

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.11.29.	접수번호	20180298178
신청구분	신약		
신 청 인 (회사명)	환인제약(주)		
제 품 명	제비닉스정800밀리그램(에슬리카르바제핀아세테이트(미분화))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에슬리카르바제핀아세테이트(미분화)		
제 조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입 전 문/일 반 ☒ 전문 ☐ 일반		
제 형/함량	나정 1정 중, 에슬리카르바제핀아세테이트(미분화) 800mg		
신 청 사 항	효능효과	• 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법 • 만 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법	
	용법용량	이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 1. 성인 이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법에 투여할 수 있다. 권장 초기 용량은 400 mg 1일 1회로, 1주 또는 2주 후에 800 mg 1일 1회로 증량한다. 일반적인 유지용량은 800 mg 1일 1회이며, 개인별 반응에 따라 용량을 1,200 mg 1일 1회로 증량할 수 있다. 단독요법을 받는 일부 환자에서는 1,600 mg 1일 1회 용량으로 유효성을 얻을 수 있다. 2. 소아 >만 6세 소아 권장 초기 용량은 10 mg/kg/day 1일 1회이다. 개인별 반응에 따라 1주 또는 2주에 10 mg/kg/day씩 최대 30 mg/kg/day까지 용량을 증량한다. 최대 용량은 1,200 mg 1일 1회이다. 체중 ≥60 kg 소아 체중이 60 kg 이상인 소아는 성인과 동일한 용량을 투여한다.	

		3. 고령자 (>만 65세) 신기능에 이상이 없는 한 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 1,600 mg 단독요법의 치료 경험이 매우 제한적이므로, 사용이 권장되지 않는다. 4. 신장애 환자 신장애가 있는 성인 및 >만 6세 소아환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율 (CLCR)에 따라 다음과 같이 용량을 조절해야 한다: - CLCR >60 ml/min: 용량 조절이 필요하지 않다. - CLCR 30-60 ml/min: 초기 용량으로 200 mg (>만 6세 소아의 경우 5 mg/kg) 1일 1회 또는 400 mg (>만 6세 소아의 경우 10 mg/kg) 2일 1회를 2주 동안 투여한 후, 400 mg (>만 6세 소아의 경우 10 mg/kg)을 1일 1회 투여한다. 그러나 개인별 반응에 따라 용량을 증량할 수 있다. - CLCR <30 ml/min: 중증 신장애 환자에서는 자료가 불충분하므로 사용이 권장되지 않는다. 5. 간장애 환자 경증 내지 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서는 에슬리카르바제핀 아세테이트의 약동학이 평가되지 않았으며 이에 따라 이러한 환자에서 사용이 권장되지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2020.11.10.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	(200mg) 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월(병포장), 제조일로부터 36개월(PTP포장) (400, 600) 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 60개월 (800mg) 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월(병포장), 제조일로부터 60개월(PTP포장)
	허가조건	1. 「약사법」제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2

	호가목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간: 2020.11.10.~2026.11.9.(6년) - 재심사신청기간: 2026.11.10.~27.2.9. 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획(V1.1)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음		
국외 허가현황	▶ 국내 : 없음 ▶ 국외		
	국가	제형	허가권자
	EMA	Zebinix 200, 400, 600, 800mg Tablets 50mg/mL orall suspension	Bial-Portela & Ca
	미국	Aptiom 200, 400, 600, 800mg Tablets	Sonuvion
	캐나다	Aptiom 200, 400, 600, 800mg Tablets	Sonuvion
	영국	Zebinix 200, 800mg Tablets 50mg/mL orall suspension	Eisi Ltd.
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	허가일 (개정일)
심사부서	순환계약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	허가일 (개정일)
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	허가일 (개정일)

* 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

- 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법
- 만 6세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 옥스카르바제핀을 사용하는 경우 이 약을 부가요법으로 사용하지 않도록 한다.

1. 성인

이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법으로 투여할 수 있다.

권장 초기 용량은 400 mg 1일 1회로, 1주 또는 2주 후에 800 mg 1일 1회로 증량한다. 일반적인 유지용량은 800 mg 1일 1회이며, 개인별 반응에 따라 용량을 1,200 mg 1일 1회로 증량할 수 있다. 단독요법을 받는 일부 환자에서는 1,600 mg 1일 1회 용량으로 유익성을 얻을 수 있다.

2. 소아

체중 60kg 미만인 만 6세 이상 소아

권장 초기 용량은 1일 1회 10 mg/kg 이다. 개인별 반응에 따라 1주 또는 2주에 1일 1회 10 mg/kg 씩 최대 30 mg/kg 까지 용량을 증량한다. 최대 용량은 1일 1회 1,200 mg 이다.

체중 60 kg 이상인 만 6세 이상 소아

체중이 60 kg 이상인 소아는 성인과 동일한 용량을 투여한다.

3. 고령자 (만 65세 이상)

신기능이 정상인 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 1,600 mg 단독요법의 치료 경험이 매우 제한적이므로, 사용이 권장되지 않는다.

4. 신장애 환자

신장장애가 있는 성인 및 만 6세 이상 소아 환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율 (CL_{CR})에 따라 다음과 같이 용량을 조절해야 한다:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: 용량 조절이 필요하지 않다.

- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: 초기 용량으로 1일 1회 200 mg (만 6세 이상 소아의 경우 5 mg/kg) 또는 400 mg (만 6세 이상 소아의 경우 10 mg/kg) 2일 1회를 2주 동안 투여한 후, 400 mg (만 6세 이상 소아의 경우 10 mg/kg)을 1일 1회 투여한다. 개인별 반응에 따라 용량을 조절할 수 있다.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: 중증 신장애 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

5. 간장애 환자

경증 내지 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

중증 간장애 환자에서는 이 약은 평가되지 않았으므로 중증 간장애 환자에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

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

2) 중대한 피부 반응

이 약 치료와 관련되어 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성표피괴사용해(TEN) 및 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증피부이상반응(SCARS)이 외국의 시판 후 사용에서 이 약 치료 시 보고되었다. 처방 시 환자는 피부 반응에 대한 증상 및 징후에 대하여 교육받아야 하며 피부 반응에 대해 모니터링해야 한다. 이러한 반응을 암시하는 징후 및 증상이 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 (적절한 경우) 대체 치료가 고려되어야 한다. 해당 반응이 발생한 적이 있는 환자는, 이 약 치료를 재시작해서는 안 된다. 옥스카르바제핀, 카르바마제핀 또는 이 약에 이전 피부반응이 있는 환자는 이 약 치료를 해서는 안 된다. HLA-B*1502를 보유한 한족과 태국인에서 카르바마제핀의 투여와 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 같은 심각한 피부 반응 발생 위험의 강한 연관성이 보고되었다. 에슬리카르바제핀 아세테이트는 카르바마제핀과 화학구조의 유사성 때문에 HLA-B*1502를 보유한 환자에서 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여시 스티븐스-존슨 증후군(SJS)의 발생 위험이 있다. 한족과 태국인에서 HLA-B*1502 보유자의 발현율은 약 10%이다. 이들은 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물을 투여하기 전에 HLA-B*1502 선별검사를 실시해야 한다. 만약 이러한 민족의 환자가 HLA-B*1502를 보유한 환자라면, 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여의 위험과 유의성이 고려되어야 할 것이다('5.일반적 주의'항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분이나 다른 카르복사마이드 유도체 (예, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀), 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 (원료약품 및 그 분량 참조)
- 2) 2도 또는 3도 방실차단 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 임부 또는 임신을 계획하는 여성 ('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조)
- 2) 수유부 ('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조)
- 3) 저나트륨혈증 환자 혹은 혈청 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물을 투여중인 환자 ('5. 일반적 주의'항 참조)
- 4) PR 간격 연장과 관련 있는 것으로 알려진 약물을 투여중인 환자 ('5. 일반적 주의'항 참조)

4. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

임상시험이 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물에 대한 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없으며 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있다.

(1) 성인 환자

• 단독요법으로 투여한 대조시험

새로 진단된 부분발작 환자를 대상으로 이 약을 단독요법으로 투여한 활성대조(서방형 카르바마제핀) 3상 임상시험에서 401 명의 환자가 이 약을 1 일 1 회 800, 1200 또는 1600mg 을 투여받았다. 이 약의 투여기간 중앙값은 548 일이었다. 이 약 투여군에서 13.5%가 이상반응으로 투여 중단하였으며, 서방형 카르바마제핀 투여군에서 18%가 이상반응으로 투여 중단하였다. 이 약의 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 피로(1.7%), 오심(1.2%), 어지러움(1.0%), 발진(1.0%) 등이었다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 어지러움, 두통, 졸음, 피로, 오심 등이었으며 두 군 차이 2% 이상인 이상반응으로 오심과 GGT 증가로 이는 서방형 카르바마제핀에서 이 약 투여군보다 높았다. 저나트륨혈증은 이 약 투여군에서 더 높았다(4.5% 대 1%).

부분 발작 환자를 대상으로 이 약을 단독요법으로 투여한 임상시험에서, 권장용량인 1 일 1 회 1,200mg 및 1,600mg 의 이 약에 무작위 배정된 환자의 13%가 이상반응으로 치료를 중단했다. 이 약의 투여 중단을 초래한 가장 흔한($\geq 1\%$) 이상반응은 저나트륨혈증이었다.

이들 시험에서 관찰된 이상반응은 이 약을 부가요법으로 투여한 위약-대조시험에서 관찰된 이상반응과 전반적으로 유사했다. 이들 시험은 위약 투여군을 포함하지 않았기 때문에 인과관계는 확립되지 않는다.

증량 기간에 비해 항전간제 중단 기간 및 단독요법 기간 동안 어지러움, 구역, 졸음 및 피로가 모두 낮은 발생 빈도로 보고되었다.

• 부가요법으로 투여한 대조시험

부분발작의 부가요법으로 이 약을 투여한 위약 대조시험에서 1021 명의 환자가 이 약을 400mg, 800mg 또는 1200mg 투여받았다.

뇌전증 환자를 대상으로 이 약의 부가요법으로 투여한 대조시험에서, 이상반응에 따른 투여 중단율은 800mg 용량에서 14%, 1,200mg 용량에서 25% 그리고 위약으로 무작위 배정된 환자군에서 7% 였다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한(이 약 투여군에서 위약군과 비교해 1% 이상 차이나는 이상반응) 이상반응은 발생 빈도가 낮아지는 순으로 어지러움, 구역, 구토, 운동실조, 복시, 졸음, 두통, 시야흐림, 현훈, 무력증, 피로, 발진, 말더듬증 및 진전이었다.

800mg 또는 1200mg 의 용량으로 이 약을 투여받은 환자들에게서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(위약과 비교해 4% 및 2% 이상 차이나는 이상반응)은 어지러움, 졸음, 구역, 두통, 복시, 구토, 피로, 현훈, 운동실조, 시야흐림 및 진전이었다.

표 1 의 대조임상시험에서 이 약 투여군 부분발작 환자에게 나타난 이상반응의 빈도가 2% 이상이고 위약군보다 더 높은 이상반응의 발생 빈도를 나타낸다. 증량 기간 동안 초기투여량 800mg 으로 치료를 시작한 환자들에 비해 초기투여량 400mg 으로 1 주 동안 치료를 시작했다가 이후 800mg 으로 증량한 환자들에서 이상반응의 빈도가 더 낮았다.

표 1 : 성인 환자에 부가요법으로 투여한 대조임상시험에서 발현된 이상반응 발생 빈도(800mg 또는 1,200mg의 이 약을 투여한 환자 중 적어도 2%에서 나타났으며 수치상 위약군보다 더 빈도가 높게 나타난 이상반응)

	위약	이 약	
		800mg	1,200mg
	(N=426) %	(N=415) %	(N=410) %
귀 및 미로 장애 현훈	< 1	2	6
눈 장애 복시	2	9	11
시야흐림	1	6	5
시각장애	1	2	1
위장관 장애 구역	5	10	16
구토	3	6	10
설사	3	4	2
변비	1	2	2
복통	1	2	2
위염	< 1	2	< 1
전신 장애 및 투여 부위 병태 피로	4	4	7
무력증	2	2	3
보행장애	< 1	2	2
말초부종	1	2	1
감염 및 감염증 요로 감염	1	2	2
부상, 중독 및 시술 후 합병증 낙상	1	3	1
대사 및 영양 장애 저나트륨혈증	< 1	2	2
신경계 장애 어지러움	9	20	28
졸음	8	11	18
두통	9	13	15
운동실조	2	4	6
평형장애	< 1	3	3
진전	1	2	4
말더듬증	0	1	2
기억력장애	< 1	1	2
눈떨림	< 1	1	2
정신 장애 우울증	2	1	3
불면증	1	2	2

호흡기, 흉곽 및 종격 장애 기침	1	2	1
피부 및 피하조직 장애 발진	1	1	3
혈관 장애 고혈압	1	1	2

(2) 소아 환자

만 2-18 세의 부분발작 환자를 대상으로 한 위약 대조 시험에서(이 약 투여군 238 명, 위약군 189 명), 이 약 치료를 받은 환자의 35.7% 및 위약 치료를 받은 환자의 19%가 이상반응을 경험하였다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 복시(5.0%), 졸음(8.0%) 및 구토(4.6%)였다.

