

신약 허가보고서

접수일자	2014.7.3.	접수번호	20140114713, 20140114735, 20140114757, 20140114801, 20140114814, 20140114829																																												
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약																																														
신청인 (회사명)	한국에자이주식회사																																														
제품명	파이콤파필름코팅정 2, 4, 6, 8, 10, 12밀리그램(페람파넬)																																														
주성분명 (원료의약품등록 번호)	페람파넬(수3834-4-ND)																																														
제조/수입 품목	수입 품목																																														
제형/함량	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="width: 5%;">배합 목적</th> <th rowspan="3" style="width: 15%;">원료명</th> <th rowspan="3" style="width: 5%;">규격</th> <th colspan="6">이 약 1정 중(mg)</th> <th rowspan="3" style="width: 5%;">비고</th> </tr> <tr> <th>2mg</th> <th>4mg</th> <th>6mg</th> <th>8mg</th> <th>10mg</th> <th>12mg</th> </tr> <tr> <th>105.1</th> <th>210.2</th> <th>210.2</th> <th>210.3</th> <th>210.4</th> <th>210.5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="width: 5%;">주성분</td> <td style="width: 15%;">페람파넬</td> <td style="width: 5%;">별규</td> <td>2.1</td> <td>4.2</td> <td>6.2</td> <td>8.3</td> <td>10.4</td> <td>12.5</td> <td rowspan="2" style="width: 5%;">3/4수화물</td> </tr> <tr> <td>페람파넬 무수물로서</td> <td></td> <td>2.0</td> <td>4.0</td> <td>6.0</td> <td>8.0</td> <td>10.0</td> <td>12.0</td> </tr> </tbody> </table>							배합 목적	원료명	규격	이 약 1정 중(mg)						비고	2mg	4mg	6mg	8mg	10mg	12mg	105.1	210.2	210.2	210.3	210.4	210.5	주성분	페람파넬	별규	2.1	4.2	6.2	8.3	10.4	12.5	3/4수화물	페람파넬 무수물로서		2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
배합 목적	원료명	규격	이 약 1정 중(mg)								비고																																				
			2mg	4mg	6mg	8mg	10mg					12mg																																			
			105.1	210.2	210.2	210.3	210.4	210.5																																							
주성분	페람파넬	별규	2.1	4.2	6.2	8.3	10.4	12.5	3/4수화물																																						
	페람파넬 무수물로서		2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0																																							
신청 사항	효능효과	이 약은 12세 이상의 간질 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작에 부가요법으로 사용한다.																																													
	용법용량	<p><u>용량</u> <u>성인 및 청소년</u></p> <p>이 약은 유효성과 내약성 간의 균형을 최적화하기 위해 환자 개인의 반응에 따라 용량을 조절해야 한다.</p> <p>페람파넬은 하루에 한 번 취침 전에 경구 복용해야 한다.</p> <p>페람파넬은 4mg/일에서 12mg/일까지의 용량에서 부분발작에 대해 효과적인 치료법으로 나타났다.</p> <p>이 약의 치료는 2mg/일 용량에서 시작해야 한다. 치료 용량은 임상적인 반응과 내약성을 근거로 2mg/일씩 증량하여 유지 용량인 4mg/일에서 8mg/일까지 늘릴 수 있다. 8mg/일 용량에서 나타나는 환자 개인의 임상적인 반응 및 내약성에 따라, 치료 용량을 2mg/일씩 증량하여 12mg/일까지 늘릴 수 있다. 페람파넬의 반감기를 감소시키지 않는 약제를 병용 투여받고 있는 환자의 경우, 최대 2주 간격으로 용량을 조절해야 한다. 페람파넬의 반감기를 감소시키는 약제를 병용 투여받고 있</p>																																													

는 환자의 경우, 최대 1주 간격으로 용량을 조절해야 한다.

이 약의 투여를 중단할 경우, 용량을 서서히 줄여야 한다.

1회 복용하지 못한 경우: 폐랍과넬의 반감기가 길기 때문에, 기다렸다가 다음 예정된 시기에 복용한다.

만약 1회보다 많이, 즉 연속된 기간으로 반감기의 5배 미만 (폐랍과넬의 대사를 유도하는 항전간제를 복용하지 않는 환자의 경우 3주, 복용하는 환자의 경우 1주) 동안 복용하지 못한 경우, 최종 용량에서 치료를 재시작하는 것을 고려해야 한다.

만약 연속된 기간으로 반감기의 5배 이상 동안 복용을 중단한 경우, 위에서 언급한 초기 권고 용량을 따르도록 하는 것이 좋다.

65세 이상 노인

간질에 대한 이 약의 임상시험에 65세 이상의 피험자들이 청년 피험자들과 다르게 반응하는지의 여부를 판단할 수 있을 정도로 충분한 수만큼 포함되지 않았다. 폐랍과넬을 투여받은 905명의 노인 피험자들(간질이 아닌 적응증에 대한 이중맹검 임상시험에 참여)의 안전성 정보를 분석한 결과 안전성 프로파일에 연령과 관련한 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 폐랍과넬에 노출되었을 때 연령과 관련한 차이가 없음과 더불어, 분석 결과 노인에 대한 용량 조절도 필요하지 않은 것으로 나타났다. 여러 종류의 약을 투여받고 있는 환자들에서 가능성이 있는 약물 상호작용을 고려하였을 때 폐랍과넬은 노인에게 신중하게 투여되어야 한다.

신장장애 환자

경증의 신장장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도 또는 중증의 신장장애 환자 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에게는 이 약의 사용을 권고하지 않는다.

간장애 환자

경증 및 중등도의 간장애 환자의 경우 임상적 반응 및 내약성에 근거하여 용량 증가가 이루어져야 한다. 경증 또는 중등도 간장애 환자는 2mg에서 투여를 시작할 수 있으며, 내약성 및 효과에 근거하여 2mg씩

		<p>증량하되 그 간격은 최소 2주를 지켜야 한다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에게 8mg을 초과하는 페람파넬을 투여하면 안 된다. 중증의 간장애 환자에게는 이 약의 사용을 권고하지 않는다.</p> <p><u>소아</u> 12세 미만의 어린이에 있어 페람파넬의 안전성 및 유효성은 아직 밝혀지지 않았으며, 관련 자료는 없다.</p> <p><u>투여방법</u> 이 약은 취침 전에 경구로 한번 복용해야 한다. 음식과는 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 물 한 컵과 함께 전부 삼켜야 한다. 씹거나 분쇄, 분할하면 안 된다. 정제에는 분할선이 없으므로 정확하게 분할할 수 없다. 환자는 반드시 전체 용량을 복용할 수 있도록 정제를 씹거나 분쇄하지 않고 전부 삼켜야 한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.7.10.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국(12.10.22.), 유럽(12.07.23.), 캐나다(13.04.04.) 등	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 김영주, 최영주, 이선희
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 서진주, 우선욱, 김상봉

* 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

12세 이상의 간질 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 치료의 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 음식과 관계없이 1일 1회 취침 전에 복용하며, 씹거나, 부수거나, 분할하지 않고 충분한 물과 함께 통째로 삼킨다.

성인 및 12세 이상의 소아

이 약의 치료는 1일 2mg 투여에서 시작한다. 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유지용량인 1일 4mg에서 8mg까지 증량하며, 필요시 최대 1일 12mg까지 증량할 수 있다.

투여용량은 최소 2주 간격으로 1일 2mg씩 조절한다. 페람파넬의 반감기를 감소시키는 약물(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀 등)을 병용 투여받고 있는 환자의 경우에는 최소 1주 간격으로 1일 2mg씩 용량을 조절한다('6. 상호작용'항 참조).

이 약의 투여를 중단할 때에는 용량을 서서히 감소시킨다('5. 일반적 주의'항 참조).

치료기간 중 이 약을 복용하지 못한 경우에는 그 기간에 따라 다음과 같이 복용한다.

- 1회 복용하지 못한 경우 : 페람파넬의 긴 반감기를 고려하여, 추가 복용하지 않고 다음의 예정된 투여 시기에 복용한다.
- 2회 이상 연속하여 복용하지 못하였지만 그 기간이 반감기의 5배 미만인 경우: 최종 투여 용량에서 치료를 재시작하는 것을 고려한다.
- 연속하여 반감기의 5배 이상의 기간 동안 복용하지 못한 경우: 초기 투여용량에서 용량을 재적정한다.

반감기의 5배에 해당하는 기간은 페람파넬의 대사를 유도하는 항간질약을 복용하지 않는 경우 3주, 이러한 약물을 복용하는 경우 1주에 해당한다.

