></tr><tr><td>Eye disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vision blurred</td><td>0</td><td>1 (1.2)</td><td>3 (5.2)</td><td>2 (0.9)</td><td>4 (6.2)</td><td>2 (0.8)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Diarrhoea</td><td>2 (8.7)</td><td>3 (3.5)</td><td>4 (6.9)</td><td>9 (4.0)</td><td>4 (6.2)</td><td>9 (3.5)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>3 (13.0)</td><td>5 (5.9)</td><td>2 (3.4)</td><td>14 (6.2)</td><td>2 (3.1)</td><td>16 (6.2)</td></tr><tr><td>General disorders and administration site conditions</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>1 (4.3)</td><td>3 (3.5)</td><td>4 (6.9)</td><td>15 (6.7)</td><td>6 (9.2)</td><td>21 (8.1)</td></tr><tr><td>Asthenia</td><td>2 (8.7)</td><td>1 (1.2)</td><td>3 (5.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>3 (4.6)</td><td>4 (1.6)</td></tr><tr><td>Irritability</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.7)</td><td>3 (1.3)</td><td>3 (4.6)</td><td>4 (1.6)</td></tr><tr><td>Pyrexia</td><td>2 (8.7)</td><td>2 (2.4)</td><td>3 (5.2)</td><td>6 (2.7)</td><td>3 (4.6)</td><td>6 (2.3)</td></tr><tr><td>Infections and infestations</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Nasopharyngitis</td><td>1 (4.3)</td><td>7 (8.2)</td><td>5 (8.6)</td><td>5 (2.2)</td><td>5 (7.7)</td><td>7 (2.7)</td></tr><tr><td>Nervous system disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>1 (4.3)</td><td>7 (8.2)</td><td>10 (17.2)</td><td>21 (9.3)</td><td>12 (18.5)</td><td>25 (9.7)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>5 (21.7)</td><td>15 (17.6)</td><td>8 (13.8)</td><td>30 (13.3)</td><td>9 (13.8)</td><td>35 (13.6)</td></tr><tr><td>Dizziness</td><td>5 (21.7)</td><td>4 (4.7)</td><td>6 (10.3)</td><td>17 (7.6)</td><td>8 (12.3)</td><td>19 (7.4)</td></tr><tr><td>Convulsion</td><td>0</td><td>4 (4.7)</td><td>1 (1.7)</td><td>9 (4.0)</td><td>1 (1.5)</td><td>13 (5.0)</td></tr></table>BRV=brivaracetam; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Data source: Table 4.2</td></tr>
<tr><td>안전성 평가결과</td><td>- 시험대상자 5% 이상에서 보고된 TEAE(한국인 vs 비한국인)
Table 7–14: Incidence of TEAEs reported by >5% of subjects in any BRV dose for Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01358[a]
<table><tr><th rowspan="3">System organ class / Preferred term</th><th colspan="8">Number of subjects with TEAEs n (%)</th></tr><tr><th colspan="2">PBO</th><th colspan="2">BRV 100mg/day</th><th colspan="2">BRV 200mg/day</th><th colspan="2">BRV Overall</th></tr><tr><th>Korean N=9</th><th>Non-Korean N=252</th><th>Korean N=8</th><th>Non-Korean N=245</th><th>Korean N=9</th><th>Non-Korean N=241</th><th>Korean N=17</th><th>Non-Korean N=486</th></tr><tr><td>General disorders and administration site conditions</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>1 (11.1)</td><td>12 (4.8)</td><td>0</td><td>19 (7.8)</td><td>2 (22.2)</td><td>27 (11.2)</td><td>2 (11.8)</td><td>46 (9.5)</td></tr><tr><td>Nervous system disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>1 (11.1)</td><td>22 (8.7)</td><td>2 (25.0)</td><td>47 (19.2)</td><td>4 (44.4)</td><td>38 (15.8)</td><td>6 (35.3)</td><td>85 (17.5)</td></tr><tr><td>Dizziness</td><td>1 (11.1)</td><td>17 (6.7)</td><td>1 (12.5)</td><td>25 (10.2)</td><td>0</td><td>36 (14.9)</td><td>1 (5.9)</td><td>61 (12.6)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>1 (11.1)</td><td>22 (8.7)</td><td>0</td><td>17 (6.9)</td><td>0</td><td>19 (7.9)</td><td>0</td><td>36 (7.4)</td></tr></table>BRV=brivaracetam, PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
*. Given the small group sizes, TEAEs are included only if at least 2 subjects in any BRV dose group (Korean or non-Korean) reported the event
Data source: Table 4.1</td><td>Table 7–15: Incidence of TEAEs reported by >5% of BRV-treated subjects in Korean subjects compared with non-Korean subjects: N01254
<table><tr><th rowspan="3">System organ class / Preferred term</th><th colspan="6">Number of subjects with TEAEs n (%)</th></tr><tr><th colspan="2">PBO</th><th colspan="2">BRV ≥50mg/day</th><th colspan="2">BRV Overall</th></tr><tr><th>Korean N=23</th><th>Non-Korean N=85</th><th>Korean N=58</th><th>Non-Korean N=225</th><th>Korean N=65</th><th>Non-Korean N=258</th></tr><tr><td>Ear and labyrinth disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vertigo</td><td>0</td><td>4 (4.7)</td><td>3 (5.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>4 (6.2)</td><td>3 (1.2)</td></tr><tr><td>Eye disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vision blurred</td><td>0</td><td>1 (1.2)</td><td>3 (5.2)</td><td>2 (0.9)</td><td>4 (6.2)</td><td>2 (0.8)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Diarrhoea</td><td>2 (8.7)</td><td>3 (3.5)</td><td>4 (6.9)</td><td>9 (4.0)</td><td>4 (6.2)</td><td>9 (3.5)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>3 (13.0)</td><td>5 (5.9)</td><td>2 (3.4)</td><td>14 (6.2)</td><td>2 (3.1)</td><td>16 (6.2)</td></tr><tr><td>General disorders and administration site conditions</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>1 (4.3)</td><td>3 (3.5)</td><td>4 (6.9)</td><td>15 (6.7)</td><td>6 (9.2)</td><td>21 (8.1)</td></tr><tr><td>Asthenia</td><td>2 (8.7)</td><td>1 (1.2)</td><td>3 (5.2)</td><td>3 (1.3)</td><td>3 (4.6)</td><td>4 (1.6)</td></tr><tr><td>Irritability</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.7)</td><td>3 (1.3)</td><td>3 (4.6)</td><td>4 (1.6)</td></tr><tr><td>Pyrexia</td><td>2 (8.7)</td><td>2 (2.4)</td><td>3 (5.2)</td><td>6 (2.7)</td><td>3 (4.6)</td><td>6 (2.3)</td></tr><tr><td>Infections and infestations</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Nasopharyngitis</td><td>1 (4.3)</td><td>7 (8.2)</td><td>5 (8.6)</td><td>5 (2.2)</td><td>5 (7.7)</td><td>7 (2.7)</td></tr><tr><td>Nervous system disorders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>1 (4.3)</td><td>7 (8.2)</td><td>10 (17.2)</td><td>21 (9.3)</td><td>12 (18.5)</td><td>25 (9.7)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>5 (21.7)</td><td>15 (17.6)</td><td>8 (13.8)</td><td>30 (13.3)</td><td>9 (13.8)</td><td>35 (13.6)</td></tr><tr><td>Dizziness</td><td>5 (21.7)</td><td>4 (4.7)</td><td>6 (10.3)</td><td>17 (7.6)</td><td>8 (12.3)</td><td>19 (7.4)</td></tr><tr><td>Convulsion</td><td>0</td><td>4 (4.7)</td><td>1 (1.7)</td><td>9 (4.0)</td><td>1 (1.5)</td><td>13 (5.0)</td></tr></table>BRV=brivaracetam; PBO=placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event
Data source: Table 4.2</td></tr>
</table>