이 약의 이상반응 프로파일은 전 연령 군에 대체로 유사하다. 만 6-11 세 연령 군에서, 이 약 투여군에서 2 명 이상이 관찰된 가장 흔한 이상반응은 복시(9.5%), 졸음(7.4%), 어지러움(6.3%), 경련(6.3%) 및 오심(3.2%)이고, 만 12-18 세 연령 군에서는 졸음(7.4%), 구토(4.2%), 복시(3.2%) 및 피로(3.2%)였다. 만 6 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.

이 약의 안전성 프로파일은 성인 및 소아 환자 사이에 일반적으로 유사하였으나 초조(흔하게, 1.3%) 및 복통(흔하게, 2.1%)은 예외적으로 성인보다 소아에서 더 흔하게 나타났고 어지러움, 졸음, 현훈, 무력증, 보행장애, 떨림, 운동실조, 평형장애, 시야흐림, 설사 및 발진은 성인보다 소아에서 더 흔하지 않았다. 저나트륨혈증은 성인에서만 보고되었다. 알레르기피부염(흔하지 않게, 0.8%)은 소아에서만 보고되었다.

(3) 기타 이상반응

이 약 사용은 위약 대비 헤모글로빈 및 헤마토크리트 감소, 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL 증가 그리고 크레아티노스포키나제 미미한 증가를 보였다.

5. 일반적 주의

1) 신경계 장애

에슬리카르바제핀 아세테이트는 어지러움, 졸음, 평형장애, 운동실조, 보행장애 등과 같은 일부 중추 신경계 이상반응과 관련되어 있으며, 이는 사고로 인한 부상 발생을 증가시킬 수 있다.

2) 이 약을 중단하는 경우, 발작 빈도가 증가할 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 중단하는 것이 권장된다.

3) 피부 반응

뇌전증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 치료군 전체의 1.2%에서 이상반응으로 발진이 발생하였다. 이 약을 투여한 환자에서 두드러기 및 혈관부종 증례가 보고되었다. 후두 부종과 관련된 과민증/아나필락시스 반응에서 혈관부종은 치명적일 수 있다. 과민증의 징후 또는 증상이 발생하는 경우 이 약 투여를 즉시 중단해야 하며 다른 치료를 시작해야 한다.

이 약 치료와 관련되어 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성표피괴사증(TEN) 및 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증피부이상반응(SCARS)이 외국의 시판 후 사용에서 이 약 치료 시 보고되었다. 처방 시 환자는 피부 반응에 대한 증상 및 징후에 대하여 교육받아야 하며 피부 반응에 대해 모니터링해야 한다. 이러한 반응을 암시하는 징후 및 증상이 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 (적절한 경우) 대체 치료가 고려되어야 한다. 해당 반응이 발생한 적이 있는 환자는, 이 약 치료를 재시작해서는 안 된다. 옥스카르바제핀, 카르바마제핀 또는 이 약에 피부반응이 있는 환자는 이 약 치료를 해서는 안 된다.

- HLA-B* 1502 대립유전자 (한족, 태국인, 그 외 아시아인)

HLA-B* 1502 를 보유한 한족과 태국인에서 카르바마제핀의 투여와 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 같은 심각한 피부 반응 발생 위험의 강한 연관성이 보고되었다. 에슬리카르바제핀 아세테이트는 카르바마제핀과 화학구조의 유사성 때문에 HLA-B*1502 를 보유한 환자에서 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여 시 스티븐스-존슨 증후군(SJS)의 발생 위험이 있다. 한족과 태국인에서 HLA-B*1502 보유자의 발현율은 약 10%이다. 이들은 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물을 투여하기 전에 HLA-B* 1502 선별검사를 실시해야 한다. 만약 이러한 민족의 환자가 HLA-B*1502 를 보유한 환자라면, 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여의 위험과 유익성이 고려되어야 한다.

다른 아시아인에서 HLA-B* 1502 의 발현율 때문에(예, 필리핀, 말레이시아에서 >15%), 유전적으로 HLA-B*1502 발현의 위험이 있는 집단에서는 검사가 고려될 수 있다.

- HLA-A*3101 (유럽인혈통과 일본인)

카르바제핀으로 유발되는 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사증(TEN), 호산구 증가와 전신 증상을 동반한 약물반응(DRESS), 덜 신한 급성전신발진 능포증(AGEP), 반구진발진과 같은 피부반응이 유럽인혈통 및 일본인 환자에서의 HLA-A*3101 과 관련이 있다고 보고되었다.

HLA-A*3101 의 발생빈도는 인종 간의 차이가 크며, 유럽인은 2-5%, 일본인은 약 10%의 발현율을 보였다.

HLA-A*3101 발현은 카르바마제핀-유도성 피부반응(대부분 덜 중증)의 위험률을 일반 환자에서 5.0%에서 유럽인혈통 시험대상자의 26.0%로 증가 시키고 반면 결여 시 5.0%에서 3.8%로 낮출 수 있다.

카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 치료 시작 시 HLA-A*3101 선별검사를 권고할 만한 충분한 자료는 없다.

유럽인혈통 또는 일본인 환자가 HLA-A*3101 양성이라면 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 투여 시 위험과 유익성이 고려되어야 할 것이다.

4) 저나트륨혈증

이 약을 투여받은 환자의 1.5%에서 이상반응으로 저나트륨혈증이 보고되었다. 저나트륨혈증은 대부분의 경우 무증상이지만, 발작 악화, 혼돈, 의식 감소와 같은 임상 증상을 수반할 수 있다. 저나트륨혈증 빈도는 이 약의 용량에 따라 증가하였다. 이 약 치료 전 및 치료 중 정기적으로 혈청 나트륨 수치를 확인해야 한다. 특히 저나트륨혈증을 유발하는 기존 신장 질환이 있는 환자나 저나트륨혈증을 유발할 수 있는 의약품 (예, 이뇨제, 데스모프레신, 카르바마제핀)을 병용 투여 중인 환자에서는 이 약 치료개시 전과 도중 혈청 나트륨 수치를 검사해야 한다. 나아가, 저나트륨혈증의 임상 징후가 발생하는 경우 혈청 나트륨 수치를 확인해야 한다. 임상적으로 연관된 저나트륨혈증이 발생하는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

5) PR 간격

이 약의 임상시험에서 PR 간격의 연장이 관찰되었다. 낮은 티록신 수치, 심전도 이상과 같은 의학적 상태의 환자이거나 PR 연장과 관련 있는 것으로 알려진 약물을 병용하는 환자에서는 주의를 기울여야 한다.

6) 약물 유래 간 손상

이 약을 복용한 환자에서 경증~중등도 수준 트랜스아미나제의 상승(정상 범위 상한치의 3 배 초과)을 동반한 총 빌리루빈의 상승(정상 범위 상한치의 2 배 초과) 사례가 드물게 보고된 바 있다. 베이스라인에서 간기능 검사의 기준에 따른 평가가 권장된다. 폐쇄에서 기인한 것이 아닌 트랜스아미나제의 상승 및 빌리루빈의 상승은 일반적으로 심각한 간 손상의 중요한 예측인자로 간주된다. 이 약은 황달 또는 중대한 간 손상의 다른 증거(예: 실험실적 결과)가 있는 환자에서는 중단되어야 한다.

7) 갑상선 기능 이상

이 약을 복용한 환자에서 혈청 T3 및 T4(단일 및 총) 값의 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 이러한 변화는 갑상선 기능 저하증을 시사하는 다른 비정상적인 갑상선 기능 검사와는 관련이 없었다. 갑상선 기능 검사 이상은 임상적으로 평가되어야 한다.

8) 혈액학적 이상반응

이 약의 시판 후 사용경험에서 아주 드물게 범혈구감소증, 무과립구증, 백혈구감소증이 보고되었다. 이러한 증상이 있는 경우 이 약의 사용 중단이 고려되어야 한다.

9) 신장에 환자

신장에 환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율에 따라 용량을 조절해야 한다 (용법 용량 참조). $CL_{CR} < 30$ ml/min 인 환자에 대한 자료는 충분하지 않으므로 이 약 사용은 권장하지 않는다.

10) 간장에 환자

경증에서 중등도 간장애 환자에 대한 임상 자료가 제한적이고 중증 간장애 환자에서 약동학 및 임상 자료가 없으므로, 이 약은 경증에서 중등도 간장애 환자에서 신중히 사용해야 하며 중증 간장애 환자에서 권장하지 않는다.

11) 이 약은 특히 치료 시작 시 어지러움, 졸음, 운동실조, 평형장애, 보행장애, 눈떨림, 인지장애, 시각에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 운전을 하거나 도구 또는 기계 사용하지 않는 것을 권장한다.

6. 상호작용

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

1) 효소 유도 및 억제

에슬리카르바제핀 아세테이트는 에슬리카르바제핀으로 광범위하게 전환되고, 이는 글루쿠로니드화를 통해 주로 소실된다. *in vitro*에서 에슬리카르바제핀은 CYP3A4와 UDP-글루쿠로닐 전이효소의 약한 유도제이다. *In vivo*에서 에슬리카르바제핀은 CYP3A4를 통한 대사에 의해 주로 소실되는 약물(예, 심바스타틴)의 대사에 유도 효과를 나타냈다. 따라서 에슬리카르바제핀 아세테이트와 병용하는 경우, CYP3A4를 통해 주로 대사되는 약물의 용량 증량이 필요할 수 있다. *In vivo*에서 에슬리카르바제핀은 UDP-글루쿠로닐 전이효소를 통한 포합에 의해 주로 소실되는 약물의 대사에 유도 효과를 나타낼 수 있다. 이 약의 치료를 시작 또는 중단하거나 용량을 변경하는 경우, 새로운 효소 활성 수준에 도달하는 데 2-3주가 걸릴 수 있다. 이 약과 병용 투여 시 용량 조절이 필요한 약물을 투여하기 직전에 이 약을 복용하거나 이러한 의약품과 함께 이 약을 복용하는 경우 이러한 시간차를 고려해야 한다. 에슬리카르바제핀은 CYP2C19에 저해 특성을 갖는다. 따라서 고용량의 에슬리카르바제핀 아세테이트를 CYP2C19에 의해 주로 대사되는 약물(예, 페니토인)과 병용 투여하는 경우 상호작용이 발생할 수 있다.

2) 다른 항전간제

- (1) 카르바마제핀 : 건강한 시험대상자 시험에서, 이 약 800 mg 1일 1회와 카르바마제핀 400 mg 1일 2회를 병용 투여 시 활성대사체 에슬리카르바제핀의 노출이 평균 32% 감소하였는데, 이는 글루쿠로니드화 유도에 의한 것일 가능성이 높다. 카르바마제핀 또는 이의 대사체 카르바마제핀-에폭시드의 노출에는 변화 없었다. 카르바마제핀과 병용하는 경우, 개인별 반응에 따라 이 약의 용량증량이 필요할 수 있다. 환자대상 시험의 결과, 병용 투여 시 다음과 같은 이상반응의 위험을 증가를 보여주었다: 복시, 협조이상, 및 어지러움. 카르바마제핀과 이 약의 병용 투여에 의해 기타 특정 이상반응 증가의 위험을 배제할 수 없다.

- (2) 페니토인 : 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약 1,200 mg 1 일 1 회와 페니토인을 병용 투여 시 활성대사체 에슬리카르바제핀의 노출이 평균 31-33% 감소하였는데, 이는 글루쿠로니드화 유도에 의한 것일 가능성이 높다; 페니토인의 노출은 평균 31-35% 증가하였는데, 이는 CYP2C19 저해에 의한 것일 가능성이 높다. 개인별 반응에 따라 이 약의 용량증량이 필요할 수 있고 페니토인 용량의 감량이 필요할 수 있다.
- (3) 라모트리진 : 글루쿠로니드화는 에슬리카르바제핀과 라모트리진의 주요 대사 경로이며, 이에 따라 상호작용이 예상될 수 있다. 이 약 1,200 mg 1 일 1 회를 투여한 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약과 라모트리진 사이에 평균적으로 경미한 약동학적 상호작용이 나타났으므로 (라모트리진의 노출 15% 감소) 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나 개인 간 편차가 있으므로 일부 환자에서는 영향이 임상적 관련성을 가질 수 있다.
- (4) 토피라메이트 : 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약 1,200 mg 1 일 1 회와 토피라메이트 병용 투여 시 에슬리카르바제핀의 노출에 유의한 변화가 없었지만 토피라메이트의 노출이 18% 감소하였는데, 이는 토피라메이트의 생체이용률 감소에 의한 것일 가능성이 높다. 용량 조절은 필요하지 않다.
- (5) 발프로산 및 레비티라세탐 : 성인 뇌전증 환자를 대상으로 한 3 상 시험의 집단 약동학 분석에서 발프로산 또는 레비티라세탐 병용 투여가 에슬리카르바제핀의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 제시되었으나, 약물상호작용시험으로서 약동학은 평가되지 않았다.
- (6) 옥스카르바제핀 : 에슬리카르바제핀 아세테이트와 옥스카르바제핀의 병용은 활성대사체의 과다노출을 유발할 수 있다. 이 약과 병용투여하지 않는다(용법용량 참조).