신장애 환자

경증의 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증의 신장애 환자 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

간장애 환자

경증 및 중등증 간장애 환자의 경우 반감기가 길어지고 노출이 증가하므로 용량 조절이 필요하다. 초회 투여 용량은 1일 2mg으로 하고, 최소 2주 간격으로 1일 2mg씩 증량한다. 최대 권장 용량은 경증 간장애 환자의 경우 1일 6mg, 중등증 간장애 환자의 경우 1일 4mg으로 하며, 다른 환자와 마찬가지로 환자의 임상반응과 내약성에 따라 용량을 조절한다.

중증의 간장애 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약으로 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다(‘5. 일반적 주의’항 참조).

2) 정신계 및 행동 장애

공격성, 적대감, 과민성, 분노, 살해충동과 위협을 포함한 정신계 및 행동 장애가 보고되었으며, 이러한 반응은 정신과 병력, 공격성 행동 이력이나 적대감 및 공격성과 관계된 약물의 병용투여와 무관하게 발생하였다. 이 약을 복용하는 동안 및 복용을 중단한 후 환자에서 이러한 반응이나 기분, 행동, 인격 변화가 관찰되는 경우에는 즉시 의사와 상의하도록 보호자나 간병인을 교육하여야 한다(‘5. 일반적 주의’항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 페람파넬 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance),

Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고령자에게 투여시 낙상의 위험성이 증가하므로 주의한다.
- 2) 약물남용력이 있는 환자의 경우에는 이 약 사용에 주의하며, 이 약의 남용 징후에 대하여 환자를 모니터링한다.
- 3) CYP3A를 유도하거나 억제하는 약물의 병용 투여를 시작하거나 중단하는 경우, 환자의 내약성과 임상반응을 면밀히 모니터링한다. 특히, CYP3A를 유도하는 항간질약(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀 등)의 병용 투여시 주의한다('6. 상호작용'항 참조).

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

부분발작 환자를 대상으로 실시한 모든 통제되거나 통제되지 않은 임상시험에서 1,639명의 피험자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 1,174명은 6개월 동안, 703명은 12개월 이상 이 약을 투여 받았다.

투여중단의 원인이 된 이상반응: 통제된 3상 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 위약 및 이 약 1일 4mg, 8mg 12mg 투여군에서 각각 1.4%, 1.7%, 4.2%, 13.7%로 나타났다. 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응(전체 폐렴과넬 투여군의 1% 이상에서 발생하고 위약군보다 더 많이 나타난 경우)은 어지러움과 졸음이었다.

2) 이상반응 일람표

아래 표에는 이 약의 모든 임상시험 안전성 데이터베이스를 바탕으로 확인된 이상반응들을 신체 기관 분류 및 빈도에 따라 기술하였다. 간질 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 3상 임상시험에서 2% 이상인 이상반응 중, 위약의 발생율, 이상반응의 중증도 및 중대성, 해당 이상반응으로 인한 중단율, 약물 노출과의 관계, 약리작용과의 관련성 등을 고려하였다. 발생율이 2% 미만인 이상반응이라 하더라도 이러한 고려사항에 해당하는 이상반응은 추가로 기술하였다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 표현하였다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$).

이 평가에 1일 2mg 투여군은 포함되지 않았는데, 이는 1일 2mg이 유효 용량이 아니며 이 용량군에서 나타난 치료관련 이상반응 발생율이 위약군과 유사하거나 더

낮았기 때문이다.

각 빈도 범주에서는 중대성이 감소하는 순으로 이상반응들을 나열하였다.

신체 기관 분류	매우 흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애		식욕 감소 식욕 증가
정신계 장애		공격성 분노 불안 혼돈상태
신경계 장애	어지러움 졸음	운동실조 구음장애 평형장애 과민성
눈 장애		복시 흐린시야
귀 및 미로 장애		현훈
위장관 장애		오심
근 골격 및 결합조직 장애		등통증
전신 장애		보행장애 피로
검사		체중 증가
부상, 중독 및 시술 후 합병증		낙상

3) 143명의 청소년에 대한 임상시험 데이터베이스를 바탕으로 판단할 때 청소년에서의 이상반응의 종류, 중증도 및 빈도는 성인과 같은 것으로 예상된다.

5. 일반적 주의

1) 자살충동

여러 적응증으로 인해 항간질약을 투여받는 환자들에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었다. 항간질약의 무작위배정, 위약대조 임상시험에 대한 메타 분석 결과, 자살충동 및 자살행동의 위험성이 약간 증가하였다. 이 위험성에 대한 메커니즘은 아직 알려지지 않았으며, 관련 자료들에서 이 약의 위험성 증가에 대한 가능성을 배제할 수 없다.

따라서 환자들의 자살충동 및 자살행동의 증상을 모니터링하고, 증상에 따라 적절한

치료를 고려하여야 한다. 자살충동, 자살행동의 증상이 나타나는 경우 의사와 상의하도록 환자 및 간병인을 교육하여야 한다.

2) 공격성

이 약을 투여받은 환자들에서 공격적이고 적대적인 행동이 보고되었다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 경우, 투여용량이 증가함에 따라 공격성, 분노, 과민성이 더 빈번하게 보고되었다. 보고된 사례들의 대부분은 경증 또는 중등증이었으며, 자연스럽게 또는 용량 조절을 통하여 회복되었다. 그러나 일부 환자(폐탐파넬 임상시험에서 1% 미만)에서 타인을 해하려는 생각, 신체적 폭력 또는 위협적인 행위가 보고되었다. 이러한 증상들이 발생할 경우 이 약의 용량을 감량하고, 증상이 심각할 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다. 환자와 보호자는 기분이나 행동 양상에서 현저한 변화가 감지될 경우 즉시 의사와 상의하도록 교육받아야 한다.

3) 다른 약물과의 병용

(1) 경구피임제

1일 12mg 투여시 이 약은 프로게스테론을 함유한 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로, 비호르몬성 피임법을 추가하는 것이 권장된다('6. 상호작용'항 참조).

(2) CYP3A를 유도하는 항간질약

CYP3A를 유도하는 항간질약(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀)을 병용하는 환자들의 경우 그렇지 않은 항간질약을 병용하는 환자에 비하여 반응률이 낮을 수 있으므로, 효소를 유도하는 항간질약과 그렇지 않은 항간질약을 전환하는 경우 환자의 반응을 면밀히 모니터링하여 개인의 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 조절한다('6. 상호작용'항 참조).

(3) 기타 cytochrome P450 유도제 또는 억제제

Cytochrome P450 유도제 또는 억제제를 부가하거나 중단하는 경우, 폐탐파넬의 혈중 농도가 감소하거나 증가할 수 있으므로 환자들의 내약성과 임상적 반응을 면밀히 모니터링 하여 용량을 조절한다('6. 상호작용'항 참조)

4) 치료 종료

이 약은 반동성 발작 가능성을 최소화하기 위하여 서서히 중단하는 것이 바람직하다. 그러나 반감기가 길고 이로 인하여 혈중 농도가 느리게 감소하므로, 이상반응 등 반드시 필요한 경우에는 이 약을 감량 없이 중단할 수 있다.

5) 신경계 장애

이 약은 어지러움이나 졸음을 유발할 수 있으므로, 운전이나 기계 조작 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 약이 운전, 복잡한 기계 조작, 또는 기타 위험할 수 있는 활동에 영향을 미치는지 확인되기 전까지 이러한 활동을 피하는 것이 권장된다.

6. 상호작용

이 약은 cytochrome P450 또는 UGT 효소의 강력한 유도제 또는 억제제로 간주되지 않는다. 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

1) 경구피임제

건강한 여성에게 이 약을 1일 12mg, 21일간 반복투여한 후 복합 경구피임제(에티닐에스트라디올 0.03mg, 레보노르게스트렐 0.15mg)를 투여하였을 때, 레보노르게스트렐의 Cmax 및 AUC 수치가 각각 40%만큼 감소되었다. 에티닐에스트라디올의 AUC는 이 약 12mg의 영향을 받지 않은 반면, Cmax는 18%만큼 감소하였다. 따라서 이 약 12mg/일 용량을 필요로 하는 여성들에 있어 프로게스테론을 함유한 경구피임제의 유효성이 감소될 가능성을 모니터링하여야 하며, 신뢰할 만한 다른 피임법(자궁내 피임기구(IUD), 콘돔)을 추가적으로 사용하여야 한다.

이 약 4mg 및 8mg 투여시에는 경구피임제의 노출도에 영향을 미치지 않았고, 경구피임제가 이 약의 노출에 미치는 영향도 없었다.