- 두 임상시험에 포함된 한국인의 수는 위약군 32명(8.67%), 브리바라세탐 투여군 82명(9.93%)이었다. 비한국인 집단에서 인종별로 백인이 가장 많은 비중(74%)을 차지하였고, 한국인을 제외한 아시아인이 15%이었다. 이중, 핵심임상시험인 N01358에 포함된 한국인은 총 17명으로 위약군 9명(3.5%), BRV 100mg 군 8명(3.2%), BRV 200mg 군 9명(3.6%)이었다.

Table 7–1: Disposition and discontinuation reasons: N01358

	Placebo	BRV 100mg/day	BRV 200mg/day	BRV Overall
	n (%)			
Overall				
Number of subjects	261	253	250	503
Completed study	246 (94.3)	225 (88.9)	225 (90.0)	450 (89.5)
Discontinued study	15 (5.7)	28 (11.1)	25 (10.0)	53 (10.5)
Reason for discontinuation				
AE	10 (3.8)	21 (8.3)	17 (6.8)	38 (7.6)
Lack of efficacy	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Subject choice	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
Other	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
Korean subjects				
Number of subjects	9	8	9	17
Completed study	9 (100)	8 (100)	8 (88.9)	16 (94.1)
Discontinued study	0	0	1 (11.1)	1 (5.9)
Reason for discontinuation				
AE	0	0	1 (11.1)	1 (5.9)
Lack of efficacy	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Subject choice	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Non-Korean subjects				
Number of subjects	252	245	241	486
Completed study	237 (94.0)	217 (88.6)	217 (90.0)	434 (89.3)
Discontinued study	15 (6.0)	28 (11.4)	24 (10.0)	52 (10.7)
Reason for discontinuation				
AE	10 (4.0)	21 (8.6)	16 (6.6)	37 (7.6)
Lack of efficacy	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Subject choice	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.7)	6 (1.2)
Other	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
Asian subjects excluding Korean subjects				
Number of subjects	23	24	20	44
Completed study	23 (100)	21 (87.5)	19 (95.0)	40 (90.9)
Discontinued study	0	3 (12.5)	1 (5.0)	4 (9.1)
Reason for discontinuation				
AE	0	1 (4.2)	0	1 (2.3)
Lack of efficacy	0	1 (4.2)	0	1 (2.3)
Lost to follow-up	0	1 (4.2)	0	1 (2.3)
Subject choice	0	0	1 (5.0)	1 (2.3)
Other	0	0	0	0

AE=adverse event; BRV=briveracetam
Note: Subjects with more than one reason for discontinuation are summarized for all reported reasons.
Data source: Table 1.1