3) 경구 피임약

복합 경구 피임약을 복용하는 여성 시험대상자에게 이 약 1,200 mg 1 일 1 회 투여 시 레보노르게스트렐 및 에티닐에스트라디올의 전신 노출이 각각 평균 37% 및 42% 감소하였으며, 이는 CYP3A4 유도에 기인한 것일 가능성이 높다. 따라서 가임 여성은 이 약의 치료 중과 치료 중단 후 해당 월경 주기가 끝날 때까지 적절한 피임법을 사용해야 한다('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조).

4) 심바스타틴

건강한 사람 대상 시험에서 이 약 800 mg 1 일 1 회와 병용 투여 시 심바스타틴의 전신 노출이 평균 50% 감소하는 것으로 나타났으며, 이는 CYP3A4 유도에 기인한 것일 가능성이 높다. 이 약 병용 시 심바스타틴 용량 증량이 필요할 수 있다.

5) 로수바스타틴

건강한 사람 대상 시험에서 이 약 1,200 mg 1 일 1 회 병용 투여 시 전신 노출이 평균 36-39% 감소하였다. 감소 기전은 알려져 있지 않지만, 로수바스타틴 수송체 활성 간섭에 의해 혹은 로수바스타틴의 대사 유도과 병합으로 기인되었을 수 있다. 노출 및 약물 활성 사이의 관계가 불분명하므로, 치료에 대한 반응(예, 콜레스테롤 수치)의 모니터링을 권장한다.

6) 와파린

이 약 1,200 mg 1 일 1 회와 와파린 병용 투여 시 S-와파린의 노출은 경미하지만 (23%) 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. R-와파린의 약동학이나 응고에는 영향이 없었다. 그러나, 상호작용에 개인 간 편차가 있기 때문에 와파린과 이 약 병용 치료의 시작 혹은 종료 첫 주에는 INR 모니터링에 특별히 주의를 기울여야 한다.

7) 디곡신

건강한 사람 대상 시험에서 이 약 1,200 mg 1 일 1 회는 디곡신의 약동학에 영향이 없는 것으로 나타났다. 이는 이 약이 수송체인 P-당단백질에 영향을 미치지 않는 것을 제시한다.

8) 모노아민 산화효소 저해제 (MAOI)

에슬리카르바제핀 아세테이트와 삼환계 항우울제의 구조적 연관성에 근거할 때, 에슬리카르바제핀 아세테이트과 MAO 억제제 사이의 상호작용 가능성이 있다.

7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여

1) 뇌전증 및 항전간제와 관련된 일반적인 위험

뇌전증을 겪는 여성 자녀의 기형율은 총 인구의 3%에 비해 2~3 배 가량 높은 것으로 나타났다. 가장 빈번히 보고되는 기형은 구순열, 심혈관 기형 및 신경관 결함이다. 여러 항전간제의 병용 치료는 단독요법에 비해 선천적 기형의 위험을 높일 수 있으므로 가능하면 단독요법을 사용하는 것이 중요하다. 임신할 가능성이 높은 여성 또는 가임 여성은 전문가와 상담해야 한다. 여성이 임신을 계획 중인 경우 항전간제 치료의 필요성이 검토되어야 한다. 항전간제 치료의 갑작스러운 중단은 임신부와 태아 모두에게 중대한 해를 초래할 수 있는 돌발 발작을 유발할 수 있으므로 피해야 한다.

2) 가임기 여성

이 약은 경구피임제와 같은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 이 약 복용 시 및 투약 중단 후 해당 월경 주기가 끝날 때까지 다른 안전하고 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 임부

임부에서 에슬리카르바제핀 아세테이트를 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 수태능 장애가 관찰되었다(12. 전문가를 위한 정보 ‘4) 독성시험 정보’항 참조). 이 약을 복용중인 여성이 임신을 하였거나 임신하기를 원하는 경우, 이 약의 사용을 신중히 재평가해야 한다. 최소 유효용량이 투여되어야 하며, 가능한 한 임신 초기 3 개월 동안 단독요법으로 선호되어야 한다. 환자에게 기형유발 위험성 증가의 가능성에 대해 충분히 설명해야 하며, 출산 전 검사의 기회가 주어져야 한다.

항전간제는 엽산결핍에 기여할 수 있는데, 엽산결핍은 태아 기형에 원인이 될 가능성이 있다. 임신 전과 임신 기간 동안에 엽산 보충제의 공급을 권장한다. 보충의 유효성은 입증되지 않았으므로, 엽산 보충을 하는 여성이라도 출산 전 검사가 제공될 수 있다.

4) 신생아

신생아에서 항전간제에 의한 출혈 장애가 보고된 바 있다. 예방책으로서, 임신 마지막 몇 주와 신생아에게 비타민 K1 을 투여해야 한다.

5) 수유부

에슬리카르바제핀은 사람의 모유로 분비된다. 동물 시험에서 에슬리카르바제핀이 유즙에 분비되었다. 모유 수유를 하는 신생아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여 중에는 모유 수유를 중단해야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 부분 발작에 대한 부가요법으로서 이 약의 안전성 및 유효성이 72 명의 고령자 (≥ 만 65 세)를 대상으로 한 1 건의 26 주 비대조 시험에서 평가되었다. 등록된 72 명의 시험대상자 중 총 50 명이 26 주 치료 기간을 완료하였다. 만 65 세 이상 고령자에서 약물이상반응 발생률은 이중 눈가림 뇌전증 시험에 등록된 일반 집단과 유사하였다. 가장 빈번히 나타난 약물이상반응은 어지러움 (12.5%), 졸음 (9.7%), 피로, 경련 및 저나트륨혈증 (각 8.3%), 비인두염 (6.9%) 및 상기도 감염 (5.6%) 등이었다. 고령자 집단에서 단독요법에 대하여 이용 가능한 자료는 제한적이다.

9. 소아에 대한 투여

만 6 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

에슬리카르바제핀 아세테이트의 우발적 과량투여 시 현훈, 보행불안정 및 반신불완전마비와 같은 중추 신경 증상이 관찰되었다. 특정 해독제는 알려져 있지 않다. 대증요법 및 보조요법을 적절히 실시해야 한다. 필요한 경우, 에슬리카르바제핀 아세테이트는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 한다.

사용상의 주의사항 (전문가를 위한 정보)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

에슬리카르바제핀 아세테이트의 정확한 작용 기전은 알려져 있지 않다. *in vitro* 시험에 의하면, 에슬리카르바제핀 아세테이트 및 그 대사물이 voltage-gated 나트륨 통로의 비활성화 상태를 안정화시켜 활성화 상태로 돌아오는 것을 막고 이로써 반복적 신경세포 발화를 방지한다. 인체에서 에슬리카르바제핀 아세테이트의 약리 활성은 주로 활성대사체 에슬리카르바제핀을 통해 나타난다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

에슬리카르바제핀 아세테이트는 에슬리카르바제핀으로 광범위하게 전환된다. 경구 투여 후, 에슬리카르바제핀 아세테이트 혈장 수준은 보통 정량 한계 미만으로 유지된다. 에슬리카르바제핀 C_{max} 는 투여 후 2~3 시간 (T_{max})에 도달된다. 소변에서 회수된 대사물의 양이 에슬리카르바제핀 아세테이트 용량의 >90%에 달하므로 생체이용률이 높은 것으로 볼 수 있다.

(2) 분포

에슬리카르바제핀의 혈장 단백질결합은 비교적 낮으며 (<40%) 농도와 무관하다. *in vitro* 시험에서, 혈장 단백질결합은 와파린, 디아제팜, 디곡신, 페니토인, 및 톨부타마이드에 의한 관련 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 와파린, 디아제팜, 디곡신, 페니토인, 및 톨부타마이드의 결합 또한 에슬리카르바제핀의 존재에 의해 유의하게 영향을 받지 않았다.

(3) 대사

에슬리카르바제핀 아세테이트는 가수분해성 초회 통과 대사를 통해 주요 활성 대사체인 에슬리카르바제핀으로 신속하고 광범위하게 생체전환된다. 항정상태 혈장 농도는 1일 1회 경구 투여 시 4~5일 후에 도달하며 이는 유효 반감기가 약 20-24 시간인 것과 부합한다. 건강한 성인 및 뇌전증 성인 환자를 대상으로 한 시험에서, 에슬리카르바제핀의 겉보기 반감기가 각각 10~20 시간 및 13~20 시간이었다. 혈장 중 minor 대사체로는 활성이 있는 것으로 나타난 R-리카르바제핀 및 옥스카르바제핀과, 그리고 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에슬리카르바제핀, R-리카르바제핀 및 옥스카르바제핀의 글루쿠론산 접합체가 있다.

에슬리카르바제핀 아세테이트는 자체 대사 또는 제거에 영향을 미치지 않는다.

에슬리카르바제핀은 CYP3A4의 약한 유도제이며 CYP2C19에 저해 특성을 갖는다(‘6 상호작용’항 참조).

신선한 인간 간세포에서 에슬리카르바제핀을 가지고 한 시험에서 UGT1A1에 의해 매개되는 글루쿠로니드화의 경미한 유도가 관찰되었다.

(4) 배설

에슬리카르바제핀 아세트이트 대사체는 미변화 형태 또는 글루쿠로니드 접합체 형태로 주로 신장 배설을 통해 전신 순환으로부터 소실된다. 전체적으로, 에슬리카르바제핀 및 이의 글루쿠로니드는 소변으로 배설된 총 대사체의 >90%에 상응하며, 약 2/3 간 미변화 형태이고 1/3 은 글루쿠로니드 접합체이다.

(5) 이 약의 약동학은 건강한 시험대상자 및 환자 모두에서 400~1,200 mg 범위에서 선형이며 용량에 비례한다.

(6) 건강한 성인 및 환자를 대상으로 한 시험에서, 이 약의 약동학은 성별에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

3) 임상시험 정보

(1) 성인

부가요법

부분발작의 부가요법으로서 이 약의 유효성은 3개의 무작위 이중맹검, 위약대조, 성인 대상 다기관 임상시험에서 확인된 바 있다. 1~3가지의 병용 항전간제 치료에 불응하는 부분 발작이 있는 환자들이 연구 대상으로 등록되었다. 8주 동안 28일당 평균 4회 이상의 부분발작이 있으며 발작이 없는 기간은 21일을 초과하지 않은 환자들이 베이스라인 기준을 충족했다. 이 약의 유효성을 확인하기 위한 3건의 임상시험에 참여한 환자들의 뇌전증 지속기간의 중간값은 19년이었으며, 베이스라인에서 28일당 발작 빈도 중간값은 8회였다. 연구대상자의 2/3(69%)가 2가지의 항전간제를 병용했으며 28%는 1가지의 항전간제를 병용했다(가장 많이 병용된 항전간제는 다음 순서와 같다. 카르바마제핀(50%), 라모트리진(24%), 발프로산(21%), 레비티라세탐(18%). 옥스카르바제핀은 병용약제로 사용되지 않았다.).

2건의 연구에서 이 약 400, 800, 1200mg 1일 1회 용법이 위약과 비교 연구되었고, 1건의 연구에서는 이 약 800, 1200mg 1일 1회 용법이 위약과 비교연구되었다. 3건 연구 모두에서는, 베이스라인 기간 이후 시험참여자 대상으로 무작위배정이 진행되었으며, 초기 적정 단계(2주)와 이후 유지단계(12주)로 구성된 치료가 진행되었다. 구체적인 적정 일정은 3건의 연구 간에 차이는 있었으나 환자는 1일 이 약 400mg 또는 800mg의 용량으로 시작하여 1, 2주 후 최종 일일 목표 치료량에 도달할 때까지 1일 400mg 씩 이 약을 증량받았다.

아래 표는 1차 평가변수 및 2차 평가변수의 결과를 나타낸 것이다.