2) 다른 항간질약

3건의 3상 임상시험을 통합한 집단약동학 시험에서 이 약(1일 최대 12mg)과 다른 항간질약 사이의 잠재적인 상호작용을 평가하였다. 이러한 상호작용이 약물의 평균 정상 상태 농도에 미치는 효과를 아래 표에 요약하였다. 이 약의 투여용량은 다른 항간질약과의 병용투여와 관계없이 임상효과와 내약성에 따라 조절한다.

병용한 항간질약	병용한 항간질약이 이 약의 농도에 미치는 영향	이 약이 병용한 항간질약의 농도에 미치는 영향
카르바마제핀	3배 감소	10% 미만의 감소
클로바잠	영향 없음	10% 미만의 감소
클로나제팜	영향 없음	영향 없음
라모트리진	영향 없음	10% 미만의 감소
레비티라세탐	영향 없음	영향 없음
옥스카르바제핀	2배 감소	35% 증가 ¹⁾
페노바르비탈	영향 없음	영향 없음
페니토인	2배 감소	영향 없음
토피라메이트	20% 감소	영향 없음
발프로산	영향 없음	10% 미만의 감소
조니사미드	영향 없음	영향 없음

¹⁾ 활성 대사체인 모노히드록시카르바제핀은 평가하지 않았다.

(1) 효소 유도제로 알려진 일부 항간질약들(카르바마제핀, 페니토인, 옥스카르바제핀)은 폐람파넬의 청소율을 증가시켰으며, 그 결과 폐람파넬의 혈중 농도를 감

소시켰다.

- (2) 강력한 효소 유도제로 알려진 카르바마제핀의 경우, 건강한 성인을 대상으로 한 상호작용 연구에서 이 약과 병용투여시 이 약의 노출도(AUC)를 67% 감소시켰다.
- (3) 위약대조 임상시험에서 이 약을 1일 최대 12mg까지 투여받은 부분발작 환자들에 대하여 집단약동학 분석을 실시하였을 때에도 비슷한 결과가 나타났다. 대사 효소의 유도제로 알려진 카르바마제핀, 페니토인 및 옥스카르바제핀과 병용 투여하였을 때 이 약의 청소율(total clearance)은 각각 3배, 2배 및 2배 증가하였다. 치료시 상기의 약물을 새롭게 병용하거나 병용 투여를 중단할 때에는 이러한 영향을 고려하여야 한다.
- (4) 위약대조 임상시험에서 이 약을 1일 최대 12mg까지 투여받은 부분발작 환자들에 대해 집단약동학 분석을 실시했을 때, 이 약은 평가된 가장 높은 용량(1일 12mg)에서 클로나제팜, 레비티라세탐, 페노바르비탈, 페니토인, 토피라메이트, 조니사미드, 카르바마제핀, 클로바잠, 라모트리진 및 발프로산의 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- (5) 간질환자에서의 집단 약동학 분석에서 페람파넬은 옥스카르바제핀의 청소율을 26% 감소시켰다. 옥스카르바제핀은 세포질 환원효소에 의해 활성 대사체인 모노히드록시카르바제핀으로 빠르게 대사되는데, 페람파넬이 모노히드록시카르바제핀의 농도에 미치는 영향은 확인되지 않았다.
- (6) 다른 항간질약을 고정 용량으로 투여받고 있는 환자에게 페람파넬을 추가로 투여하였을 때, CYP3A를 유도하는 항간질약(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀)을 병용하는 환자들의 경우 유도하지 않는 항간질약을 병용한 환자들보다 반응률이 더 낮았다. 페람파넬 4mg, 8mg, 12mg 군에서의 50% 반응률은 CYP3A를 유도하는 항간질약을 병용했을 때에는 각각 23.0%, 31.5% 및 30.0%, CYP3A를 유도하지 않는 항간질약을 병용하였을 때에는 33.3%, 46.5% 및 50.0%였다.

3) 이 약이 CYP3A 기질에 미치는 영향

건강한 성인에게 이 약을 1일 1회 6mg씩 20일간 반복투여한 후 미다졸람을 투여하였을 때, 미다졸람의 노출도(AUC)가 13% 감소되었다. 이 약의 고용량 투여시 미다졸람 또는 더 민감한 CYP3A 기질의 노출이 더 많이 감소할 수 있는 가능성을 배제할 수 없다.

4) cytochrome P450 유도제가 이 약에 미치는 영향

리팜피신, 성요한풀(St. John's wort)과 같은 강력한 cytochrome P450 유도제는 이 약의 농도를 감소시킬 수 있으므로 유의한다.

5) cytochrome P450 억제제가 이 약에 미치는 영향

건강한 성인에게 CYP3A4 억제제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg씩 10일간 반복투여한 후 이 약 1mg을 투여하였을 때, 이 약의 노출도(AUC)는 20% 증가하였고, 반감기가 58.4시간에서 67.8시간으로 15% 연장되었다.

케토코나졸보다 반감기가 긴 CYP3A 억제제와 병용투여되거나, 억제제가 더 긴 치료기간 동안 투여되었을 경우에는 이 약에 미치는 영향이 증가할 가능성을 배제할 수 없다. 다른 cytochrome P450 아형의 강한 억제제들 또한 이 약의 농도를 증가시킬 가능성이 있다.

6) 레보도파

건강한 성인에게 이 약을 1일 1회 4mg씩 19일간 반복투여한 후 레보도파를 투여하였을 때, 이 약이 레보도파의 AUC 및 Cmax에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7) 알코올

건강한 성인을 대상으로 하는 약력학적 상호작용시험에서 이 약이 운전 능력과 같은 각성 및 주의가 필요한 작업에 미치는 영향이 알코올 자체의 영향에 부가적 또는 상가적으로 나타났다.

이 약을 1일 12mg씩 반복 투여하였을 때 분노, 혼돈, 우울증의 정도가 증가되었고 (Profile of Mood State 5-point rating scale을 사용하여 평가), 이러한 영향은 이 약을 다른 중추신경계 억제제와 병용했을 경우에도 나타날 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임여성

피임하지 않는 가임여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 임부

임신 중 이 약을 복용하는 것은 권장되지 않는다. 비임상시험에서 최기형성은 나타나지 않았으나 랫트의 모체 독성 용량에서 배아독성이 관찰되었으며, 임부에게 이 약을 투여한 사례는 제한적이다.

3) 수유부

수유 중인 랫트에 대한 연구에서 이 약 및/또는 그 대사체가 유즙으로 분비되었다. 이 약이 사람에서도 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으나, 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다.

따라서, 수유가 신생아 및 영아에게 주는 유익성과 이 약 치료가 수유부에게 주는 유익성을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.

4) 생식능력

이 약이 사람의 생식능력에 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았다.

랫트에 대한 생식능력 연구에서 암컷의 경우 고용량(30mg/kg)에서 발정주기가 연장되거나 불규칙함이 관찰되었다. 그러나 이러한 변화는 생식능력과 초기 배아발생

에 영향을 미치지 않았다. 수컷의 생식능력에는 영향을 미치지 않았다.

8. 고령자 및 소아에 대한 투여

1) 고령자

간질에 대한 이 약의 임상시험에서 65세 이상의 시험대상자가 충분히 포함되지 않아, 고령자에서의 반응이 성인과 유사한지 여부를 판단할 수 없다.

간질이 아닌 다른 적응증에 대한 이중눈가림 임상시험에서 이 약을 투여받은 65세 이상의 시험대상자 905명에 대한 안전성 정보를 분석한 결과, 이 약의 안전성 프로파일에는 연령으로 인한 영향이 없는 것으로 나타났다.

고령자의 경우 여러 종류의 약을 투여받을 가능성이 높으므로, 약물 상호작용을 고려하여 신중하게 투여한다.

2) 소아

12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약의 과량투여에 대한 임상 경험은 제한되어 있다. 의도적 과량 투여로 264mg까지 복용한 사례에서, 환자는 정신 상태 변화, 초조, 공격적 행동을 경험하였으나 후유증 없이 회복되었다.

2) 과량투여시 처치

이 약의 과량투여시 사용할 수 있는 특정한 해독제는 없다. 과량투여시의 치료는 활력 징후 모니터링과 임상 경과 관찰을 포함한 일반적인 지지요법이 권장된다. 신장 청소율이 낮으므로 강제이뇨, 투석 또는 혈액관류와 같은 특정 중재적 시술은 유용하지 않을 것으로 보인다.

이 약의 긴 반감기를 고려할 때, 과량투여로 인한 증상은 장기간 유지될 수 있다.

10. 적응상의 주의

이 약은 분할선이 없어 정확하게 분할할 수 없으므로, 환자는 반드시 전체 용량을 복용할 수 있도록 정제를 씹거나 분쇄하지 않고 통째로 삼켜야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.