Table 7–2: Disposition and discontinuation reasons: N01254

	Placebo	BRV ≥50mg/day	BRV Overall
	n (%)		
Overall (n)	108	283	323
Completed study	98 (90.7)	272 (96.1)	290 (89.8)
Discontinued study	10 (9.3)	11 (3.9)	33 (10.2)
Reason for discontinuation			
AE	7 (6.5)	8 (2.8)	22 (6.8)
Lack of efficacy	1 (0.9)	2 (0.7)	5 (1.5)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.3)
Subject choice	1 (0.9)	0	4 (1.2)
Other	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.3)
Korean subjects (n)	23	58	65
Completed study	22 (95.7)	56 (96.6)	58 (89.2)
Discontinued study	1 (4.3)	2 (3.4)	7 (10.8)
Reason for discontinuation			
AE	1 (4.3)	1 (1.7)	5 (7.7)
Lack of efficacy	0	1 (1.7)	2 (3.1)
Lost to follow-up	0	0	0
Subject choice	0	0	0
Other	0	0	0
Non-Korean subjects (n)	85	225	258
Completed study	76 (89.4)	216 (96.0)	232 (89.9)
Discontinued study	9 (10.6)	9 (4.0)	26 (10.1)
Reason for discontinuation			
AE	6 (7.1)	7 (3.1)	17 (6.6)
Lack of efficacy	1 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.2)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.4)
Subject choice	1 (1.2)	0	4 (1.6)
Other	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
Asian subjects excluding Korean subjects (n)	22	62	72
Completed study	21 (95.5)	60 (96.8)	64 (88.9)
Discontinued study	1 (4.5)	2 (3.2)	8 (11.1)
Reason for discontinuation			
AE	1 (4.5)	2 (3.2)	6 (8.3)
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	1 (1.4)
Subject choice	0	0	1 (1.4)
Other	0	0	0

AE=adverse event; BRV=briveracetam
Note: Subjects with more than one reason for discontinuation are summarized for all reported reasons.
Data source: Table 1.2

- POS 빈도 감소율 비교

· N01358의 브리바라세탐 100mg/일 및 200mg/일 치료군에서 PBO 대비 28일간 조정된 POS 빈도의 감소율은 각 투여 용량에서 **전체대상자, 한국인, 비한국인, 아시아인에서 비슷**하였고 (100mg/일 : 22.8%, 24.4%, 22.7%, 20.1% 및 200mg/일: 23.2%, 24.1%, 23.2%, 21.9%), 용량 상관성은 없었다. 한국인 환자 수가 적었으므로 한국인 결과치의 95% CI가 컸다.

· N01254의 브리바라세탐 ≥50mg/일 치료군에서 PBO 대비 7일간 조정된 POS 빈도의 감소율은 **전체대상자, 한국인, 비한국인에서 비슷**하였으나(각각 8.6%, 8.6%, 8.9%). 한국인을 제외한 **아시아인에서는 더 낮게** 나타났다(-5.2%).

- 50% 반응자 비율 비교

· N01358의 브리바라세탐 100mg/일 및 200mg/일 치료군에서 50% 반응자 비율은 **전체대상자, 한국인, 비한국인 및 아시아인군에서 비슷**하게 나타났으며(100mg/일 : 38.9%, 37.5%, 38.9%, 41.7%, 200mg/일: 37.8%, 44.4%, 37.5%, 40.0%), odds ratio는 전체대상자, 한국인, 비한국인에서는 비슷하게 나타났으나(100mg/일 : 2.39, 1.83, 2.41, 200mg/일: 2.19, 3.16, 2.16), 아시아인에서 각각 4.44와 4.60으로 한국인 및 전체대상자보다 높게 나타났다.

· N01254의 브리바라세탐 ≥50mg/일 치료군에서 50% 반응자 비율은 전체 대상자, **한국인, 비한국인 및 아시아인에서 비슷**하게 나타났으며(29.0%, 29.3%, 28.9%, 38.7%), odds ratio는 전제 대상자에서는 2.03, 한국인에서 3.15, 비한국인에서 1.86, 아시아인에서 1.59로 나타났다.

- 이상반응 발생 비교

N01358 및 N01254의 자료에서 시험약물 투여후 보고된 **전체 TEAE는 전체 시험대상자에 비해 한국인에서 약간 높게 나타났다(67.3% vs 74.4%)**. 치료시작이후 발생한 중대한 이상반응이 한국인 시험대상자는 4.9%로 전체 시험대상자 3.9%보다 높게 나타난 반면 한국인을 제외한 아시아인에서의 5.2% 보다는 낮게 나타났다. TEAE로 인한 치료 중단은 전체 시험대상자, 한국인, 비한국인 및 아시아인에서 약 7.3~7.8% 로 큰 차이가 없었다.

N01358 및 N01254에 대해 브리바라세탐 전체 치료군 중 한국인에서, 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸리움 (18명, 22.0%), 어지러움 및 두통 (각각 9 명, 11.0%), 피로 (8 명, 9.8%)였다. 비한국인에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸리움 (110명, 14.8%), 어지러움 (80명, 10.8%), 두통 (71명, 9.5%), 및 피로 (67명, 9.0%)였다. 특히, 어지러움, 두통, 및 설사 빈도는 브리바라세탐으로 치료받은 환자에 비해 위약으로 치료받은 한국인에서 더 높았다.