표 2. 28일 이상의 유지기간에서, 표준화된 발작빈도 및 기준치 대비 발작 빈도의 감소 비율

	위약	이 약	
		800mg	1200mg
(시험 1)			
n	95	88	87
발작 빈도	6.6	5.0	4.3
(28일 당 발작 LS 평균) (p 값)		(0.047*)	(0.001*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서 감소량 중앙값 (%)	-15	-36	-39
(시험 2)			
n	99	87	81
발작 빈도	8.6	6.2	6.6
(28일 당 발작 LS 평균) (p 값)		(0.006*)	(0.042*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서 감소량 중앙값 (%)	-6	-33	-28
(시험 3)			

n	212	200	184
발작 빈도	7.9	6.5	6.0
(28 일 당 발작 LS 평균) (p 값)		(0.058)	(0.004*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서			
감소량 중앙값 (%)	-22	-30	-36
* 위약 대비 통계적으로 유의함			

이 약 1 일 400mg 용량에서는 유의미한 치료 효과가 관찰되지 않았으며, 2 건의 연구에서 이 약 1 일 800mg 용량에서 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었다. 이 약 1 일 1200mg 용량에서는 3 건 모두에서 유효성이 확인되었다.

단독요법

새로 진단된 부분발작에 대한 단독요법에 대한 이 약의 유효성은 815 명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(서방형 카르바마제핀) 3 상 임상시험에서 평가되었다. 이 약은 800mg, 1200mg 또는 1600mg 을 1 일 1 회 투여되었으며, 서방형 카르바마제핀은 200mg, 400mg 또는 600mg 씩 1 일 2 회 투여되었다. 최대 1 주의 스크리닝기 이후 무작위 배정되었으며, 이 약은 최저 용량 800mg(적정 시작용량 400mg)으로 시작하여 1 주 적정기, 1 주 안정기 및 26 주 평가기간으로 구성된 치료로 진행되었으며, 발작을 경험한 경우 7 일 이내 다음 용량으로 증량하였다. 연령 중앙값은 38 세(범위 18~85 세)였으며, 남성이 55%였고, 최근 1 년 동안 평균 총 발작 횟수는 이 약 투여군에서 20.5 회, 서방형 카르바마제핀 투여군에서 16.8 회였다. 이 약 투여군의 25.7%, 서방형 카르바마제핀 투여군의 18%가 다른 항전간제를 병용하였으며 다빈도로 병용된 약물은 레비티라세탐, 카르바마제핀, 라모트리진 등이었다. 이 약 투여군은 401 명이었으며(800mg 271 명, 1200mg 70 명, 1600mg 60 명), 26 주 평가기간 동안 이 약 800mg 을 투여받은 환자는 216 명, 1200mg 을 투여받은 환자는 43 명, 1600mg 을 투여받은 환자는 25 명이었다. 1 차 유효성 평가변수는 마지막 평가된 용량 수준에서 26 주 평가기간 동안 무발작 환자 비율(PP 군)로 이 약 투여군에서 71.1%(276 명/388 명), 서방형 카르바마제핀 투여군에서 75.6%(300/397 명)이었으며 두 군 차이 -4.28%(95% 신뢰구간 -10.30, 1.74)로 이 약은 서방형 카르바마제핀과의 비열등성이 확인되었다.

(2) 소아

부분 발작에 대한 부가요법으로서 이 약의 유효성 및 안전성이 만 6-16 세 소아를 대상으로 한 1 건의 제 2 상 시험 (N=123) 및 만 2-18 세 소아를 대상으로 한 1 건의 제 3 상 시험 (N=304)에서 평가되었다. 두 시험 모두 이중 눈가림 및 위약 대조 시험이었으며, 유지 기간이 각각 8 주 (시험 208) 및 12 주 (시험 305)였다. 이 약 시험 용량은 최대 1,200 mg/day 까지 20 및 30 mg/kg/day 였다. 목표 용량은 시험 208 에서 30 mg/kg/day 였고 시험 305 에서 20 mg/kg/day 였다. 내약성 및 치료 반응에 기반하여 용량을 조절할 수 있었다.

제 2 상 시험에서 유효성 평가는 이차 목적이었다. 베이스라인부터 유지 기간까지 표준 발작 빈도의 최소 제곱 평균 감소가 위약(-13.8%)에 비해 이 약(-34.8%)에서 유의하게 ($p<0.001$) 높았다. 반응자 (표준 발작 빈도 $\geq 50\%$ 감소)는 이 약 투여군에서 42 명(50.6%)이었던 반면 위약 군에서 10 명(25.0%)으로, 그 차이가 유의하였다 ($p=0.009$).

제 3 상 시험에서, 표준 발작 빈도의 최소 제곱 평균 감소는 이 약(베이스라인 대비 -18.1%) 및 위약 (베이스라인 대비 -8.6%) 간에 차이가 있었지만, 이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2490$). 반응자 (표준 발작 빈도 $\geq 50\%$ 감소)는 이 약 투여군에서 41 명 (30.6%)이었던 반면 위약 군에서 40 명(31.0%)으로, 그 차이가 유의하지 않았다($p=0.9017$).

4) 독성시험 정보

- (1) 동물 시험에서 관찰된 약물이상반응은 에슬리카르바제핀(이 약의 주요 약리 활성 대사체) 임상 노출 수준에 비해 현저히 낮은 노출 수준에서 발생하였다.
 - (2) 신독성의 증거가 랫드의 반복 투여 독성 시험에서 관찰되었으나, 마우스 또는 개 시험에서 관찰되지 않았으며, 이는 해당 종에서 자연발생하는 만성 진행성 신병증의 악화와 부합한다.
 - (3) 간 중심소엽 비대가 마우스 및 랫드의 반복 투여 독성 시험에서 관찰되었으며 간 중앙 발생률 증가가 마우스의 발암성 시험에서 관찰되었다; 이러한 소견은 간 마이크로솜 효소의 유도과 부합하는데, 이 효과는 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되지 않았다.
 - (4) 발육기 개의 반복 투여 시험에서 독성 프로파일은 성체 동물에서 관찰된 것과 유사하였다. 10 개월 시험에서 요추 및/또는 대퇴골의 골 무기질 함량, 골 면적 및/또는 골밀도 감소가 고용량 암컷 동물에서 소아의 에슬리카르바제핀 임상 노출 수준보다 낮은 노출 수준에서 관찰되었다.
 - (5) 에슬리카르바제핀 아세테이트 유전독성 시험에서 인체에 대한 특별한 위험이 제시되지 않았다.
 - (6) 수태능 장애가 암컷 랫드에서 관찰되었다; 마우스 수태능 시험에서 관찰된 착상 및 생존 배자의 감소 또한 암컷 수태능에 대한 영향을 시사할 수 있지만, 황체 수는 평가되지 않았다. 시험한 최저 용량에서의 노출도는 사람의 임상 권장용량에서의 노출도보다 낮았다. 에슬리카르바제핀 아세테이트는 랫드 또는 토끼에서 기형유발성이 없었으나 태아 발달에 있어 지체와 관련된 골격 변형 이상이 관찰되었고 마우스에서 골격 이상을 유도하였다. 마우스, 랫드, 및 토끼의 배자독성 시험에서 골화 지연, 태자 체중 감소, 사소한 골격 및 내장 이상 증가가 모체 독성 용량에서 관찰되었다. 마우스 및 랫드의 출생 전후/출생 후 시험에서 F1 세대의 성적 발달 지연이 관찰되었다.
- 5) 의존성 시험결과
- 마우스 대상 신체적 의존성과 관련된 연구결과에서는 21 일 동안 에슬리카르바제핀을 1 일 250 또는 250/400 mg/kg(7 일 동안 250mg/kg 을 투여 후 14 일 동안 400mg/kg 투여)을 반복 투여했을 때 신체적 의존성과 관련된 징후는 관찰되지 않았다. 1 일 250/600 mg/kg(7 일 동안 250mg/kg 투여 후 14 일 동안 600mg/kg 투여) 용량에서는 연축/진전 등이 낮은 확률로 투약중단 기간에서 관찰되었으며 이는 약물과 연관성이 있는 것으로 간주되었다.
- 신체적 의존성은 약물의 갑작스런 중단 또는 상당한 복용량 감소 후 나타나는 금단 증상이 특징이다.
- 약물 투여 중단 전, 1 일 800mg 용량으로 4 주 동안 이 약을 매일 복용한 건강한 지원자에 대한 신체적 의존성 연구에서 이 약이 신체적 의존성이 있음을 확인하였다. 1 차 평가 변수는 정상 상태 기저치로부터 21 일의 투여 중단 기간 동안 의사의 철회 체크리스트(PWC-34) 총 점수의 최대 변화였다. 이 약과 위약은 1 차 평가 변수에서 동등한 것으로 나타났으나 8 개의 2 차 평가 변수 중 2 개(불안 및 구역에 대한 시각적 아날로그 척도)는 위약으로 유지한 투여군에 비해 이 약 투여를 유지하다가 중단한 대상자에서 이러한 증상이 조금 증가한 것으로 나타났다. 일반적으로 발작 빈도와 중첩발작의 증가 위험이 있으므로 뇌전증 환자에서 항전간제 투여를 갑자기 중단해서는 안 된다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 에슬리카르바제핀아세테이트(미분화)

등록번호 : 수151-1-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Lonza AG, Lonzastrasse 3930 Visp, Switzerland

(미분화) Micro-Macinazione SA, Zona artigianale 11,
6995 Madonna del Piano, Switzerland

1.4 허가조건

- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호
<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.11.29.				2018.11.27.
보완요청 일자	2019.05.10.(1차) 2020.7.08.(2차)	2020.4.29.(1차) 2020.6.23.(2차)	2020.4.29.(1차) 2020.6.23.(2차)	2019.05.20.	2019.03.12.
보완접수 일자	2020.2.18.(1차) 2020.7.20.(2차)			2020.09.14.	2019.7.12.
최종처리 일자	2020.11.10.				2020.11.10.

<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(식약처고시 제2017-77호, 2017.9.29.) 별표1. I. 신약 중 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4					5				6		7	8	비 고	
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험

바. 기타독성시험

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]

- 신청 품목인 에슬리카르바제핀 아세테이트(ESL)는 카르바마제핀(1세대), 옥스카르바제핀(2세대)에 이어 dibenz/b,f/azepine 계열의 3세대 항전간제로 ‘처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 부분 발작 치료의 단독요법’ 및 ‘만 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 부분 발작 치료의 부가요법’에 대하여 신약 품목 허가 신청하였음.
- ESL은 Voltage-gated Na⁺ 채널 차단제로, 체내 대사되어 약리 효과를 나타내는 eslicarbazepine으로 전환되는 전구약물이며, eslicarbazepine은 옥스카르바제핀의 활성대사체이기도 함.
- 발작 치료에 대한 국내 기 허가 품목으로 Ca 채널 차단(발프로산, 조니사미드 등), GABA_A 수용체 작용제

용제(페노바르비탈, 프리미돈, 클로나제팜 등), Voltage-gated Na⁺ 채널 차단제(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 라모트리진, 루피나미드, 라코사미드), SV2A 결합(레비티라세탐, 브리바라세탐) 등이 있음.

- 성인의 부분발작의 부가요법에 대하여 3편의 다기관 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 3상 임상시험 (BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-304)에서 1차 유효성 평가변수인 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도에 대하여 유효성을 입증하였음.
- 소아의 부분발작의 부가요법에 대하여 2상 및 3상 임상시험에서 평가되었으며, 6~16세 소아 및 청소년을 대상으로 통합 분석하였을 때 표준발작의 절대적 및 상대적 감소가 위약대비 유의하게 관찰되었으므로, 6세 이상의 소아에 대한 부분발작의 부가요법으로서 유효성이 확인되었음.
- 성인의 새로 진단된 부분발작에 대한 단독요법에 대하여 1편의 3상 임상시험과 2상 임상시험에서 평가되었으며 3상 임상시험에서 카르바마제핀과 비열등성을 입증하여 유효성이 확인되었음.
- 성인 및 소아 대상의 부분발작에 대한 임상시험과 성인의 단독요법에 대한 임상시험에서 보고된 빈번한 이상사례는 어지러움, 졸림, 두통, 오심, 구토, 복시이었으며, 소아에서 알레르기 피부염이 나타났고, 성인에서 혈청 나트륨 장애가 보고되었음.
- 신청품목과 관련한 주요 안전성 검토항목으로 계열 특이적 반응으로 신경학적, 자살 위험성, 피부 및 면역 이상이 있으며 이는 사용상 주의사항에 반영하였으며, 약물 유도 간독성의 위험, 갑상선 기능 수치 이상 등이 있으며 이는 사용상 주의사항에 반영하였음. 이 약은 신체 의존성 또는 금단 증후군과 관련된 연구결과가 일부 관찰된 바 있는 것으로 나타났음.
- 가교자료로서 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험과 한국인 대상 1상 임상시험을 수행하여 가교자료로서 제출되었음. 가교자료를 종합적으로 검토하였을 때 신청 약물의 약동학적 선형성이 기확인 되었으며, 노출-임상효과의 상관성 분석결과, ESL 용량에 따른 예측되는 반응자율 간에 상관성이 있는 것으로 나타났고, 한국인 약동학 평가에서 코카시아인과 유사한 양상을 보였고, 한국인에서도 주 활성 대사체인 에슬리카르바지핀의 용량 선형성이 확인되었으며, 한국인이 포함된 다국가 3상 시험 및 한국인 대상 약동학 평가 1상 시험에서 한국인에서의 새로운 안전성 이슈는 없었고, 대상 질환의 민적 외적요인(유병률, 진료환경, 치료법 등)은 국가별 차이가 없었으며, 집단 약동학 분석에서 인종은 유의한 공변량이 아니었음을 고려하였을 때, 신청 자료는 가교자료로서 인정 가능하며 비록 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 유효성 측면에서는 용량 반응의 경향이 전체 집단과 다르게 나타났으나(이는 대상자수의 제한성을 고려할 필요 있음) 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 예측가능할 것으로 사료되며, 한국인에서의 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