2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않아야 한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 기타

- 1) **남용 가능성:** 약물 남용 이력이 있는 성인에게 이 약 8, 24, 36mg 대비 알프라졸람(1.5, 3mg) 및 케타민(100mg 경구투여)과 남용가능성을 비교하는 임상시험이 수행되었다(이 약의 치료용량범위: 4~12mg). 이 약 24 및 36mg 투여시 '이상행복감'이 케타민 100mg 및 알프라졸람 3mg과 유사하게 보고되었다. '감정고조'는 알프라졸람에 비하여 유의적으로 높고 케타민과는 유사하였다. 케타민 100mg에 비하여 이 약은 모든 용량에서 약물 선호도(drug liking)나 재복용 의사는 유의적으로 낮았고, 24 및 36mg에서 음성반응(bad drug effect)은 높았다. '진정'은 이 약 24 및 36mg 투여시 알프라졸람 3mg과 유사하고 케타민 100mg보다 높게 나타났다.
- 2) **의존성:** 이 약이 금단 증상을 일으킬 가능성은 충분히 평가되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

[저장방법]	기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[사용(유효)기간]	제조일로부터 60개월(2, 4mg), 36개월(6, 8, 10, 12mg)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 폐람파넬

- * 주성분 제조원: Kashima Plant of Eisai Co., Ltd., 22 Sunayama, Kamisu-shi, Ibaraki-ken, Japan
- DMF 등록번호: 수3834-4-ND

1.4 허가조건

- 신약 허가조건 부여(재심사 6년), 재심사 기간 동안 의존성 등에 대해 모니터링이 필요한 바 특별조사를 추가 실시하고, 전문가 교육 등을 통해 위해성 관리 실시 의무화

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임
 - 재심사기간 : 2015.07.10.~2021.07.09.
 - 재심사신청기간: 2021.07.10.~2021.10.09.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.))을 준수할 것

3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 마약류 지정 여부 관련 중앙약사심의위원회 회의 개최

- 간질치료제로서 오남용 가능성이 높지 않으므로 향정신성의약품으로 지정하지는 않으나, 의존성 등에 대해서 모니터링 필요
 - 위해성관리계획에 따라 의존성 등에 대해 중점 모니터링 후, 국내 모니터링 결과에 따라 필요시 마약류 지정 재검토

1.6 사전검토

- 임상시험계획에 관한 자료(관련: 허가심사조정과-1219호, 2013.02.15.)

<질의사항>

- 제출한 자료를 통해, 약동학 시험만으로 가교시험의 갈음 가능 여부
- 만약 가능할 경우 제안한 가교시험으로서 약동학 시험 디자인에 대한 적합성 여부

4. 독성에 관한 자료

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

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 페람파넬은 AMPA 글루타메이트 수용체 차단제로서 글루탐산의 방출을 차단하여 발작을 억제하는 약물이다. 전신성 긴장성-간대성 발작의 마우스 모델 및 부분 발작의 동물 모델을 이용한 효력시험이 수행되었다.
- 경구투여시 생체이용률은 100%에 가까우며, 혈장 단백 결합율은 사람에서 약 95%이다. 수산화 및 글루쿠로나이드화가 주 대사경로이며 CYP3A4/5가 페람파넬의 대사에 관여한다. 경구투여된 페람파넬은 주로 대사체로서 변 및 노(각각 47.8, 22.3%)로서 배설되었다. 페람파넬 경구투여시 소량이지만 대사 및 유즙으로 이행되었다.
- 약동학적 파라미터는 0.25~12mg 범위에서 용량 비례적으로 증가하였고, 반복투여시 축적계수는 4.9~8.3범위에 있었다. 고지방식이시 AUC는 유사하였으나 Cmax가 약 40% 감소하고, Tmax가 약 2hr 지연되었다.
- 내인성 인자
 - 성별, 체중에 따른 영향은 없었다.
 - 연령에 따른 영향도 관찰되지 않았으나, 65세 이상의 시험대상자가 소수에 불과하여 본 분석 결과를 바탕으로 연령에 따른 영향에 대하여 결론을 내리기는 어렵다.
 - 경증 및 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A, B)와 건강한 성인과의 노출도 비교가 실시되었으며, 간장애 환자에서는 페람파넬의 비결합 분율과 반감기가 증가하였다. 경증 및 중등증 간장애 환자에서 건강한 성인에 비하여 AUC가 각각 1.8 및 3.3배 증가하였으므로 용량 조절이 필요하다. 노출도를 바탕으로 용량을 고려하였을 때에는 최고 용량을 정상인 12mg에서 경증 간장애 환자 6mg, 중등증 간장애 환자 4mg으로 감량하는 것이 타당하므로 시정조치하였다.
 - 신장애 환자의 경우 별도의 약동학시험 실시되지는 않았으나, 약물의 특성(치료계수가 좁지 않고, 주로 간대사를 받으며, 신배설율이 낮음)과 임상시험에 참여한 신장애 환자의 결과를 바탕으로 경증 신장애 환자의 경우에 용량조절이 필요하지는 않다고 판단하였다.
- 약물상호작용
 - 페람파넬의 전신노출(AUC)은 카르바마제핀(CYP3A4 유도제)의 병용투여로 인하여 67% 감소하였고, 페람파넬 반복투여로 인하여 경구피임제 중 레보노르게스트롤의 전신노출이 약 40% 감소하였다.
 - 페람파넬은 CYP3A에 의해 대사되므로, 특히 항간질약 중 CYP3A 유도제로 알려진 약물과 병용투여시 페람파넬의 노출이 감소할 수 있다는 점을 유의하여야 한다.
 - 페람파넬과 에탄올을 병용투여하였을 때, 정신 운동 기능의 손상은 상가작용을 나타냈다.
- 페람파넬은 심장 재분극에 영향을 미치지 않았으며, 광과민성에 대한 영향도 관찰되지 않았다.
- 남용 가능성 및 의존성
 - 비임상시험(자가투여시험 및 약물구분시험)에서 의존성이 관찰되었고
 - 약물 남용 이력이 있는 건강한 성인을 대상으로 남용가능성을 평가하였을 때, 약물선호도, 양성반응, 음성반응에서 위약과 구분되는 유의적 차이를 나타내었다. 약물선호도 평가에서는 모든 용량의 페람파넬이(8, 24, 36mg) 1차 활성대조약인 알프라졸람 1.5mg과 구분되지 않았다(2차 활성대조약인 케타민 100mg과는 구분되었다).
 - 중앙약사심의위원회 회의(2015.6.12)에서 간질 치료제는 의사의 관리하에 사용되므로 치료용량 범위를 넘어선 오남용의 문제보다는 치료기회를 제공하는 것이 더 중요하다고 판단하여 항정신성의

약품으로 지정하지는 않았다.

- 본 회의에서 의존성 등에 대해 중점적으로 모니터링하고 이후 그 결과에 따라 마약류 지정 여부를 재검토하도록 하였으나 구체적인 방법론은 제시되지 않았으므로, 위해성관리계획을 도입하도록 하며 위해관리프로그램 계획서 제출시 의존성에 대한 모니터링 방법에 대한 논의가 필요하다.
- 제출한 임상시험자료로서 신청한 효능효과, 용법용량에 대한 안전성·유효성을 입증하였다.
 - 3편의 핵심 임상시험에서 28일 발작률 감소에 대하여 위약대비 우월성을 보였고, 8편의 기타 임상시험에서 내약성, 투여용량, 장기 안전성을 검토하였다. 총 11편의 안전성유효성 임상시험에서 1~12mg의 페람파넬이 투여되었고, 이 중 투여용량 4~12mg에서 위약대비 우월성이 입증되었다.
 - 용법용량
 - 8mg 투여군과 12mg 투여군간의 임상적 치료효과는 유사하였으며 용량이 증가됨에 따라 이상반응이 증가하므로, 4~8mg을 유지용량으로 하되 환자의 임상적 반응에 따라 최대 12mg까지 투여하도록 설정하였다.
 - 또한 안전성유효성 임상시험에서 초회용량을 2mg으로하여 1주(치료적 확증 임상시험) 또는 2주(치료적 탐색 임상시험) 간격으로 2mg씩 증량하였으며 페람파넬의 혈중농도(투여용량)와 임상적 반응과의 상관관계가 입증되었으므로, 페람파넬의 노출을 고려하여 반감기에 영향을 주는 약물(CYP 효소 유도제로 알려진 AED; 페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀 등)의 유무에 따라 증량 간격을 1주 또는 2주로 설정하였다.
 - 페람파넬의 긴 반감기(70~110시간)를 감안하여 임상시험에서는 용량 감량기를 갖지 않았으나 발작 빈도 증가의 가능성을 최소화하기 위해 서서히 약물을 중단하도록 하였다.
 - 페람파넬의 진정 및 정신운동수행에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 오후에 투여하도록 설정하였다.
 - 안전성 평가
 - 3편의 치료적 확증 임상시험에서 총 1,480명이 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받았으며, 이 중 1,264명(85.4%)이 시험을 완료하였다.
 - 10%이상으로 나타난 이상반응은 어지러움, 졸음, 두통, 피로, 과민성, 낙상으로 2mg 투여군에서의 발생율은 위약군과 유사하였으며, 두통을 제외하고 용량에 따라 증가하는 양상을 나타냈다.
 - 분노 및 공격성을 포함한 과민성과 자살 경향이 나타날 수 있음에 주의해야 하고, 남용가능성에 대한 지속적 모니터링이 필요하다.
- 임상시험용 제제(2mg)와 다른 함량의 제제(4, 6, 12mg)간 동등성을 생물학적동등성시험을 통하여 입증하고 나머지 함량의 제제(8, 10mg)에 대해서는 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험을 갈음하였다.
- 동 약물은 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않아, 가교자료로서 용량-반응 관계를 입증하고 국내 약동학시험 결과를 제출하였다. 약동학 시험 결과 한국인에서도 노출도가 용량비례적으로 증가하였고 노출도는 코카시안과 유사하였다.