N01358 및 N01254에 대해 브리바라세탐 전체 치료군 중 한국인에서 가장 빈번하게 보고된 시험약 영구 중단을 야기한 TEAE는 어지럼증(vertigo) (3명, 3.7%) 및 시야흐림 (2명, 2.4%)이었다. 브리바라세탐으로 치료받은 한국인 에서 1명 이상으로 보고된 시험약의 영구 중단을 발생시킨 다른 TEAE는 없었다. 비한국인에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 졸리움 (3명, 1.2%), 경련 (4명, 1.6%), 및 피로 (2명, 0.8%)였다. 비한국인에서 1명 이상으로 보고된 시험약의 영구 중단을 야기한 다른 TEAE는 없었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가 결과 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높지 않다고 판단된다.
  - PK에서 선형성을 보이고, 치료용량 범위에서 용량-반응곡선이 완만하며, 치료용량 범위가 넓다
  - 주된 대사 경로는 아미다제에 의한 대사로서 유전적 다형성 효소인 CYP2C19, CYP2C9가 미치는 영향이 크지 않다.
  - 단백결합율이 20%이하로 낮고 생체이용율이 높으며, 약물상호작용 가능성이 낮다.
  - 전신작용을 나타내며, 부가요법제의 특성상 다른 AED 약물과 병용 투여될 가능성이 높으나 다른 AED 약물과의 병용에 의한 상호작용 가능성이 낮다.
- 한국인이 포함된 다국가 임상시험 2편(N01358, N01254)의 가교자료 검토결과,
  - N01358은 핵심임상시험으로 브리바라세탐 100mg/일, 200mg/일 투여군에서 위약대비 발작 빈도 감소 및 50% 반응자 비율에 대해 한국인과 타민족간 차이가 없었으나 포함된 한국인 수가 총가 27명(위약군 9명(3.5%), BRV 100mg 군 8명(3.2%), BRV 200mg 군 9명(3.6%))으로, 본 시험자료의 결과로 신청 약물의 유효성 및 안전성의 민족간 차이가 없음을 고찰하기에 충분하지 않은 것으로 사료된다.
  - 더 많은 수의 한국인이 포함된(총 391명 중 81명) 비핵심임상시험(N01254)에서는 1차 유효성 평가변수의 우월성을 입증하지 못하였으나, 유효성 입증 실패 사유로서 가변 용량에 따른 위약군에서의 반응 증가 등 민족 외적인 요인으로 설명 할 수 있으며, 유효성 크기 양상에 대해서는 민족간 차이가 없었다.
- 한국인이 포함된 임상시험 2편(N01358, N01254)에서 얻은 PK 자료를 다른 서양인을 대상으로 진행한 임상시험 4건 (N01114, N01193, N01252, 및 N01253)에서 얻은 자료에 추가하여 분석한 집단 약동학 분석 결과, 민족성이 청소율에 대한 유효한 공변량이긴 하나 한국인이 청소율에 미치는 영

향은 임상적으로 유의성이 없었다. 한국인 대 전체 시험대상자간에 부분발작 감소율 및 50% 반응자 비율의 차이가 없었고, 한국인 대 비한국인, 한국인 대 아시아인의 결과도 차이가 없는 것으로 나타났다.

- 한국인에 대한 브리바라세담의 안전성 검토를 위해서는 한국인이 포함된 다국가임상시험 2편의 자료를 모두 포함하여 분석하였으며, 두건의 임상시험 포함된 한국인의 수는 총 114명으로 위약군 32명(8.67%), 브리바라세탐 투여군 82명(9.93%)이며, 전반적으로 전체 시험대상자와 한국인에서 보고된 이상사례 유형 및 발생율에서 한국인과 비-한국인간 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났으므로, 해당 약물의 시험 용량에서 안전성에 대한 차이가 없는 것으로 보인다.
- 브리바라세탐 주요 유효성 시험에 사용된 국가와 한국에서 임상진료를 비교하였을 때, 한국에서 흔하게 처방되는 항전간제에 대해 미국과 유럽의 허가사항이 비슷하고, 임상 진료 및 정부의 보험급여에 ILAE 가이드라인을 적용하고 있으며, 부분발작의 부가요법에 대한 병용약물의 사용 등에 관한 의료 행태가 유사한 것으로 나타났다.
- 기허가 동일 약품군인 레비티라세탐에서 외국의 허가사항과 안전성 자료 비교시 민족적 요인의 차이가 없었음을 확인 할 수 있는 자료를 제출하였으므로, 신청 품목에서도 인종간의 안전성유효성 차이는 적을 것으로 사료된다.
- 종합적으로 검토하였을 때, 제출된 가교자료설명서는 한국인에서의 적용을 타당하게 설명하는 것으로 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 경구투여시 생체이용률은 100%에 가까우며, 혈장단백결합율은 사람에서 약 17.5%이다. 경구투여후 주로 대사에 의해 제거되며, 신장 청소율은 전체 청소율의 5~15%이다. 아미다제에 의한 가수분해가 주 대사경로이며 CYP2C19/2C9가 대사에 관여한다. 투여량의 97.5%이상이 체외로 배설되며, 주로 대사체로서 뇨 및 대변(각각 95, 1% 미만)로서 배설되었다. 신청 용량범위(50~200mg/일)에서 노출은 용량 비례적으로 증가하였고, 선형적인 약물 동태를 나타내었다.
- 내인성 인자에 대한 약동학적 요인의 영향을 평가하기 위한, 소아, 노인, 신장애, 간장애, 일본인에 대한 연구 검토 결과,