AED	Anti-Epileptic Drug
ANCOVA	Analysis of Covariance
aPTT	Activated partial thromboplastin time
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve
BIA 2-093	Eslicarbazepine acetate or ESL
BIA 2-194	Eslicarbazepine or S-licarbazepine
BIA 2-195	R-licarbazepine
BIA 2-005	Mixture of eslicarbazepine and R-licarbazepine
BID	<i>bis in die</i> , twice daily
CBZ	Carbamazepine
CI	Confidence Interval
CLCR	Creatinine Clearance
CTF	Clinical Trial Formulation
CYP	Cytochrome P450 isoenzyme
ECG	Electrocardiogram
ESL	Eslicarbazepine acetate
GLP	Good Laboratory Practice
INR	International Normalised Ratio
ITT	Intent-to-treat
LMT	Lamotrigine
LS	Least Square
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MRHD	Maximum recommended human dose
MTD	Maximum tolerated dose
NA	Not applicable
NOAEL	No observed adverse effect level
NOEL	No observed effect level
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OXC	Oxcarbazepine
PHT	Phenytoin
PP	Per Protocol
QD	<i>quaque die</i> , once daily
QOLIE31	Quality of Life in Epilepsy Inventory-31
QTc	Corrected QT interval
QTcI	Individually corrected QT interval
SAE	Serious Adverse Event
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TPM	Topiramate
VGSC	Voltage-gated sodium channel
TBM	To-be-marketed

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 제비닉스정200, 400, 600, 800밀리그램(에슬리카르바제핀 아세테이트)
- 신청사항
 - 효능효과:
 - 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법
 - 만 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법

1.2. 기원 및 개발경위

- 에슬리카르바제핀 아세테이트(ESL)는 카르바마제핀(1세대), 옥스카르바제핀(2세대)에 이어 dibenz/b,f/azepine 계열의 3세대 항전간제임. ESL은 대사되어 약리 효과를 나타내는 eslicarbazepine으로 전환되는 전구약물로서, eslicarbazepine은 옥스카르바제핀의 활성대사체이기도 함. 카르바마제핀과 비교하여 ESL은 카르바마제핀-10,11-epoxide로 대사되지 않으며 자체 대사의 자가-유도에 감수성을 보이지 않음. 옥스카르바마제핀은 활성대사체인 eslicarbazepine(S-licarbazepine)과 R-licarbazepine 으로 대사되는 반면, ESL은 eslicarbazepine으로 대사되는 단일-광학이성체임.
- 성인에 대한 부분발작 부가요법으로 최초(2009.4.21) 유럽 승인을 득하였으며, 미국에서는 성인의 부분발작에 대한 부가 및 단독요법으로 최초(2013.11.3.) 승인을 득하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. 뇌전증 (epilepsy)

- 특별한 원인인자 없이 만성적으로 발작이 나타나는 질환. 발작은 중추신경세포의 집합체로부터 유래되는 비정상적이고 과도하고 동시적인 방전으로 인한 돌발적인 사건으로, 신경세포의 일시적이고 불규칙적인 이상 흥분현상에 의하여 발생하는 모든 증상임.

1.3.2. 발작 (seizure)

- 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 함.
- 새로 개정된 국제간질발작분류법(2017)* 에 따르면, 발작은 임상증상과 뇌파의 소견에 따라 부분발작(focal onset), 전신발작(generalized onset), 기타(unknown)구분함. 부분발작은 대뇌피질의 일부 국소 부위에서 기인한 발작을 의미하고, 전신발작은 대뇌의 광범위한 부위에서 동시에 양측이 대칭적으로 시작하는 것을 말하며, 부분발작이 전체의 60% 정도로 가장 흔함.

1.3.3. 치료

- 뇌전증의 치료는 일차적으로 항경련제를 사용하여 약물치료를 시행하며 환자의 연령, 발작 유형, 동반이환의 존재, 약물의 유효성, 내약성 등에 따라 적절한 약물을 선택한다. 새롭게 진단받은 뇌전증 환자의 약 70%는 항경련제로 치료되는 것으로 알려져 있음.
- 약물치료는 단독요법을 먼저 시도하며, 단독요법으로 발작이 완전히 조절되지 않을 경우에는 다른 항경련제를 추가하여 병용요법을 시행함. 뇌전증 환자의 60%는 한 가지 약물로 관해되고 약 5~10%는 두 가지 이상의 병용요법에 의해 관해되며 나머지 약 30%는 약물치료를 반응하지 않는 약물 저항성 발작을 경험함.

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

항성 뇌전증임

- NICE 뇌전증 치료 가이드라인*에 따르면 부분발작의 1차 치료제로 카르바마제핀과 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카르바제핀, 발프로산을 사용하고, 1차 치료제에 효과가 없을 경우, 부가요법으로 카르바마제핀, 클로바잠, 가바펜틴, 라모트리진, 레비티라세탐, 옥스카바마제핀, 발프로산, 토피라메이트를 병용하도록 권고함. 부가요법이 효과가 없거나 환자가 견딜수 없는 경우 에슬리카르바제핀아세테이트, 라코사미드, 페노바르비탈, 페니토인, 프레가발린, 티아가빈, 비가바트린, 조니사미드를 권고함. 단 비가바트린의 경우 시야 축소의 위험이 있으므로 위험-이익 비율을 신중하게 생각해야 함.

1.3.4. 항전간제 허가현황

- 고전적으로 널리 사용되고 있는 1세대 항경련제는 칼슘채널 또는 나트륨 채널을 차단하거나 GABA 수용체에 작용하여 억제성 신경전달을 강화하거나 흥분성 신경전달을 억제하는 작용기전을 가지며 발프로산, 카바마제핀, 페노바비탈 등이 있음.
- 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 있음.
- 2000년대 이후 1,2세대 뇌전증 치료제의 부작용을 개선하면서 치료효과를 높인 치료제가 개발되고 있는데, 국내에는 루피나미드, 라코사미드, 페람파넬, 브리바라세탐이 허가를 받았음. 이러한 3세대 항경련제는 약제 불응성 뇌전증 환자의 부가요법에 대해서도 임상적 유용성을 입증한 바 있음
- 이번 신청 품목인 에슬리카르바제핀 아세테이트는 6세이상에서의 부가요법 뿐만 아니라 성인에 대한 단독요법에 대한 적응증을 신청하였음.

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 사라짐. 환자의 특이체질과 관련하여 나타나는 특발성 부작용은 피부발진, 다형홍반, 스티븐존슨 증후군과 피부 변화, 무과립구증, 재생불량성빈혈과 같은 혈액 부작용, 간독성 등이 있으며, 복용초기에는 정기적인 모니터링이 필요함.
- 페람파넬등 최근 허가 받은 항경련제의 경우에 자살위험성이 높아지고, 정신과적 반응이 보고되었으며 남용가능성이 제기되었음.
- 동일 계열의 카르바마제핀과 옥스카르바제핀에 대해 중증피부유해반응 발생과 특정 유전자형과의 연관성이 보고되었으며, HLA-B*1502 및 HLA-A*3101 등 중증피부유해반응 발생의 원인 유전자로 알려진 유전자형에 대한 사전 선별검사가 권장됨. 신청 품목의 허가사항에도 동일한 내용이 반영되어 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험계획 승인 3편

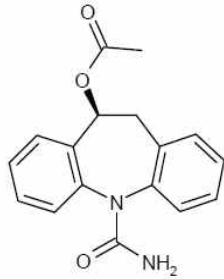
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에슬리카르바제핀아세테이트

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

- 일반명 : Eslicarbazepine acetate
- 분자식 : $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (MW 296.32)
- 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)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☒ 건조감량/수분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.*

제제시험

☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/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

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 재시험기간 : 제조일로부터 36개월

• 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65%RH	PE bag/Fiber drum	36개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
가속시험	40℃/75%RH	PE bag/Fiber drum	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음

- 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기 36개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없어 신청 재시험기간 인정 가능

3.2. 완제의약품의 안정성

• 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	품목	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	200mg	HDPE병포장	12개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
	30℃/65%RH		PTP포장	36개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
	25℃/60%RH	400mg	PTP포장	60개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
	25℃/60%RH	600mg	PTP포장	60개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
	25℃/60%RH	800mg	HDPE병포장	12개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
	30℃/65%RH		PTP포장	60개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
가속시험	40℃/75%RH	200mg	HDPE병포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
			PTP포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
		400mg	PTP포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
		600mg	PTP포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
		800mg	HDPE병포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
			PTP포장	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청사항

- 200mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월(병포장), 제조일로부터 48개월(PTP포장)
- 400mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 60개월
- 600mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 60개월
- 800mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월(병포장), 제조일로부터 60개월(PTP포장)

• 외국의 허가현황

미국	영국
200mg, 400mg, 600mg, 800mg store at 20℃ to 25℃ excursions permitted to 15℃ to 30℃ [see USP controlled room temperature]	200mg: 4 years 800mg: 5 years dose not require any special storage conditions.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 200mg (병포장) 장기보존 12개월 및 가속 6개월 기간 동안 유의적인 변화 및 시간에 따른 변화/변동없어 장기 보존시험기간(12개월)에 12개월을 더한 기간인 신청 사용기간 ‘제조일로부터 24개월’ 인정 가능

(PTP포장) 장기보존 24개월 및 가속 6개월 기간 동안 유의적인 변화 및 시간에 따른 변화/변동없어

장기보존시험기간(24개월)에 12개월을 더한 기간인 ‘제조일로부터 36개월’ 인정 가능하여 시정

- 400mg : 장기보존 60개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화/변동 없어 신청 사용기간 ‘제조일로부터 60개월’ 인정 가능
- 600mg : 장기보존 60개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화/변동 없어 신청 사용기간 ‘제조일로부터 60개월’ 인정 가능
- 800mg (병포장) 장기보존 12개월 및 가속 6개월 기간 동안 유의적인 변화 및 시간에 따른 변화/변동없어 장기 보존시험기간(12개월)에 12개월을 더한 기간인 신청 사용기간 ‘제조일로부터 24개월’ 인정 가능

(PTP포장) 장기보존 60개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화/변동 없어 신청 사용기간 ‘제조일로부터

60개월’ 인정 가능

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	시험물질 용량(mg/kg/day)
단회투여 독성시험	CD-4 마우스 5M, 5F	O	단회	PO	ESL: 150, 300, 500mg/kg
	CD-4 마우스 5M, 5F	O	단회	IV bolus	ESL: 100mg/kg
	SD 랫드 5M, 5F	O	단회	PO	ESL: 150, 300, 500mg/kg
	SD 랫드 5M, 5F	O	단회	IV bolus	ESL: 50, 100mg/kg
반복투여 독성시험	CD-4 마우스 5M, 5F	O	4weeks	PO	ESL: 0, 300, 400, 500mg/kg
	SD 랫드 5M, 5F	O	2weeks	PO	ESL: 0, 50, 150, 300, 500mg/kg
	WIST 랫드 6M, 6F	O	4weeks	PO	Eslicarbazepine: 0, 25/2000mg/kg, 25/75mg/kg, 25/75/250mg/kg, 25/75/250/750mg/kg
	Beagle 개 1M, 1F	O	Phase I: 7days Phase II: 14 days	PO	ESL: 20, 40, 80, 160mg/kg ESL: 160
	CD-1 마우스 10M, 10F	O	13weeks	PO	ESL: 0, 150, 350, 500, 650mg/kg
	SD 랫드 10M, 10F	O	4weeks	PO	ESL: 0, 20, 75, 250mg/kg
	SD 랫드 15M, 15F	O	3months and 4weeks	PO	ESL: 0, 20, 75, 250mg/kg
	WIST 랫드 10M, 10F	O	13 weeks	PO	Eslicarbazepine: 0, 100, 100/500, 100/1000(M) / 100/750 (F) mg/kg
	SD 랫드 20M, 20F	O	26 weeks	PO	ESL: 0, 20, 75, 250 mg/kg
	Wistar 랫드 6M, 6F	O	13 weeks	PO	ESL: 750/300 mg/kg eslicarbazepine: 750/500/300mg/kg R-licarbazepine: 75, 250,750/500/300mg/kg