[약어 및 정의]

- AED Antiepileptic drug

- AMPA Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
- ARCI Addiction Research Center Inventory
- BCRP Breast Cancer Resistance Protein
- BDZ Benzodiazepines
- CYP Cytochrome P450
- EEG Electroencephalogram
- GABA γ -aminobutyric acid
- hERG human Ether-a-go-go related gene
- MES Maximal Electroshock
- MTD Maximum Tolerated Dose
- NMDA N-methyl-D-aspartate
- NOAEL No Observable Adverse Effect Level
- OAT Organic Anion Transporter
- OATP Organic Anion Transporting Polypeptides
- OCT Organic Cation Transporter
- PSUR Periodic Safety Update Report
- PTF Peak-trough fluctuation
- UGT uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 항전간제(113)
- 약리작용 기전 : AMPA 수용체 길항제

1.2. 기원 및 개발경위

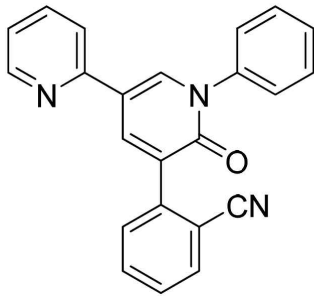
- 페람파넬은 선택적 AMPA 수용체 길항제로 12세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법으로서 유럽에서 2012.7.23. 최초 승인되었고, 이후 미국(2012.10.22.), 캐나다(2013.4.4), 호주(2014.5.16) 등에서 승인되었다. 미국에서는 2015.6.19. 12세 이상의 일차성 전신강직간대발작 치료의 부가요법에 대한 효능효과가 추가되었다.
- 현재 일본 허가를 위하여 아시아인을 대상으로 하는 치료적 확증 임상시험이 진행 중에 있다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Perampanel
- 화학명: 2-(2-Oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile hydrate (4:3)
- 분자식: $C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$: 362.90



• 3/4H₂O

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	<input checked="" type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)		
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 원개발사의 안정성 자료 제출

	시험명	온도 (°C)	습도 (%RH)	배치No	보존형태	보존기간	비고
2	장기	30	65	P57004ZZ	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60개월	설정 기준에

	가속	40	75	P58003ZZ P58004ZZ	병포장	0, 1, 3, 6개월	적합함 가속시험에 유의적 변화 없음
4	장기	30	65	P5X004ZZ P5X005ZZ		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60개월	
	가속	40	75	P5X003ZZ		0, 1, 3, 6개월	
6	장기	30	65	P01011ZZ P01012ZZ		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월	
	가속	40	75	P01013ZZ		0, 3, 6개월	
8	장기	30	65	P03003ZZ		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월	
	가속	40	75			0, 3, 6개월	
10	장기	30	65	P03004ZZ		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월	
	가속	40	75			0, 3, 6개월	
12	장기	30	65	P03005ZZ P03014ZZ		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월	
	가속	40	75	P03007ZZ		0, 3, 6개월	

- 최종 신청 제조원에서 수행한 안정성 시험자료 제출

	시험명	온도 (°C)	습도 (%RH)	배치No	보존형태	보존기간	비고
2	장기	25	60	104193 104195	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	설정 기준에 적합함 가속시험에 유의적 변화 없음
	가속	40	75	104196		0, 3, 6개월	
4	장기	25	60	104198 104199		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
	가속	40	75	104200		0, 3, 6개월	
6	장기	25	60	104201 104202		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
	가속	40	75	104203		0, 3, 6개월	
8	장기	25	60	104311		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
	가속	40	75			0, 3, 6개월	
10	장기	25	60	104312		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
	가속	40	75			0, 3, 6개월	
12	장기	25	60	104326 104365		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	
	가속	40	75	104373		0, 3, 6개월	

- 가속시험자료(빛, 온도, 습도) 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 블리스터 및 병포장에 대하여, 2/4mg 제제는 장기 60개월 가속 6개월 자료가 제출되었고,
- 6/8/10/12mg 제제는 장기 36개월 가속 6개월의 자료가 제출되었음.

- 전반적인 시험은 매트릭스 디자인으로 수행되었으며, 6,8,10,12mg의 안정성 시험 디자인은 매트릭스 + 브레케팅 디자인으로 수행되었음
- 2, 4mg 제제 : 블리스터, 병 포장에 대하여 30°C/65%RH 60개월, 40°C/75%RH 6개월 동안 안정하였다.
- 6, 8, 10, 12mg 제제 : 블리스터, 병 포장에 대하여 30°C/65%RH 36개월, 40°C/75%RH 6개월 동안 안정하였다.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- ‘안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록’ 참조