- 1개월 이상 16세 미만의 뇌전증 소아를 대상으로 브리바라세탐의 전신노출에 대한 용량 비례성을 확인하였다. **유럽 및 미국에서** 16세 이하의 소아에 대한 유효성 자료가 제출되지 않았음에도 정량적 용량-반응 분석 결과에 근거하여 **성인의 유효성 입증 자료를 4세 이상의 소아에게 외삽**할 수 있도록 결정함에 따라 **적응증이 4세 이상의 소아_및 성인으로 추가**되었다. 향후 해당 품목에 대하여 관련 자료를 제출시에 국내에도 **소아 적응증 추가에 대해 검토가 필요할 것**으로 판단된다.
- 65세 이상 건강한 노인에게 브리바라세탐 연령과 관련된 차이는 주요한 차이는 관찰되지 않았다. 임상시험 프로그램 중 브리바라세탐에 노출된 65세 이상의 시험대상자는 총 150명이었으며, 이중 85세 이상인 시험대상자는 없었으나, 연령과 반응 또는 안전성 프로파일에 차이가 없었으므로, **고령자에 대한 안전성이 입증**된 것으로 판단된다.
- 건강한 일본 남성 시험대상자에서의 연구결과를 건강한 백인 남성의 임상자료와 비교하였을 때 약동학적 차이는 발견되지 않았다.
- 투석을 요하지 않는 중증의 신장애(CLCR < 30mL/min/1.73m$^{2)}$ 환자에서는 전신노출은 21% 증가하였고, 청소율은 건강인에 비해 18% 감소하였다(신장 청소율을 63% 증가). 중증 신장애 환자에서 3가지 대사산물(카르복실산 대사산물, 히드록시 대사산물, 히드록시산 대사산물)에 대한 노출이 약 3~21배 증가 하였으나, 대사산물의 독성 평가 자료에 근거하여 **경증 및 중증도의 신장애 환자에서**

는 **용량 조정이 필요 없을** 것으로 보인다.

- Child-Pugh 분류에 따른 경증~중증의 간장애 환자에서 노출정도가 50~59% 증가하였으므로, 경증 및 중등도와 중증의 모든 **간장애 환자에서** 브리바라세탐 투여시 **용량 감량이 필요**할 것으로 판단된다.

- 외인성 인자의 영향을 평가하기 위하여, 식이, 음주, 병용약물에 의한 상호작용에 대한 연구 검토 결과,

- 고지방 식사는 BRV의 C_{max}를 약 37%까지 감소시키고 t_{max}를 3시간까지 연장시켜 흡수율 감소를 나타냈지만 흡수 정도(AUC)에는 영향을 미치지 않았다. 브리바라세탐이 만성적인 부분발작의 부가요법으로 사용되는 점을 고려하였을 때, C_{max} 및 t_{max}의 변동 정도가 임상적으로 유의한 효과를 초래할 것으로 여겨지지 않으며, 전체 흡수 정도의 차이에 변화가 없으므로, **고지방 식이가 미치는 영향을 고려하지 않을 수 있을** 것으로 판단된다.

- 에탄올에 의해 브리바라세탐의 최고혈중농도가 12% 감소하였고 노출정도는 변화가 없었다. 그러나 브리바라세탐은 에탄올의 만취효과를 증가시켰으므로, **에탄올과의 병용 투여에 대한 주의가 필요**할 것으로 판단된다.

- 경구용 피임제, 겜피브로짙, 미다졸람과 병용시 약물상호작용이 나타나지 않았으며, **리팜피신과의 병용시 BRV의 AUC가 45% 감소**하였다. 발프로에이트, 페니토인, 토피라메이트, 라모트리진과의 병용시 약물상호작용 나타나지 않으나 **카르바마제핀과의 병용시 활성대사체인 카르바마제핀 에폭시드의 농도가 용량 상관적으로 증가**하였다. **레비트라세탐과 병용시 브리브라세탐의 효과가 나타나지 않았다**. 이 약은 부분발작의 부가요법제로서 다른 AED 약물과 병용 투여 가능성 매우 높으므로, **상호작용이 나타나는 약물과 병용투여시 해당 사항에 대해 주의**가 필요할 것으로 판단된다.

- 브리바라세탐의 신경인지 효과는 레비티라세탐 및 위약과 비슷하였고, 심장 재분극에 미치는 영향이 없었다. 광과민성 뇌전증 환자에서 광발작 EEG 반응을 낮추거나, 완전히 억제하는데 효과적이었다.

- 남용가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, **위해성 관리계획에 포함하여 남용가능성에 대한 추가적인 모니터링이 필요**할 것으로 보인다.

- 부분발작의 보조요법에 대한 핵심임상시험(N01252, N01253, N01358) 결과, 미국의 1차 평가변수인 **28일 발작율**과 유럽의 1차 평가변수인 **50% 반응자 비율**의 변화에서 **100mg/일~200mg/일의 용량 범위에서 위약대비 우월성**을 입증하였으며, 50mg/일 용량에 대해서는 두 편의 핵심 임상시험에서 서로 다른 결과가 도출되었으나 **50mg/일을 효과가 나타나는 최소의 용량**으로 보는 것이 타당할 것으로 판단된다.