	Beagle 개 3M, 3F		O	4 weeks	PO	ESL: 0, 20, 80, 160 mg/kg
	Beagle 개 3M, 3F(대조군, 고용량군 5M)		O	3months and 4 weeks	PO	ESL: 0, 20, 80, 160 mg/kg
	Beagle 개 4M, 4F		O	13weeks	PO	ESL: 0, 40, 80, 160/210 mg/kg
	Beagle 개 4M, 4F		O	12months	PO	ESL: 0, 40, 80, 105/160/180/210 mg/kg
유전독성 시험	복귀 돌연변이	S. typhimurium, E.coli	O	-	in vitro	ESL: 0~5000mg/kg (pre-incubation: 0~5000ug/plate)
			O	-	in vitro	ESL: 0~5000ug/plate
			O	-	in vitro	eslicarbazepine: 0~5000ug/plate
			O	-	in vitro	R-licarbazepine: 0~5000ug/plate
			O	-	in vitro	OXC: 0~5000ug/plate
	세포 돌연변이	마우스립포마L5178 Y세포주 클론 3.7.2.C	O	-	in vitro	ESL: 100~1500ug/ml(-S9 mix) 300~1700ug/ml (+S9 mix)
	포유류 세포 염색체 이상	CHO cell	O	-	in vitro	ESL: 300~3000ug/ml(-S9 mix) 300~3000ug/ml (+S9 mix)
			O	-	in vitro	ESL: 300~3000ug/ml(+/-S9) OXC:500~5000 ug/ml(-S9); 390~3900ug/ml (+S9) CBZ: 150~1000ug/ml (+/- S9) 300~3000ug/ml (+S9 mix)
	염색체 이상	사람 말초 림프구	O	-	in vitro	ESL: 20~5000ug/ml
	소핵	CD-1 마우스	O	단회	PO	eslicarbazepine: 625~5000ug/ml ESL: 0~800mg/kg
생식발생독성 시험	수태능 및 초기배	ICR 마우스	O	mating 전 28일, mating 기간동안. GD6까지	PO	ESL: 0, 150, 350, 650mg/kg
		SD 랫드 M6, F6	O	mating전 2주, mating 기간 전체 및 LD7까지	PO	ESL: 0, 20, 75, 150, 250mg/kg
		SD 랫드	O	수컷 mating전 28일 및 mating 기간. 암컷 mating 전 14일, mating기간 전체 및 GD6까지	PO	ESL: 65(F), 125(생식기능), 250 (M)mg/kg
	배태자	ICR 마우스	O	GD6~GD15	PO	ESL: 0, 150, (350), 650 mg/kg
		SD 랫드	O	GD6~GD17	PO	ESL: 0, 65, 125, 250 mg/kg
		NZW 토끼 F3	O	Phase I: MTD 18일 이후 Phase II: MTD	PO	ESL: 0, 40, 80, 160, 320 mg/kg

				예서 7일		
		NZW 토끼 F5	O	GD6~GD18	PO	ESL: 0, 40, 80, 160(모체독성), 320(배태자) mg/kg
		NZW 토끼	O	GD6~GD18	PO	ESL: 0, 40, 160, 320mg/kg
	출생전후	ICR 마우스	O	GD6~LD20	PO	ESL: 0, 150, 350, 650 mg/kg
		CD-1 마우스 F10	O	GD6~LD6 GD6~LD12	PO	ESL: 0, 500mg/kg ESL: 650mg/kg
		SD 랫드	O	GD6~LD20	PO	ESL: 0, 65, 125, 250 mg/kg
	발육기	Beagle 개 (PND21) M4, F4	O	28days	PO	ESL: 0(0.5% HPMC), 25(NOEL) , 100, 200mg/kg
		Beagle 개 (PND21) M12, F12	O	17weeks/8weeks (회복)	PO	ESL: 0, 10, 40, 80mg/kg
		Beagle 개 (PND21) M8, F8	O	10month/56일 회 복	PO	ESL: 0, 40, 80, 160mg/kg
발암성	ICR 마우스		○	104weeks	경구	ESL: 0, 100, 250, 600
기타	신체 의존 성 경향 평 가	ICR 마우스	O	21days		PO
	광독성	NA	×	NA	NA	ESL eslicarbazepine
	불순물 단회	ICR 마우스	O	single	PO	BIA 2-059: 150, 500, 1000 mg/kg
		ICR 마우스	O	single	IV bolus	BIA 2-059: 50, 100 mg/kg
		SD 랫드	O	single	PO	BIA 2-059: 150, 500, 1000, 2000 mg/kg
		SD 랫드	O	single	IV bolus	BIA 2-059: 25, 50 mg/kg
	불순물 유전독성	<i>Styphimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	DRF 시험 BIA 2-059: 0~5000 ug/plate
		사람 말초림프구	O	-	in vitro	BIA 2-059: 0~5000 ug/plate
		<i>Styphimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-2523: 0~5000 ug/plate
		<i>Styphimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-4320: 0~5000 ug/plate
		<i>Styphimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-4321: 0~ 5000 ug/plate

4.2.1. 단회투여독성시험

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	시험물질 용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	CD-4 마우스 5M, 5F	O	단회	PO	ESL: 150, 300, 500mg/kg	150, 300mg/kg: 소견 없음 500 mg/kg: 암수 모두 일부개체에서 투여 후 1.25시간에 비정상 보행, 입모, 차분한 행동 등 발생. 암컷 1마리 투여 후 3.25시 간에 눈을 감아 안락사 시킨. 생존개체 2일 후에는 다른 치료관련 증상 없었음 관찰된 최대 비-치사량: 300mg/kg
	CD-4 마우스 5M, 5F	O	단회	IV bolus	ESL: 100mg/kg	100 mg/kg: 모든 동물 투여 즉시 허탈, 호 흡문제 관찰. 모든 암컷 경련관찰, 1마리는 투여후 5분에 빈사로 발견. 생존개체 2일후 에는 다른 치료관련 증상 없었음 관찰된 최대 비-치사량: <100mg/kg

	SD 랫드 5M, 5F	O	단회	PO	ESL: 150, 300, 500mg/kg	150, 300mg/kg: 소견 없음 500 mg/kg: 암수 모두 일부개체에서 투여 후 1시간에 비정상 보행, 입모, 차분한 행동 등 발생, 3시간까지 지속됨. 암컷 1마리 사지냉감도 보임. 수컷에서만 체중증가량이 낮게 나타남. 투여 2일후에는 다른 치료관련 증상 없었음 관찰된 최대 비-치사량: 500mg/kg
	SD 랫드 5M, 5F	O	단회	IV bolus	ESL: 50, 100mg/kg	50mg/kg: 모든 동물 투여 즉시 허탈, 흐릿한 눈, 호흡문제 관찰. 암컷 1마리는 침흘림 관찰, 암수 각 2마리 1~10분에 빈사로 발견. 부검결과 암컷 1마리 경부뒀프절 발적, 수컷 1마리 상부결장 발적 보임. 생존개체 투여후 60분까지 허탈, 차분한 행동, 입모, 붉은색뇨 관찰. 2일후에는 다른 치료 관련 증상 없었음. 100 mg/kg: 모든 동물 투여 즉시 허탈, 흐릿한 눈에 창백, 호흡문제 관찰. 암컷 2마리는 침흘림 관찰, 투여 후 10분에 빈사로 발견. 생존개체 투여후 30~50분에 부분적으로 눈을 감으며 허탈, 붉은색뇨 관찰되어 부검함. 부검시 대부분 수컷과 암컷3마리 적색의 액이 든 확장된 방광이 관찰되었고, 1마리 수컷은 맑은 액이 관찰되었음. 암컷 1마리는 흉선이 커져 있었음. 빈사로 발견된 암컷 2마리는 부검에서 이상소견 없었음. 관찰된 최대 비-치사량: <50mg/kg

4.2.2 반복투여독성시험

• ESL

- 마우스 13주 반복투여독성시험

특정 표적기관은 150 mg/kg/day 초과 용량에서의 간에서 주로 확인되었고 중증도가 용량과 관련하여 증가하는 것으로 확인된 중심소엽 비대가 관찰되었음. 임상증상은 350mg/kg부터 나타났으며 150 mg/kg/day 초과 용량에서 더 낮은 정도로 이환된 다른 기관은 신장, 비장 및 흉선이었음.

- 랫드 26주 반복투여독성시험

특이적 표적기관 역시 75 mg/kg 초과 용량에서 간으로 확인되었음. 중심소엽 비대의 용량 관련 발생이 관찰되었으며 이후 회복가능한 것으로 나타났음 (13주 반복, 4주 회복 시험결과).

마우스의 경우와 마찬가지로, 랫드에서 75 및 250 mg/kg/day 에서의 다른 이환 기관은 신장(신장병증-비가역적), 흉선(소포 상피비후-가역적) 및 부신이었음. ESL 에 대한 무독성량(NOAEL)은 랫드에서 최대 26 주간 투여 후 20 mg/kg/day 로 확립되었음.

- 랫드 13주 반복, 4주 회복시험(20, 75, 250mg/kg/day)

13주 투여기간동안 관찰된 갑상선 소견은 회복기동안 완전히 회복되었고, 간 소견은 상당부분 회복된 것으로 나타났으나, 신장소견은 본시험에서 관찰된 소견이 유사한 정도로 존재하였음. 20mg/kg/day 에서의 혈액학적 변화와 갑상선의 적응성변화는 투여중지 후 회복된 것으로 보아 가역적인 특성을 보였음. 따라서 20mg/kg/day가 NOAEL로 판단됨.

- 개

· 4주(20, 80, 160mg/kg/day): CTD2.6.6. NOEL 80mg/kg/day

· 6개월(40, 80, 160/210mg/kg/day): CTD2.6.6. NOAEL 수컷 80mg/kg/day, 암컷 40mg/kg/day

· 12개월(40, 80, 160/210mg/kg/day): CTD2.6.6. NOAEL 암수 모두 40mg/kg/day

최대 12 개월 동안의 ESL 투여로 특정 기관 독성이 확인되지 않았음. 투여 후 특징적인 임상 징후로

체중 증가 감소와 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장이 관찰되었음. 6 개월 투여 후, NOAEL 은 수컷의 경우 80 mg/kg/day, 암컷의 경우 40 mg/kg/day 로 확립되었음. ESL 을 12 개월 투여 후 NOAEL 이 수컷과 암컷 모두에 대해 40 mg/kg/day 로 감소되었음.

- Eslicarbazepine 및 R-licarbaepine : 랫드 대상으로 ESL과 비교시험
- Eslicarbazepine: 4주, 13주, 3개월 랫드 대상 반복투여독성시험에서 최대 2000 mg/kg/day 까지 늘리면서 eslicarbazepine 을 투여했을 때 최고 용량 수준에서 사망 및 장운동 감소와 250 mg/kg/day 이상에서 간 적응 징후가 야기되었음. NOAEL 은 수컷 75 mg/kg/day, 암컷 25/75 mg/kg/day이었음. 최대 1000 mg/kg/day 까지 늘리면서 eslicarbazepine 을 투여했을 때 투여 관련 사망, 임상 징후, 체중 및 사료 섭취에 대한 영향, 혈액화학 매개변수 변화, 간, 신장 및 심장 무게 증가, 흉선 무게 감소가 야기되었고, 육안으로 간의 색이 어두워졌으며 간, 갑상선 및 난소에서 현미경 검사상 소견이 관찰되었음.
- Eslicarbazepine(>300 mg/kg/day)의 투여는 두 성별 모두에서 주로 간(중심소엽 비대), 갑상선(소포상 파괴후) 및 위(위저 부위 선의 광범위 확장), 수컷 동물의 신장 병변과 관련이 있었음. Eslicarbazepine 에 대한 NOAEL 은 투여 13 주 후 100 mg/kg/day 로 확립되었음.
- R-licarbazepine: 3개월 랫드 대상 반복투여독성시험에서 R-licarbazepine(>250 mg/kg/day)은 주로 두 성별 모두의 간 및 위와 수컷 동물의 신장 병변과 관련이 있었음. R-licarbazepine 에 대한 NOAEL 은 13 주 투여 후 75 mg/kg/day 이상, 250 mg/kg/day 미만으로 판단되었음.
- 항원성
- : ESL 또는 eslicarbazepine의 잠재적 항원성에 대한 별도 연구는 수행되지 않았음.
- 면역독성
- : ESL 반복독성시험에서 면역계(백혈구수, 비장, 림프절) 관련 이상반응이 관찰되지 않았음.