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여 독성시험에서 호흡곤란, 비정상 보행, 활동감소, 쇠약 등의 증상이 확인되었으며, MTD는 개에서 3mg/kg, 원숭이에서 2mg/kg로 확인되었다.
- 반복투여 독성시험에서 CNS 외의 목표장기는 관찰되지 않았으며, 약리작용과 관련된 증상이 약물 농도에 의존적인 경향을 보였다. 비정상 보행, 운동실조성 보행, 활동감소, 앉은 자세 유지, 진정, 쇠약, 타액분비, 과도한 grooming, 자해 등의 증상이 약물 농도에 의존적으로 나타났다.
- 유전독성시험 및 발암성시험에서 음성을 나타냈으므로 발암성의 위험은 적을 것으로 판단된다.
- 수태능 및 초기배 발생시험에서 고용량에서 모체 독성이 관찰되었으나 태자 기형은 확인되지 않았고, 사산자 수 증가, 출생 및 생존 지수 저하, 자손의 체중증가를 억제 및 형태학적 분화 지연이 관찰되었다. 행동 및 생식 기능에 대한 영향은 확인되지 않았으며, 배·태자 발생시험에서도 태자에 대한 유의한 영향은 확인되지 않았다.
- 랫드에서의 발육기독성시험에서 3mg/kg 이상의 용량에서 성장지연이 나타났으나, 비글견을 대상으로 한 시험에서는 유해한 영향이 관찰되지 않았다. 랫드에서 나타난 효과는 약리작용에 따른 2차적 효과로 사료된다.
- 의존성 시험 결과 금단증상, 강화 등의 신체적 의존성이 확인되었다.
 - 금단증상 및 내성시험: 랫드에게 14.7 및 43.5 mg/kg/day의 용량으로 4주간 경구투여 후 중단하였을 때, 대조군인 디아제팜 투여군에서와 같이 과잉 반응과 같은 중단 징후, 근육 강직, 사료 소비량 및 체중 감소가 관찰되었다.
 - 약물구별시험: 케타민(NMDA 길항제) 및 디아제팜(GABA 작용제) 각각에 대한 구분 훈련을 받은 랫드에게 페람파넬을 1.0~30mg/kg 범위에서 선택 가능하게 하였을 때, 케타민 및 디아제팜 구분 자극에 반응하지 않았다. 따라서 페람파넬의 남용 가능성은 2개의 대조 성분보다 낮은 것으로 판단된다.
 - 강화효과시험: 원숭이 자가투여시험에서 부형제에 비하여 페람파넬 자가 투여 횟수가 더 높게 나타났다.
- 광염색체 이상 시험에서 양성이었으나 추가로 실시된 시험에서 모두 음성으로 나타났다. 비임상 결과를 고려하여 광과민성 여부를 확인하기 위하여 실시한 별도의 임상시험에서 광과민성은 관찰되지 않았다.
- 임상적으로 유의한 수준의 약물 노출이 의심되는 대사체는 없을 것으로 예상되어 대사체에 대한 안전성 평가는 수행되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- Perampanel은 AMPA에 의해 유도된 세포 내 칼슘의 증가를 억제하고(IC50 값 : 93nmol/L), 해마에서 AMPA 수용체-매개 시냅스 반응을 억제한다(IC50 값 : 230nmol/L).
- 전신성 긴장간대발작(generalized tonicclonic seizure)의 마우스 모델인 청각발작(audiogenic seizure) 모델과 최대전기충격 발작(MES) 모델에서, 경구 perampanel은 마우스를 발작으로부터 보호하였으며 ED50 값은 각각 0.47mg/kg 및 1.6mg/kg이었다. Perampanel은 또한 pentylenetetrazole-유도 발작으로부터 마우스를 보호하였다(ED50값: 0.94mg/kg).
- 부분 발작의 동물 모델인 편도체 점화 모델(amygdala kindling model)에서 경구 perampanel은 10mg/kg에서 “방출 후 역치(after discharge threshold)”를 상승시켰으며 5mg/kg 및 10mg/kg 용량에서 간질 중증도를 경감시켰다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 심혈관계에 대한 영향 평가: hERG assay에서 IC50은 15.8 μ mol/L였으며, 비글견에게 경구투여시 10mg/kg 까지 심박, 평균 혈압, QT 간격을 포함한 ECG 파라미터에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
- 중추신경계에 대한 영향 평가: 랫드에 5mg/kg 경구투여시 경미하고 가역적인 중추신경계 억제효과가 관찰되었으나, 1mg/kg 경구투여시에는 영향이 없었다(Cmax 약 150~200ng/mL).
- 호흡기계에 대한 영향 평가: 랫드에 경구투여시 경미하고 가역적인 호흡수의 변화가 있었으나, 이러한 변화가 일회 호흡량 변화로 보상되는 양상이 확인되었고 호흡 기능(일분 호흡량)에 영향을 미치지 않았다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.3.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 페람파넬은 랫드, 개, 원숭이에서 클리어런스는 낮고 분포용적은 크게 나타났다. 경구투여시 흡수는 신속하고 완전하여, 약동학 시험에서 낮은 용량에서도 우수한 경구 생체 이용율을 나타내었다(36.7~74.5%).
- 전신 노출의 암수간 차이는 랫드에서만 관찰되었고, 이러한 중간 차이가 사람에서 관찰되지는 않았다. 반복 투여 후 페람파넬의 전신 노출은 상대적으로 높은 용량에서 노출이 감소하는 경향을 보인(>60 mg/kg) 마우스를 제외하고, 어떤 동물에서도 변하지 않았다.
- 경구 생체이용률은 랫드, 개, 원숭이에서 각각 약 45, 50, 75%였다. 말단 소실 반감기는 랫드, 개에서 각각 약 1.8, 5.5시간이었으며, 원숭이에서는 정맥 투여시 약 6.9시간, 경구 투여시 약 7.6시간이었다.

5.3.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 단백질결합율은 마우스(94.1%-94.6%), 랫드(86.8%-87.5%), 개(88.8%-90.1%), 원숭이(90.1%-90.6%), 사람(95.3%-95.8%)으로 나타났다. 혈액/혈장 농도비(Rb)는 사람(0.55~0.59), 랫드(0.76~0.78), 개(0.68~0.72), 원숭이(0.90~0.94)로, 사람 혈청에서 주로 알부민과 α 1-산성 당단백에 결합하고 부분적으로 γ -글로블린에 결합하였다. Rb 값에 근거하여, 페람파넬의 적혈구로의 분포는 제한적인 것으로 보인다.

- 폐탐파넬 및 대사체와 관련된 방사능의 분포시험이 랫드와 원숭이에 대하여 실시되었다. 랫드에서는 간, 지방, 부신 순으로 분포되었고 대부분은 신속하게 소실되었다.
 - pigmented 랫트의 대동맥과 안구에서 방사능의 말단 반감기는 매우 길었고, 각각 110주와 45주로 추산되었다. 이는 대동맥의 엘라스틴 및 안구 조직의 색소 요소인 멜라닌에 대한 공유 또는 강한 결합의 가능성이 보고되었다.
 - 랫드와 원숭이에 대한 반복 투여 독성 시험에서 대동맥 및 안구에서 병리학적 변화에 대한 증거는 보고되지 않았다. 대동맥에서 방사능의 느린 소실은 심혈관계 변화를 유도할 수 있으나, 안전성 약리 및 독성 시험에서 중대한 유해한 심혈관계 소견은 보고되지 않았다.
 - 랫드와 원숭이의 간에서 투여 후 1일과 7일에 추출 불가능한 방사능이 존재하였고 이는 내인성 거대 분자에 방사능 공유 결합 가능성을 시사하나, 두 동물 종과 인체에 대한 만성 독성 시험에서 간 독성은 관찰되지 않았다.
- 폐탐파넬은 대반을 통해 태자에게 분포(투여용량의 0.09% 이하)하였고, 미변화체로서 수유 중인 랫드의 유즙으로도 이행되었다.

5.3.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 주요 대사경로는 수산화 및 연속적으로 일어나는 글루쿠로나이드화, 카르복실산으로의 피리딘환 재배열, dihydrodiol 대사체 형성이며, 간마이크로솜 시험결과 일차 산화적 대사는 CYP3A4 또는 CYP3A5에 의해 매개된다.
- 폐탐파넬은 in vitro에서 CYP 및 UGT에 대한 명백한 저해 및 유도 가능성은 없었다.
- 폐탐파넬은 in vitro에서 P-gp, BCRP, OATPs, OATs, 및 OCT의 기질이 아니다. 이 수송체들에 대한 저해 가능성은 없었으므로, in vivo에서 약물 수송체에 의해 매개된 약물 상호작용의 잠재적 위험의 가능성은 낮을 것으로 보고되었다.
- 폐탐파넬은 OATP 1B1 및 1B3, OAT 1, 2, 3, 4, OCT 1, 2, 3, efflux transporters, P-gp, MDR1 및 BCRP를 포함한 여러 수송체의 기질이 아니다. 폐탐파넬은 이 중 OAT1(Ki(저해상수): 21.9 μ mol/L), OAT3 (Ki: 8.5 μ mol/L), OCT1 (Ki: 18.2 μ mol/L), P-gp (IC50: 12.8 μ mol/), 및 BCRP (IC50: 18.1 μ mol/L)의 약한 저해제이다.
- M5 및 M7는 in vitro에서 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid (AMPA)로 유도된 대사 경로에서 중간 차이는 없었으며, 인체에서만 나타나는 특이적 대사체도 없었다. M1, M3, M4, 세포 내 자유 Ca²⁺ 상승에 대한 약한 약리 활성을 나타내었으며, M3는 시험한 대사체들 중 가장 큰 효력을 나타내었다(폐탐파넬의 약 33%).

5.3.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 동물실험에서 담즙을 통한 배설이 주요 배설 경로였으며, 대부분 대사체로서 회수되었다.
 - 랫드에서 투여량의 약 92.3%가 2일 이내에 담즙 배설되었고, 87.7%가 분변으로 배설되었다. 대부분 대사체로서 미변화체는 투여량의 0.5%였다.
 - 원숭이에서는 7일까지 뇨에서 36.9%, 분변에서 57% 회수되었고, 대부분 대사체로서 M1, M2, M12를 포함한 여러 대사체가 배설물에서 확인되었으며, 미변화체는 뇨와 변에서 각각 4.4% 및 1.0%가 회수되었다.
- 경구투여시 70.1%가 회수(뇨 22.3%, 변 47.8%)되었고, 약물 소실은 매우 느려 평균 반감기는 약 105시간이었다.