- 연령(16세 이상), 인종, 성별에 따른 유효성의 차이는 발견되지 않았다.

- 레비티라세탐과 페람파넬과의 결과를 비교했을 때, 브리바라세탐에서 유사한 정도의 효과가 확인되었다.

* 핵심임상시험에서 실시된 용량

Study	1차 평가변수	투여 용량
N01253	12주 치료기간 동안 7일 동안 부분 발작 빈도	PBO, 5mg/day, 20mg/day, 50mg/day
N01252	12주 치료기간 동안 7일 동안 부분 발작 빈도	PBO, 20mg/day, 50mg/day, 100mg/day
N01358	12주 치료기간 동안 28일 동안 부분 발작 빈도	PBO, 100mg/day, 200mg/day

1. 브리바라세탐 (16세 이상 불응성 부분발작 환자에서의 부가요법)

시험	위약	브리바라세탐		
		50mg/day	100mg/day	200mg/day
시험 N01253*				
	n = 96	n = 101		
위약 대비 감소율 (%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
반응률**(%)	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
시험 N01252*				
	n = 100	n = 99	n = 100	
위약 대비 감소율 (%)	NA	9.2 (p=0. 274)	20.5* (p=0.010)	~
반응률**(%)	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0* (p=0.023)	~
시험 N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)
반응률**(%)	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)

* N01252 및 N01253에 대한 일차 유효성 분석이 7일 동안 부분 발작 빈도에 근거하였으나, N01252 및 N01253 시험에서 위약 대비 감소율에 대한 결과는 N01358에 대해 제시된 결과와 비교가 가능하도록 28일 동안 부분 발작 빈도에 근거한다.

** 반응률: 베이스라인 이후 치료기간까지 28일 동안 부분 발작 빈도의 최소 50%의 감소를 달성한 시험대상자의 비율로 정의됨

2. 레비티라세탐 (성인 불응성 부분발작 환자에서의 부가요법, 1차 평가변수; 12주 치료기간 동안 7일 동안 부분 발작 빈도)

시험	위약	레비타라세탐		
		1000mg/day	2000mg/day	3000mg/day
Study 1				
	n = 95	n = 97		n = 97
위약 대비 감소율 (%)	NA	26.1*	~	30.1*
반응률**(%)	7.4	37.1*	~	39.6*
Study 2				
	n = 111	n = 106	n = 105	
위약 대비 감소율 (%)	NA	17.1*	21.4*	~
반응률**(%)	6.3	20.8*	35.2*	~
Study 3				
	n = 104			n = 180
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	~	23.0*
반응률**(%)	14.4	~	~	39.4*

* 통계적으로 유의한 결과를 보임

3. 페람파넬 (12세 이상 불응성 부분발작 환자에서의 부가요법, 1차 평가변수; 12주 치료기간 동안 28일 동안 부분 발작 빈도)

시험	위약	페람파넬		
		4mg/day	8mg/day	12mg/day
E2007-G000-304				
	n = 121		n = 133	n = 133
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	13.53* (p=0.0261)	14.20* (p=0.0158)
반응률**(%)	26.4	~	37.6 (p=0.0760)	36.1 (p=0.0914)
E2007-G000-305				
	n = 136		n = 129	n = 121
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	19.10* (p=0.0008)	13.69* (p=0.0105)
반응률**(%)	14.7	~	33.3* (p=0.0018)	33.9* (p=0.0006)
E2007-G000-306				
	n = 184	n = 172	n = 169	
위약 대비 감소율 (%)	NA	13.71* (p=0.0026)	20.13* (p<0.001)	~
반응률**(%)	17.9	28.5* (p=0.0132)	34.9* (p=0.0003)	~

* 통계적으로 유의한 결과를 보임

- 용법·용량 설정
  - 신청자는 시작용량을 50mg/일~100mg/일로 제안하였으나, 50mg/일과 100mg/일의 용량을 모두 시험한 N01252에서 **50mg/일 용량군에서** 주당 POS 빈도의 PBO 대비 감소율 및 주당 POS 발작 빈도의 50% 반응자 비율 모두 **위약대비 우월성을 입증하지 못하였다.** 반면, 10, 20, 50mg/일의 용량에 대해 실시한 핵심임상시험 **N01253에서는 50mg/일의 용량군에서 유의**한 것으로 나타났다.
  - 3편의 3상 핵심임상시험은 모두 시작용량에 대한 상향적정 없이 수행되었으며, 그럼에도 전반적인 치료약 투여와 관련된 부작용이 낮았고, 초기 7일간에 특별히 증가된 부작용이 없었으므로, **권장 시작용량에 대한 적정을 필요로 하지 않음**이 인정된다.
  - 200mg/일 용량에서의 발작 조절 효과는 일반적으로는 100mg/일의 용량에서 나타난 것과 비슷하였으나, 일부 환자들에서는 200mg/일의 용량에서 저용량에 비해 발작억제 효과가 더 우수하였으며, 특히 레비티라세탐을 투여받은 적이 있는 환자에서는 더 효과적인 것으로 나타났으므로, **환자별 임상반응에 따라 최대 200mg/일의 용량까지 투여하도록 설정하는 것이 인정**된다.
  - 브리바라세탐액의 신청된 용법 중 주스에 희석할 수 있음에 대한 근거 자료가 제출되지 않았으므로, 해당 부분을 시정하는 것이 적절할 것으로 판단된다.
- 중추신경계 관련된 증상이 주로 보고 되었으며, 졸림과 피로는 용량증가에 따라 발생률이 증가하였으나, 다른 보고된 부작용은 용량과의 상관성이 없었다. 보고된 부작용의 발생률과 강도는 최근 시판되고 있는 다른 AED이 비교하여 비슷한 수준이었다. 약물 투여후 주의를 요하는 부작용으로 자살경향, 호중구감소증, 발작악화, 남용가능성이 포함되었으나, 자살경향은 다른 AED에도 공통적으로 나타나는 부작용이며, 다른 AED와 비교하여 더 높은 수준의 주의를 필요로 하지 않았다.
  - 레비티라세탐과 페람파넬의 허가사항에 기재된 이상반응과 신청 약물의 제출된 이상반응 자료를 비교하였을 때, 두 약물에 비해 브리바라세탐에서는 제1형 과민반응이 흔하지 않게 나타나며, 그 이외 특이한 이상반응이나 브리바라세탐에서 더 자주 발생하는 이상반응이 없는 것으로 나타났다.