4.2.3 유전독성시험

- ESL 은 Ames 시험에서 돌연변이 유발성이 없었고, 마우스 림프종 세포돌연변이 시험에서는 약한 돌연변이 유발성, CHO 세포 세포유전학 시험에서 염색체이상 유발성이었으나 염색체이상 시험에서는 염색체이상 유발성이 아닌 것으로 확인되었음. OXC 와 CBZ 역시 CHO 세포 세포유전학 시험에서 염색체이상 유발성이었음.
- Eslicarbazepine, R-licarbazepine 및 OXC 는 Ames 시험에서 돌연변이 유발성이 아니었음.
- 2 건의 생체 내 유전독성시험에서 마우스 소핵시험에서 염색체이상 유발성이 아니었으며, 마우스의 간에서 DNA손상에 의한 DNA 복구를 유도하지 않았음.

4.2.4 생식발생독성

4.2.4.1 수태능 및 초기배 발생시험

- 수태능 및 초기배발생 시험: 350 및 650 mg/kg/day 의 마우스에서 모계 및 부계 독성이 관찰되었으며, 착상 수 및 생존 배아 수의 용량 관련 감소가 관찰되었음.
- 랫트에서, 배란 주기, 수태능, 교미 성과 및 임신 매개변수에 대해 관찰된 영향은 ESL 의 투여가 이들 동물의 호르몬 균형의 항상성을 교란시켰음을 나타냈음.

4.2.4.2 배태자발생시험

- 125 mg/kg 투여 랫트와 160 mg/kg 투여 토끼에서 모체 독성이 관찰되었음.
- 마우스 대상 배태자 발생시험에서 650 mg/kg/day 에서의 주요 태아 이상 발생률이 증가했음. 350 mg/kg/day 에서의 부유능률 발생률은 배경 범위를 벗어나긴 했으나 통계적 유의성은 없었음.
- ESL 은 랫트 또는 토끼에서 기형유발성이 아니었음. 랫트의 경우 125 mg/kg/day에서, 토끼의 경우 160 mg/kg/day에서 태아 발달의 다소 지체와 관련된 골격변형 이상이 관찰되었음. 이러한 이상은

임신 중 관찰된 모체독성과 일치하는 태아 체중 감소와도 관련이 있었으며 이러한 결과는 ESL 의 모체 독성 및 비 기형유발성으로 도출된 비특이적 영향을 나타냈음.

4.2.4.3 출생전후 시험

- 마우스를 대상으로 한 예비 출생 전 및 출생 후 발생 시험에서 임신일(GD) 6 일부터 500 또는 650 mg/kg/day 로 ESL 을 투여한 모체에서 나타난 임상 징후는 중증도 및 기간 면에서 용량과 관련이 있었음. 650 mg/kg/day 용량으로 암컷에게 GD6~GD12 에 투여한 결과 대조군 대비 착상 평균 수가 약간 낮았음. 성적으로 성숙한 시간 대응 마우스에 GD6~LD20 까지 150, 350 및 650 mg/kg/day 으로 ESL 을 매일 경구 투여했을 때 350 및 650 mg/kg/day 에서 모체 독성이 유발되었음. 연령 제 1 일에 새끼의 체중은 모든 군에서 유사했으나, 이후 이유기까지 체중 증가분은 350 및 650 mg/kg/day 에서 감소했음. 성적 발달 기준 도달이 350 mg/kg/day 암컷과 650 mg/kg/day 의 두 성별 모두에서 지연되었음. F1 의 행동 및 이후 생식능에 대한 모체 투여의 영향은 없었음.
- GD6~LD20 까지 SD암컷 랫트에 65, 125 또는 250 mg/kg/day 로 ESL 을 매일 경구 투여 후 모체 독성에 대한 NOAEL 은 확립되지 않았음. F1 동물의 경우 ESL 의 NOAEL 은 development, behavior, reproductive performance에 기반하여 65 mg/kg/day 였음.

4.2.4.4 발육기 독성 시험

- 어린 비글견에 ESL 을 경구 위관법으로 (i) 출산 후(PND) 21~48 일 매일 1 회 투약하는 28 일간의 연구(28 일 연속 0[vehicle], 25, 100, 200mg/kg/day), (ii) 출산 후(PND) 21~140 일 매일 1 회 투약하는 17 주간 연구(120 일 연속 0[vehicle], 40, 80mg/kg/day), (iii) 출산 후(PND) 21~328 일 매일 1 회 투약하는 10 개월간의 연구(308 일 연속 0[vehicle], 40, 80, 160mg/kg/day)으로 각 투여하였음. 25, 100 및 200 mg/kg/day 용량으로(PND 21 에 투여 시작) 연속 28 일 동안 어린 수컷 및 암컷 비글견에 ESL 을 투여했을 때, ≥ 100 mg/kg/day 에서 활동 저하, 떨림(간헐적 및 지속적), 경련(간헐적 및 지속적), 소리냄, 근육협응 장애, 균형 장애, 떨림(간헐적 및 지속적), 입 주변의 투명한 물질, 힘든 호흡 및/또는 창백한 잇몸의 시험물질 관련 임상 징후가 야기되었음. 이러한 징후의 발생률 및 중증도는 용량과 관련이 있었음. 이러한 소견은 투여 첫 날인 PND 21 에 200 mg/kg/day 군 암컷 1 마리를 안락사시켜야 할 정도로 중증이었음. 200 mg/kg/day 군의 수컷과 100 및 200 mg/kg/day 군의 암컷에서 높은 혈청 콜레스테롤 수치가 관찰되었으며 28 일의 투여 후 200 mg/kg/day 군의 수컷과 암컷에서 높은 혈청 중성지방 수치가 관찰되었음. 25 mg/kg/day 에서 시험물질과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, 이 용량 수준이 이 시험의 NOEL 로 간주되었음.
- 17 주간 연구에서 , 40, 80mg/kg/day 로 ESL 을 투여했을 때, 내약성이 좋았음. 면역계 매개변수 에 대한 부작용을 보이는 치료 관련 효과는 없었음. F0 독성의 NOAEL 은 수컷과 암컷에서 80mg/kg/day 로 간주되었음.
- 40, 80, 및 160 mg/kg/day ESL 의 PND 21 부터 최대 연속 308 일 경구 투여는 활동 저하, 과소활동, 근육협응 장애, 근육 경직, 균형 장애, 떨림(간헐적 및 지속적), 경련(간헐적 및 지속적), 소리냄, 힘든 호흡, 호흡수 감소/증가, 헐떡거림, 신체의 냉감, 창백하고 마른 신체, 피부 이완, 눈의 공막 충혈, 안구진탕, 과도한 침흘림, 입 주변의 투명한 및/또는 흰색 거품상 물질, 구토 및/또는 창백한 잇몸의 시험물질과 관련한 임상 징후가 야기되었으며 이러한 소견의 발생률 및 중증도는 용량과 관련이 있었음. 80, 160mg/kg/day 군에서 투여와 관련 있는 예상되지 않은 여러 사망이 있었으며, 이들 동물들은 사망 전 유해한 치료와 관련 있는 임상 관찰 소견을 보였음. 이러한 임상 관찰소견은 예정되지 않은 사망 전 이들 동물에서의 최종 상태와 독성학적으로 관련이 있는 것으로 간주되었음. 높은 혈청 콜레스테롤, 중성지방, 알칼리성 인산분해효소 및 감마글루타밀 전이효소 수치가 수컷 및 암컷 군의 ≥ 40 mg/kg/day 용량에서 투여 기간 중 여러 평가 간격에서 관찰되었음. 기관 무게 또는 현미경검사상 상관관계는 없었음. 일차 부검 시 80 및 160 mg/kg/day 군의 암컷에서 대퇴골 및 요추(L3-L5)에서 낮은 골중 미네랄 함량, 면적 및 밀도가 관찰되었으며 혈청 화학 또는 현미경검사상 상관

관계는 없었음. 혈청 화학 및 골 매개변수 변화는 56 일 회복기가 종료 시까지 해소되었음. NOAEL 은 40 mg/kg/day 로 간주되었음.

- 이들 시험에서 어린 비글견에서의 용량 제한 임상 관찰소견은 성체 동물에서 관찰된 것과 유사했으며, 어린 동물이 ESL 및 그 대사물에 대해 더 민감한 것으로는 나타나지 않았음.

4.2.5 발암성

- 마우스에 103/104 주 동안 600 mg/kg/day 의 ESL 을 투여했을 때 전체 생존, 촉진성 종괴 발현 또는 혈액학 매개변수에 대한 유해한 영향이 없었음.
- 250 또는 600 mg/kg/day 투여로 야기된 임상 관찰 소견은 ESL 의 약리작용과 관련이 있는 것으로 판단되었으며, 이로 인해 시험 초기 단계 중 몇몇 사망이 발생했음.
- 간 종양이 통계적으로 유의하게 증가했음. 수컷의 경우 250 또는 600 mg/kg/day 에서 양성 선암종과 악성 간세포암종이 더 많았고 암컷에서는 600 mg/kg/day 에서만 동일한 종양의 발생률이 증가했음. 두 성별 모두의 모든 용량에서 간 신생물의 증가 징후가 있었음. 이러한 증가는 250 mg/kg/day 에서는 통계적으로 유의하지 않았음.
- 간 종양을 제외한 종양의 전체 발생률이 아닌 다른 기관에서 신생물이 증가한다는 증거는 없었음.
- 중심소엽 비대가 모든 투여 수컷과 600 mg/kg/day를 투여한 암컷에서 유의하게 증가했고 250 또는 600 mg/kg/day 를 투여한 수컷에서 만성 간염, 재생성 증식 및 국소 괴사의 발생률 증가가 관찰되었음. 재생성 증식의 발생률은 600 mg/kg/day 를 투여한 암컷에서도 높게 관찰되었다. 문맥 주위 공포형성 발생률 증가가 모든 암컷 투여군에서 관찰되었으나, 용량과의 관련성은 나타나지 않았음.

4.2.6 기타독성

<의존성>

- 임상적 사용에서의 경험과 함께 비임상 시험에서의 생화학 프로파일, 대사 및 거동 프로파일의 지식과 화학적으로 관련된 OXC 및 CBZ 데이터에 대한 과학적 문헌 검토에 기초하여 ESL 의 의존성 유발 가능성을 평가했음.
- 마우스에서 신체 의존성 시험 이전에 용량 범위 확인 시험(21 일 동안 1 일 1 회 용법)이 수행되었음. 신체 의존성 시험에서 21 일 동안 ESL 을 250 혹은 250/400mg/kg/day 반복 투여 시 신체 의존성을 나타내는 것으로 판단되는 결과는 없었음. 250/600mg/kg/day 의 ESL 치료 그룹에서 단일수축/떨림, 머리 털기가 투여 중지기간 동안 낮은 발병률로 관찰되었고 이는 치료와 관련성 있는 것으로 판단되었음.

<불순물 시험>

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	시험물질 용량(mg/kg/day)	결과
불순물	단회투여독성	ICR 마우스	O	single	PO	BIA 2-059: 150, 500, 1000 mg/kg NOEL: 150mg/kg Max.non-lethal dese: 500mg/kg Approximate lethal dose: 1000mg/kg
		ICR 마우스	O	single	IV bolus	BIA 2-059: 50, 100 mg/kg NOEL: 50mg/kg Max.non-lethal dese: 100mg/kg Approximate lethal dose: >100mg/kg
		SD 랫드	O	single	PO	BIA 2-059: 150, 500, 1000, 2000 mg/kg NOEL: 150mg/kg Max.non-lethal dese: 2000mg/kg Approximate lethal dose: >2000mg/kg
		SD 랫드	O	single	IV bolus	BIA 2-059: 25, 50 mg/kg NOEL: <25mg/kg Max.non-lethal dese: 50mg/kg Approximate lethal dose: >50mg/kg
	유전독	<i>S.typhimuri</i>	O	-	in	DRF 시험 음성

성	<i>um and E. coli</i>			vitro	BIA 2-059: 0~5000 ug/plate	
	사람 말초림프구	O	-	in vitro	BIA 2-059: 0~5000 ug/plate	S9mix존재하에는 3750 및 5000ug/ml에서, S9mix없을 때는 1700~5000ug/ml에서 독성 관찰. S9mix유무와 상관없이 구조적 염색체이상 유도하지 않음 S9없을 때, 처치 후 53시간에 1700 및 2100ug/ml에서 수적이상이 미약하게 나타남
	<i>S.typhimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-2523: 0~5000 ug/plate	음성
	<i>S.typhimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-4320: 0~5000 ug/plate	음성
	<i>S.typhimurium and E. coli</i>	O	-	in vitro	BIA 2-4321: 0~5000 ug/plate	음성