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 효력시험 결과 페람파넬은 AMPA 수용체에 비경쟁적으로 결합하여 약리작용을 나타낼 것으로 예상되며, 다양한 동물 모델에서 페람파넬 경구 투여 후 유의한 수준의 발작 저해가 확인되었다.
 - 대사체 중 임상적으로 유의한 영향을 나타낼 수 있는 물질은 확인되지 않았다.
 - 임상적으로 중요한 주요 수용체, 이온 통로 및 효소 등에 대한 결합능 평가 결과 유의한 소견은 없었으며, GABA 등 유사 계열 약물의 목표 수용체에 대한 영향도 유의하지 않은 것으로 보고되었다.
- 안전성 약리 시험에서 순환계에 대한 특이소견은 없었으며, 랫트를 대상으로 한 호흡계 평가에서 경미한 호흡수 감소가 관찰되었으나, 호흡기능 자체에 대한 중대한 영향은 없었으며 인체 및 기타 동물에서 유사한 양상이 확인되지 않았다.
- 비임상시험에서 경구 단회 투여시 페람파넬은 신속히 흡수되어 1시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달하였다. 혈장 단백질은 인체에서 95%이상으로 높았으며, 알부민 및 α 1-acid glycoprotein, γ -globulin에 결합하였고 적혈구로의 분포는 제한적인 것으로 보고되었다. 주로 CYP3A4 또는 CYP3A5에 의해 대사되고, 분변을 통하여 7일 이내에 대부분 배설되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 시행되었다.
- 유럽 EMA의 허가 당시 제출자료 증명서(2014.5.30)를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 38건, 임상약리시험자료 28건, 안전성유효성 입증자료 9건, 가교자료 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 E2007-G000-304, E2007-G000-305, E2007-G000-306 시험으로, 12세 이상의 부분 발작을 나타내는 환자에 대하여 실시된 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위배정 시험이다.
 - 용법용량 설정을 위한 치료적 탐색 임상시험이 3편 실시되었다(E2007-A001-203, E2007-A001-206, E2007-G000-208, E2007-J081-231).
 - 장기 안전성 평가를 위한 공개연장시험(E2007-A001-207, E2007-G000-307, E2007-J081-233) 및 12세 이상 18세 미만의 청소년에게 부분 발작의 부가요법으로 사용한 페람파넬이 인지, 성장 등에 미치는 영향을 확인하기 위한 안전성 시험(E2007-G000-235)이 진행 중에 있다.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1) (CTD 자료 포함으로 인해 내용 삭제)

- '6.2 임상시험자료집 개요' 부분 참조

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4) (CTD 자료 포함으로 인해 내용 삭제)

- '6.2 임상시험자료집 개요' 부분 참조

6.5. 안전성·유효성

6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 부분발작의 부가요법에 대하여 실시된 3편의 임상시험(304, 305, 306)이 실시되었으며, 이 중 2편(304, 305)에서는 8, 12mg에 대하여, 1편(306)에서는 4, 8mg에 대하여 위약대비 우월성을 입증하였다.
- 3편의 핵심임상시험에서 2~3가지 AED를 안정적으로 투여받고 있으나 불응성인 부분발작 환자 총 1,038명이 폐람파넬에 노출되었다.
- 용법용량 설정
 - 3편의 핵심임상시험의 투여 용량(2~12mg/일) 및 용법(1일 1회 투여)은 치료적 탐색 임상시험(206, 208, 231)의 결과를 바탕으로 설정하였고, 이상반응(진정·기면)의 영향을 최소화하기 위해 취침 전 투여하도록 하였다. 또한, 음식과 함께 투여시 총 노출(AUC)에는 영향 없이 흡수 속도를 느리게 하므로 음식과 함께 투여하도록 하였다.
 - 치료적 탐색 임상시험에서는 2주 간격으로 2mg/일씩 증량한 데 비해, 핵심임상시험에서는 매주 2mg/일씩 증량하였다. 대부분의 AED는 발작 빈도 증가의 가능성을 최소화하기 위해 서서히 감소시키나, 폐람파넬의 경우 말단 소실 반감기가 70~110시간으로 임상시험에서 감량기를 설정하지는 않았다. 임상시험 결과에서 폐람파넬 투여 중단 후 발작 빈도가 증가된 사례의 보고는 없었다.

6.5.2. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 부분발작의 부가요법에 대한 핵심임상시험(304, 305, 306) 결과, 1차 평가변수인 28일 발작율의 변화에서 4, 8, 12mg에 대하여 위약대비 우월성을 입증하였고, 2차 평가변수인 반응자 비율은 304 시험을 제외한 두 편의 임상시험에서 위약에 비하여 유의성 있는 차이를 나타내었다.

6.5.3. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3편의 치료적 확증 임상시험에서 총 1,480명이 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받았으며, 이 중 1,264명(85.4%)이 시험을 완료하였다. 완료 비율은 위약군(88.7%)과 폐람파넬 2, 4, 8mg군(각각 85.6, 91.9, 85.2%)이 유사하였고 12mg군에서는 감소하였다(75.7%). 이 중 이상반응으로 인한 중단은 위약군 3.8%, 폐람파넬 2, 4, 8mg군 각각 5.6, 2.9, 7.2%, 12mg군 18.4%로 12mg군에서 높게 나타났다.
- 3편의 치료적 확증 임상시험에서 10%이상으로 나타난 이상반응은 어지러움, 졸음, 두통, 피로, 과민성, 낙상으로 2mg 투여군에서의 발생율은 위약군과 유사하였으며, 두통을 제외하고 용량에 따라 증가하는 양상을 나타냈다. 이 중 5%이상으로 나타난 이상약물반응은 어지러움(32%), 졸음(15%), 피로(9%), 과민성(8%), 낙상 및 구역(6%)이며, 용량에 따라 증가하는 양상을 보였다.
- 폐람파넬 관련 임상시험에서 총 37건의 사망례가 있었다. 간질 임상시험에서 5건, 파킨슨병 임상시험에서 26건, 신경병증성 통증 임상시험에서 6건의 사망례가 있었으며, 간질 임상시험에서 나타난 총 5건의 사망례는 모두 시험약물과 무관하였다. 기타 임상시험에서 나타난 32건의 사망례중 시험약물과 관련 가능성이 있는 것으로 판단한 레수는 6건이었으며, 이 중 폐람파넬을 복용한 사례는 1건이었다.
- 간질에 대한 단기임상시험에서 중대한 이상반응으로 발작(31명, 1.9%), 간질중첩증(14명, 0.9%), 간질(7명, 0.4%), 대발작(6명, 0.4%), 자살사고(7명, 0.4%)가 가장 빈번하게 나타났다. 비간질 시험에서

나타난 중대한 이상반응은 심방세동, 폐렴, 환각이 모두 0.4%로 가장 빈번하였다.

- 임상시험 중 인지 능력, 정신 장애, 자살 경향, 발작과 간질, 남용가능성, 낙상, 발진, 심장에의 영향 등을 주의깊게 관찰하고 관련 이상반응을 분석하였다.

- 인지 능력 관련

- 졸음, 기억장애, 착란, 집중력 저하, 기면, 진정이 1%이상으로 나타났으나, 위약에 비하여 페람파넬 군에서 높게 나타난 이상반응은 졸음, 착란, 진정으로 고용량군에서 더 빈번하게 관찰되었다.

- 정신 장애

- 불면, 불안, 공격성, 분노, 우울, 수면장애가 1%이상으로 나타났으나, 위약에 비하여 페람파넬 군에서 높게 나타난 이상반응은 불면, 불안, 공격성, 분노, 수면장애로 고용량군에서 더 빈번하게 관찰되었다. 이러한 이상반응으로 인하여 사망한 사례는 없었으나, 불안, 공격성, 분노로 인하여 각각 1명(0.1%), 5명(0.5%), 4명(0.4%)이 중도탈락했다. 분노 및 공격성을 과민성과 통합하여 분석하였을 때 혈중 농도에 따라 증가하는 양상을 보였으나, 이러한 사례를 경험한 시험대상자와 경험하지 않은 시험대상자에서의 혈중농도 차이는 크지 않았다(각각 281, 212 ng/mL).

- 비간질 시험군에서는 간질 시험군에 비하여 착란이 더 빈번하게 나타났다.

- 자살 경향

- 간질에 대한 치료적 확증 임상시험에서 5명의 시험대상자가 자살 경향과 관련된 이상약물반응을 나타냈다(위약군 2명, 2, 8, 12mg 투여군 각 1명). 5건의 이상약물반응 중 4건은 자살사고, 1건은 자살시도(의도적 과량투여)로 이 중 2건(8, 12mg 투여군)은 중대한 이상반응으로 보고되었다.

- 전체 안전성 모집단에서 25명의 시험대상자에서 자살사고 및 자살시도를 보고하였으며(위약군 2명, 0.11%, 시험약 투여군 23명, 0.4%), 페람파넬 복용군 중 3명의 시험대상자에서 자살시도(간질 1명, 비간질 2명)가 보고되었다.

- 간질 지속증 및 발작

- 간질에 대한 임상시험군에서 간질지속증이 페람파넬 투여군 15명(0.9%), 위약군 2명(0.4%) 발생했다. 페람파넬 투여군 및 위약 투여군에서 발작이 각각 5.7, 3.9% 보고되었고, 이 중 31명(1.9%), 5명(1.0%)에서 SAE로 보고되었다.