* 기허가 항경련제와 이상반응 비교

발현부위	빈도	레비티라세탐	페람파넬	브리바라세탐
전신 및 투여부위 상태	매우 흔하게	무력증, 피로		피로
	흔하게		보행장애, 피로	
신경계 장애	매우 흔하게	졸음	어지러움, 졸음	졸음, 어지러움
	흔하게	기억상실, 조화운동불능/운동실조, 경련, 어지러움, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기억 손상	운동실조, 구음장애, 평형장애 과민성	현기증
정신계 장애	흔하게	초조, 우울, 감정적 불안정성/기분의 요동, 적개심/공격성, 불면, 신경과민/과민성, 인격장애, 비정상적 사고	공격성, 분노, 불안, 혼돈상태	우울증, 불안, 과민, 불면증
	흔하지 않게		자살충동 자살시도	공격성, 초조
위장관 장애	흔하게	복통, 설사, 소화불량, 구역, 구토	오심	오심, 구토, 변비
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕부진, 체중 증가, 토피라메이트와 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음	식욕 감소, 식욕 증가, 체중 증가	
귀 및 미로 장애	흔하게	현훈(어지러움)	현훈	
시각장애	흔하게	복시, 흐린 시력	복시, 흐린시야	
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	근육통	등통증	
상해, 중독, 및 시술후 합병증	흔하게	상해	낙상	
감염	흔하게	감염, 비인두염		인플루엔자
호흡기계 장애	흔하게	기침		상기도감염, 기침
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진, 습진, 가려움증		
혈액 및 림프계 장애	흔하게	혈소판감소증		
면역계 이상	흔하지 않게			제1형 과민반응

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 간질 환자에서의 사망률은 일반인에 비해 2~3배가량 높으며, 지금까지 개발된 AED 단독 또는 병용 치료에도 조절되지 않는 발작 환자가 약 30%이므로 새로운 AED에 대한 충족되지 않는 요구가 있다.
- 브리바라세탐 50~200mg/일 범위에서 16세이상의 성인의 부분발작 조절을 위한 부가요법으로서 유효성이 입증되었다. 다른 AED와 비교하여 치료효과와 무발작 발생율은 비슷하나, 안전성과 내약성이 대부분의 AED보다 더 낫게 나타났다. 부작용은 중추신경계와 관련된 증상으로, 대체로 경증에서 중등도이며 아주 드물게 투여 중단을 초래하기도 하였다. 흔한 부작용 중, 졸림과 피로는 용량 상관성이 있었다.
- 효과를 나타내는 용량까지 점차 증량할 필요가 없으므로 보조요법으로서 사용하기 편리하며, 장기

노출 동안 새롭게 제기된 안전성 보고는 없었다. 정제와 경구용 액제의 두가지 제형으로 공급되므로 삼키기 어려운 환자에게도 쉽게 투여할 수 있다.

- 조절되지 않는 발작의 위험성을 고려하였을 때, 부가요법으로서 브리바라세탐의 이익이 이 약이 가지는 제한점과 위해성을 능가한다고 보여진다.

• 약물의 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않으나, 한국인이 포함된 다국가 임상시험 2건에 대한 가교자료설명서를 검토한 결과,

- 전체 시험대상자 760명중 26명의 한국인이 포함된 핵심임상시험(N01358)에서는 100mg/일과 200mg/일 용량 투여군에서 발작 빈도 감소 및 50% 반응자 비율이 통계적으로 유의하게 개선되었음을 입증하였으며, 한국인과 전체대상자 및 비-한국인간 비교시 효과 크기의 유사한 경향을 보였다.
- 더 많은 수의 한국인이 포함된(총 391명 중 81명) 비핵심임상시험(N01254)에서는 1차 유효성 평가변수인 발작 빈도 감소에서 위약대비 우월성을 입증하지 못하였으나, 2차 유효성 평가변수인 50% 반응자 비율에서는 통계적으로 유의함을 나타냈으며, 전체 대상자, 한국인 및 비-한국인간의 비교시에 발작빈도 감소 및 50% 반응자 비율 모두에서 효과 크기 경향은 유사하게 나타났음. 유효성 입증 실패 사유로서 가변 용량에 따른 위약군에서의 반응 증가 등 시험 디자인에 의한 것으로 설명 할 수 있으며, 안전성 분석 결과에서도 한국인과 비한국인 및 전체대상자 간의 유의한 차이는 발견되지 않았다.
- 브리바라세탐은 레비티라세탐 유사체로서, 기허가 동일 계열 약물인 레비티라세탐의 허가사항 및 안전성 자료 비교시 민족적 요인의 차이가 없었으며,
- 브리바라세탐 주요 유효성 시험에 사용된 국가와 한국에서 임상진료를 비교하였을 때, 한국에서 흔하게 처방되는 항전간제에 대해 미국과 유럽의 허가사항이 비슷하고, 임상 진료 및 정부의 보험급여에 ILAE 가이드라인을 적용하고 있으며, 부분발작의 부가요법에 대한 병용약물의 사용 등에 관한 의료 행태가 유사하였으므로,
- 제출된 가교자료설명서는 한국인에서의 적용을 타당하게 설명하는 것으로 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국: BRIVIACT (brivaracetam) tablets, for oral use, CV
BRIVIACT (brivaracetam) oral solution, CV
BRIVIACT (brivaracetam) injection, for intravenous use, CV

- 허가일자 : 2016.2.18.

• 유럽: Briviact 10, 25, 50, 75, 100mg film-coated tablets
Briviact 10 mg/ml oral solution(brivaracetam)

- 허가일자 : 2016.1.14.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사제품 및 복합제의 구성 단일 성분과 비교

구분	유사 품목		신청 품목
제품명	케프라정 250, 500, 1000밀리그램(레비티라세탐)	파이콤파필름코팅정 2, 4, 6, 8, 10, 12밀리그램(페람파넬)	브리비액트액(레비티라세탐)/ 브리비액트정 10, 25, 50, 100밀리그램(레비티라세탐)
업체	한국유씨비제약(주)	한국에자이(주)	한국유씨비제약(주)
주성	레비티라세탐	페람파넬	브리바라세탐

분			
효능효과	**1.단독요법** 처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세이상) **2.부가요법** -기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작의 치료(4세이상) -소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(12세이상) -특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy)환자의 1차성 전신강직-간대 발작의 치료(12세이상) 레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.	성인 및 12세 이상의 청소년 **1. 부분발작** 간질 환자의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법 **2. 일차성 전신 강직-간대발작** 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 일차성 전신 강직-간대발작 치료의 부가요법	**부가요법** 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법(16세 이상)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국유씨비제약(주)	허가일	2019.3.4.
제품명	브리비액트액 브리비액트정10밀리그램 브리비액트정25밀리그램 브리비액트정50밀리그램 브리비액트정100밀리그램 (브리바라세탐)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver.1.1
주성분 및 함량	(액) 100mL 중 주성분 브리바라세탐 별규 1.0그램 (10mg정) 1정(113.40mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 10.0밀리그램 (25mg정) 1정((141.75mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 25.0밀리그램 (50mg정) 1정(280.80mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 50.0밀리그램 (100mg정) 1정(556.20mg) 중 주성분 브리바라세탐 별규 100.0밀리그램		
효능·효과	16세 이상의 뇌전증 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작치료의 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 자살경향성(항경련제약물 계열 라벨)	- 일반적인 PhV(약물감시) 활동 (설문지를 통한 추적조사 실시 외) - 모든 임상시험에 사용된 C-SSRS (6세 미만의 시험대상자에서 우울증의 증상과 징후를 기록함) - 시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
- 공격성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 호중구감소증 - 발작 악화 (항경련제로서) - 남용 가능성 (CNS 작용약물로서)	- 일반적인 의약품 감시 활동(설문지를 통한 추적조사 실시 외) - 시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
- 허가되지 않은 뇌전증 적응증에 대한 허가외 사용 (조산아부터	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	

16세 미만의 소아에 대한 투여 포함)		
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에 대한 투여 관련 자료	- 일반적인 의약품 감시 활동(설문지를 통한 추적조사 실시 및 북미 AED 임신 레지스트리 및 EURAP를 포함한 AED 임상 레지스트리에서 얻은 데이터 모니터링 - EURAP 및 북미 AED 임신 레지스트리 연구에 대한 참가와 지원 * EURAP 및 북미 AED 임신 레지스트리 연구에 대한 계획서에는 소아에 대한 추적조사를 위한 잠재적인 활동이 포함 - 시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
- 신경발달에 관한 자료를 포함하여 소아(즉, 조산아부터 16세 미만의 소아까지)에 대한 투여 관련 자료	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시험계획서 및 허가된 소아연구계획에서 합의된 바에 따라 모든 BRV 소아 연구에서 머리둘레를 측정/신경발달 성숙도는 신체검사 및 입증된 신경발달 척도(Achenbach CBCL, BSID-II or BSID III, BRIEF-P/BRIEF)를 사용하여 연구자에 의해 평가 * N01266(진행 중인 시험), N01268, N01269, N01349, EP0065	
- 기존의 간장애를 가진 환자에 대한 투여 관련 자료	- 일반적인 의약품 감시 활동(설문지를 통한 추적조사 실시 외) - 시판 후 조사	
- 기존에 투석을 요하는 말기 신장애를 가진 환자에 대한 투여 관련 자료 - 고령자에 대한 투여 관련 자료 - 과량투여 후 임상적 결과	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	
- 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	

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