- 남용가능성

- 현재까지 페람파넬의 남용 사례가 보고되지는 않았다.

- 가장 빈번한 이상반응은 과민성으로 위약군, 2, 4, 8, 12mg군에서 각각 2.9, 3.9, 4.1, 6.7, 11.8%로 나타났으며, 과민성(분노 및 공격성 포함)의 발생율은 혈중 농도에 따라 증가하였다. 페람파넬 투여군 중 5명의 시험대상자가 이상행복증을 보고하였으며, 이상행복증의 보고 가능성은 페람파넬의 혈중농도와 유의한 상관관계가 있었다.

- 낙상

- 간질에 대한 치료적 확증 임상시험에서 총 78명(5.3%)이 낙상을 경험하였다. 전체 간질에 대한 임상시험군에서 페람파넬 투여군 및 위약 투여군의 낙상 발생율은 각각 5.1 및 3.4%로 페람파넬 투여군에서 위약 투여군에 비하여 높게 나타났다.

- 발진
 - 간질에 대한 임상시험군에서 페람파넬 투여군 및 위약 투여군의 발생율은 각각 1.8 및 3.3%로 페람파넬 투여군에서 위약 투여군에 비하여 높게 나타났다.
- 심장에의 영향
 - 간질에 대한 치료적 확증 임상시험에서 심장 및 ECG와 관련된 이상약물반응 발생율은 페람파넬 투여군 및 위약 투여군에서 각각 2.9 및 2.5%로 나타났으며, 이 중 0.5%이상의 발현율은 보이는 사례는 없었다.
- 페람파넬 투여군에서 시야흐림, 복시, 시력장애가 각 1건씩 보고되었으며, 체중증가가 보고되었다.
- 청소년에서 발육에 미치는 영향, 약물 남용 관련 설문 결과에 대한 지속적 모니터링이 필요하다.

6.6. 가교자료

- 한국의 건강한 성인에서의 약동학 연구[E2007-K082-047] 제출
- 시험 디자인: 한국에서 실시된 공개, 반복투여, 평행군 시험
- 시험목적: 건강한 한국인 남성에게 페람파넬 2, 4, 6mg을 경구 반복 투여 후 약동학 평가
- 시험대상자: 군 당 10명씩 총 20명 등록
- 본 약물은 약물의 용량-반응관계가 잘 정립되어 있어 약동학 시험 자료를 바탕으로 가교자료를 작성하는 것은 가능하다고 판단된다.
 - 2~12mg 범위에서 투여용량과 치료효과(발작 횟수의 감소)와의 상관관계가 입증되었으며, 약물이상 반응도 투여용량에 따라 증가하는 양상을 보였다.
- 국내에서 실시한 약동학 시험 결과, 한국인에서도 투여용량과 노출도간의 직선성이 입증되었다. 4mg 투여군에서는 한국인과 코카시안의 노출도가 유사하였고, 2mg 투여군에서 코카시안에 비하여 AUC 및 Cmax가 코카시안에 비하여 49% 및 37% 증가하였으나 2mg은 적정용량이므로 임상적 의미는 없다고 판단된다.

6.6.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 2~12mg 범위에서 전신노출은 용량비례적임
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 혈중농도와 치료효과가 상관관계를 보이며, 2~12mg 투여용량에서 용량에 따른 치료효과의 크기가 급격히 변화하지는 않음
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 4 ~ 12mg 범위에서 용량 의존적 유효성 입증
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive Single pathway Genetic polymorphism</u>	· 경구투여 후 대부분 대사체로 배설(미변화체 약 10%) · CYP3A4/5가 주요 산화 효소임 · 주요 대사체에 관여하는 CYP3A4/5는 유전다형이 알려져 있음
Bioavailability	<u>high</u>	Low	· 경구 생체이용률은 약 100%
Protein binding	Low	<u>High</u>	· 혈장 단백 결합률 95.3~95.8%
Drug interaction	Little	<u>High</u>	· 3A4/5 억제제 및 유도제의 영향

	Less	More likely	Comments
Mode of action	Non-systemic	<i>Systemic</i>	· 전신작용
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용 · 중독성(drug-seeking behavior)은 벤조디아제핀계 약물보다 낮음
Multiple co-medication	Little	<i>High</i>	· 병용 투여 가능성 높음(부분발작의 부가요법)

6.6.2. 가교자료평가

- 용량-반응관계
 - 치료적 확증 임상시험(304, 305, 306)의 방문 6, 7, 8에서 얻어진 값을 바탕으로 $C_{ss,av}$ 와 치료 효과(발작 빈도의 변화)와의 관계를 모델링하였을 때, 12mg까지 약동-약력학적 상관관계가 입증되었다.
 - 이상반응에서도 간질 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험 결과에서 혈중 약물농도가 증가함에 따라 어지러움, 졸음, 피로, 과민증, 보행장애(강한 상관관계), 체중증가, 말더듬증, 이상행복감(약한 상관관계)의 발생빈도가 증가하였다.

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 각 항목을 분석한 후 전체적인 민족적 감수성을 종합적으로 평가한다.
- 약물의 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않는다.
 - 페람파넬은 혈장단백결합율이 높고 전신작용을 갖는 약물로 병용 가능성이 높으나
 - PK에서 선형성을 보이고, 치료용량 범위가 넓고, 생체이용률이 높다.
 - CYP 3A4/5, UGT에 의해 대사를 받으며, 일부 산화효소에서 유전적 다형성이 알려져 있다.
- 본 약물의 용량-반응관계가 잘 정립되어 있어 약동학 시험 자료를 바탕으로 가교자료를 작성하는 것은 인정 가능하다. 약동학시험 결과 한국인에서도 노출도가 용량비례적으로 증가하였고, 노출도는 코카시안과 유사하였다.
 - 4mg 투여시의 결과값을 이용하여 치료용량범위에서의 노출도를 예측하였을 때 산출한 노출도는 한국인과 코카시안에서 유사하였다.

용량 (mg)	AUC _(0-τ) (ng·h/mL) ^a		C _{ss,av} (ng/mL) ^{a,b}	
	한국인	백인	한국인	백인
4	7310	6000	305	250.0
8	14160	12000	590.0	500.0
12	21240	18000	885.0	750.0

a: 노란색으로 표시된 부분을 제외한 내용은 산출값이며, 페람파넬 4mg을 투여한 정상상태의 기하평균(한국인은 047시험[n=17], 백인은 002시험[n=6]의 결과값)을 이용하여 산출
b: $C_{ss,av}(ng/mL) = AUC_{(0-τ)}(ng·h/mL) / 24(h)$, $C_{ss,av}$: 정상 상태에서의 페람파넬 평균 혈중 농도

- 2mg 투여군에서 한국인이 코카시안에 비하여 노출이 높게 나타났으나 이 용량은 적정용량이므로 임상적 의미는 없다고 판단되며, 2mg 투여군에서 나타난 차이를 고려하여 한국인과 코카시안의 노출도 차이를 극대화 시켜도 안전성 유효성에 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다.
- 치료적 확증 임상시험과 임상약리시험에서의 결과값에 차이를 보이는 사유를 명확히 규명하는 것은

어려우나, 치료적 확증 임상시험에서 한국인의 시험대상자 수가 적어 변동성이 큰 점과 병용투여된 약물(특히, CYP3A 유도제)의 영향이라고 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 3편의 핵심 임상시험 및 치료적 탐색 임상시험을 통하여 신청한 효능효과, 용법용량에 대한 안전성·유효성을 입증하였다.
- 3편의 치료적 확증 임상시험에서 총 1,480명이 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받았으며, 이 중 1,264명(85.4%)이 시험을 완료하였다. 10%이상으로 나타난 이상반응은 어지러움, 졸음, 두통, 피로, 과민성, 낙상으로 2mg 투여군에서의 발생율은 위약군과 유사하였으며, 두통을 제외하고 용량에 따라 증가하는 양상을 나타냈다. 분노 및 공격성을 포함한 과민성과 자살 경향이 나타날 수 있음에 주의해야 하고, 남용가능성에 대한 지속적 모니터링이 필요하다.
- 동 약물은 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않아, 가교자료로서 용량-반응 관계를 입증하고 국내 약동학시험 결과를 제출하였다. 약동학 시험 결과 한국인에서도 노출도가 용량비례적으로 증가하였고 노출도는 코카시안과 유사하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(12.10.22.), 유럽(12.07.23.), 캐나다(13.04.04) 등

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출