BIA 2-059 : ESL합성시 출발물질을 CBZ사용했을 때 <0.75%로 ESL에 존재하는 거울상 이성질체 불순물

<광독성>

- ESL 및 eslicarbazepine 원료의약품에 대한 광독성 시험에서 ESL 과 eslicarbazepine 모두 고체 상태 및 물/아세트니트릴 50:50(v/v)에서 용액으로 빛에 안정했음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회 및 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생독성시험, 발육기독성시험, 의존성시험, 광독성시험이 수행되었음.
- 별도의 면역독성시험이 수행되지는 않았으나 반복투여독성시험에서 면역기관에 미치는 영향이 없었고, 발육기독성시험의 일부로 실시한 면역독성평가에서도 영향을 미치지 않았음.
- 단회 및 반복투여 독성시험, 발암성시험을 통해, 표적 기관이 간(간 중심소엽비대, 간종양 증가)으로 확인되었으며, 관찰된 이상소견 중, 저나트륨혈증은 중요한 규명된 위해성으로, 갑상선기능변화, aPTT 증가는 중요한 잠재된 위해성으로 RMP에 설정하였음. 랫드에서 종 특이적으로 ‘신병증’이 관찰되었음. 연변, 구토 등의 위장관증상, 불안정 보행 등 신경계 증상, Hb, Hct, MCV 감소등이 동물시험 전반에서 관찰되었음. 신청허가사항 중 이상반응으로 ‘신경계 장애’ 및 ‘위장관 장애’, ‘혈액 및 림프계(빈혈) 및 검사치(Hb감소, MCV감소)’에 관련 이상반응이 반영됨.
- 생식발생독성시험을 통해, 생식독성이 확인되었고, ‘임신 중의 노출’이 RMP에서 ‘중요한 부족 정보’로 설정되었음.
- 발육기 독성시험 결과, 성체 동물에서의 NOAEL 등을 비교하였을 때, 어린 동물에서 유의한 변화는 없었으며, 발육기 독성시험에서 평가한 골대사와 관련한 변화가 관찰되었으며, 허가사항에 ‘계열 관련 이상반응’으로 반영함. 또한 ‘골장애’는 RMP에서 ‘중요한 잠재적 위해성’으로 설정되었음
- 의존성시험에서 시험물질의 영향 가능성이 있는 신체의존성이 관찰되었음.
- 유전독성시험과 관련하여, 일부 체외 염색체이상시험(CHO cell 시험) 및 체외 복귀돌연변이시험(마우스 림포마 TK 시험)에서 양성을 보였으나, 사람 말초림프구를 이용한 염색체이상시험에서는 음성을 보였고, 체내 소핵시험에서 음성을 보여 사람에서의 유전독성 위험은 적을 것으로 사료됨.
- 이상의 독성에 관한 자료를 통해 확인된 사항들이 신청한 허가사항의 사용상의 주의사항(이상반응, 전문가를 위한정보 등)에 적절히 반영되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

5.1.1. 일차 약리학 시험

① 시험목록

연구 유형	검사 시스템	투여용량	결과
(NML00112) 전압의존성 Na전류에 대한 ESL과 CBZ의 효과	<i>in vitro</i> mouse neuroblastoma(N1E-115) cell	ESL: 0, 30, 100, 300uM CBZ: 0, 30, 100, 300 uM	ESL, CBZ 모두 채널의 불활성 단계에 우세하게 작용함으로써 전압의존성 Na전류를 억제함 신경안정막전위 범위내의 뇌조직에서 ESL은 CBZ와 유사한 정도의 억제 효력을 가짐 안정상태에서 Na채널에 대한 ESL의 친화성은 CBZ보다 약 3배 낮음
(99833) 전압의존성 Na전류에 대한 ESL, BIA 2-005, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC, CBZ의 효과	<i>in vitro</i> N1E-115 cell	ESL, BIA 2-005, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC, CBZ: 0, 10, 50, 100, 250, 500 uM	모든 시험물질은 채널의 불활성 단계에 우세하게 작용함으로써 전압의존성 Na전류를 억제함 CBZ이 가장 높은 억제작용을 가짐 OXC, BIA 2-005, ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine의 CBZ안정상태에서 Na채널에 대한 ESL의 친화성은 CBZ보다 각각 약 0.91, 6.52, 1.97, 3.91, 2.44배 낮음
(99839) Nav1.8 Na채널에 대한 ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC의 효과	<i>in vitro</i> mouse neuroblastoma(ND7/23) cell	ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC: 0, 50, 100, 250, 500 uM	모든 시험물질은 전압의존성 Na채널 Nav1.8를 억제함 억제효과는 holding potential에 민감하고, 안정막과 비교하여 채널의 불활성단계에 대한 더 높은 친화성을 가짐을 보여주는 탈분극 발생과 함께 증가함 두 가지 holding potential에 대하여 OXC, ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine의 IC ₅₀ 은 유사함 eslicarbazepine과 R-licarbazepine의 억제효과는 두 가지 holding potential에 대하여 OXC와 ESL보다 약 2배 낮음
(DID01/20070727) ESL, CBZ, OXC를 이용한 수용체결합시험	<i>in vitro</i>	ESL, CBZ, OXC: 0, 30, 100, 300 uM	ESL은 랫드 brain cortical synaptosomes에 의한 ²² Na uptake 억제에 대해 OXC와 CBZ보다 더 효과적임
	랫드 whole brain membrane	ESL, CBZ, OXC: 0, 10, 100 uM	CBZ, ESL 모두 100, 300uM에서 유의하게 [³ H]-flunitrazepam를 대체하지 못함
	랫드 whole brain membrane	ESL, CBZ: 0, 3, 10, 30, 60, 100, 300, 600, 1000 uM	CBZ와 ESL은 두 가지 작용패턴을 가짐: 3~30uM에서는 [³ H]-batrachotoxinin(BTX)결합증가, 더 높은 농도에서는 감소시킴. 60~1000uM농도에서만 IC ₅₀ 계산가능함 [³ H]-BTX 농도 증가에 따른 포화곡선에서 ESL(212uM)은 최대 결합능력변화없이 [³ H]-BTX해리상수를 증가시켰음
	랫드 whole brain membrane	ESL, CBZ: 0, 100, 300 uM	CBZ, ESL 모두 100, 300uM에서 유의하게 [³ H]-saxitoxin(STX), [³ H]-musimol, [³ H]-MK-801, [³ H]-AMPA, [³ H]-kainic acid를 대체하지 못함
(DID01/20070727) 흥분성/억제성 아미노산과 카테콜라민류에 대한 ESL, CBZ, OXC의 효과	<i>in vitro</i> 랫드 brain striatal slices	ESL, CBZ, OXC: 0, 100, 300 uM	ESL, CBZ, OXC는 효과적으로, 용량의존적으로 veratrine-유도 glutamine, aspartate, GABA, dopamine유리를 감소시킴 ESL, CBZ, OXC는 신경전달물질 유리에 대하여 유사한 효력을 가짐 ESL, CBZ, OXC 100uM에서 약 50%까지 신경전달물질 유리를 감소시키고, 300uM에서는 유리가 거의 되지 않음

(DID02/20070727) 화학적으로 유도된 경련에 대한 ESL, CBZ, OXC의 효과	랫드 경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 15, 30, 60mg/kg <i>단회</i>	ESL은 CBZ와 OXC보다 metazole-유도 간대성 발작 에 더 효과적임
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120mg/kg <i>단회</i> Diazepam: 2mg/kg	CBZ은 ESL과 OXC보다 bicuculline-유도 간대성 발 작에 더 강력함 Diazepam은 100% 항경련 효과 보임
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90mg/kg <i>단회</i> D i a z e p a m : 0.5mg/kg	CBZ은 ESL과 OXC보다 picrotoxin-유도 간대성 발 작에 더 강력함 Diazepam은 100% 항경련 효과 보임
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 15, 20, 50, 100, 200mg/kg	ESL(200mg/kg), CBZ(20mg/kg), OXC(50mg/kg)은 strychnine-투여 마우스 보호에 효과적이지 않음
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 15, 20, 50, 90, 200mg/kg Dizocilpine(MK-801) : 1mg/kg	CBZ과 ESL은 200mg/kg까지 NMDLA-투여 마우스 보호에 효과적이지 않고, OXC는 50mg/kg에서 NMDLA-투여 마우스 중 30%를 보호함 MK-801은 100% 항경련효과 보임
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 15, 20, 50, 100, 200mg/kg	ESL은 200mg/kg까지 kainic acid-투여 마우스 보호 에 효과적이지 않고, OXC(50mg/kg)와 CBZ(20mg/kg)sms 각각 30, 10%를 보호함
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 150, 180, 210mg/kg	ESL(210mg/kg), CBZ(45mg/kg), OXC(60mg/kg)은 완벽하게 4-AP-투여 마우스를 보호하였음
(DID02/20070727) 최대전격유도(MES) tonic seizure에 대한 ESL, CBZ, OXC의 효과	랫드 경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 15, 30mg/kg <i>단회</i> ESL, CBZ, OXC: 0, 2.5~60mg/kg <i>단회</i>	ESL은 MES-유도 발작을 용량 및 시간 의존적으로 보호함. ESL의 보호효과는 투여 2시간 및 4시간에 CBZ에는 상응하고, OXC보다는 강력하다. 투여 후 8시간째에 는 모든 시험물질의 효과가 유사함
	랫드 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 2.5, 3, 3.5, 5, 7.5, 10, 15mg/kg <i>단회</i>	CBZ는 ESL과 OXC보다 MES시험에서 더 강력한 효과를 보임. ESL과 OXC는 동등함
	마우스 경구	ESL, CBZ: 0, 1, 3, 10, 30, 40, 70, 90, 120, 200mg/kg <i>단회</i>	120mg/kg보다 더 높은 용량의 ESL에서 최대 효과 100%달성하였고, 용량의존적이었음. 투여 후 1시간 에서 ED ₅₀ 은 43.3(40.2, 46.6)mg/kg임
	마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5, 6, 7.5, 15, 30, 45, 75, 90, 120, 180, 220mg/kg <i>단회</i>	ESL, CBZ, OXC투여는 MES-유도 발작에 효과적이 었음. CBZ와 OXC는 ESL보다 더 효과적이었음. ESL, CBZ, OXC의 ED ₅₀ 은 각각 83.6±1.7, 5.9±0.0, 15.0±0.0mg/kg임
(07.348/2) MES test에서 ESL의 효과	수컷 NMRI마우스 경구	ESL: 0, 10, 25, 50, 75, 100, 150mg/kg Diazepam: 8mg/kg	ESL 모든 용량, 유의하게 시험 60분전 투여시 유의 하게 강직성 경련 횟수 감소시킴. TK: ESL 완벽하게 투여 60분이내에 대사됨. 주로 eslicarbazepine, 일부 OXC. Diazepam: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴.

(07.349/2) MES test에서 eslicarbazepine의 효과		수컷 NMRI마우스 경구	eslicarbazepine: 0, 10, 25, 50, 75, 100, 150mg/kg Diazepam: 8mg/kg	eslicarbazepine 10mg/kg: 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴 (유의성은 없음) eslicarbazepine 25, 50, 75, 100, 150mg/kg: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴. TK: eslicarbazepine은 부분적으로 OXC로 대사됨 Diazepam: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴.
(07.350/2) MES test에서 R-licarbazepine의 효과		수컷 마우스 경구	R-licarbazepine: 0, 10, 25, 50, 75, 100, 150mg/kg Diazepam: 8mg/kg	R-licarbazepine 10 및 25mg/kg: 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴 (유의성은 없음) R-licarbazepine 50, 75, 100, 150mg/kg: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴. TK: R-licarbazepine은 약 10% OXC로 대사되고, 약 1%는 eslicarbazepine으로 대사됨 Diazepam: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴.
(07.351/2) MES test에서 OXC의 효과		수컷 마우스 경구	OXC: 0, 10, 25, 50, 75, 100, 150mg/kg Diazepam: 8mg/kg	OXC 10mg/kg: 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴 (유의성은 없음) OXC 25, 50, 75, 100, 150mg/kg: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴. TK: OXC은 부분적으로 eslicarbazepine(약 6%)으로 대사됨 Diazepam: 유의하게 시험 60분전 투여시 유의하게 강직성 경련 횟수 감소시킴.
(SR-HP061019) comeal progression kindling에 대한 ESL, BIA 2-005, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC의 효과		암컷 마우스 복강	0 (30% DMSO) ESL: 10, 30, 100mg/kg BIA 2-005: 10, 30, 100mg/kg 0 (30% DMSO) eslicarbazepine 30, 100mg/kg R-licarbazepine 30, 100mg/kg OXC: 30, 100mg/kg 1일 2회 투여	ESL, BIA 2-005, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC 100mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 2이상의 Stage에서 kindling development를 유의하게 지연시켰음(Stage 3-6 도달에 요구하는 자극의 횟수로 평가). 유의한 효과는 ESL과 OXC 30mg/kg 1일 2회 투여에서도 관찰됨. R-licarbazepine은 coneal kindling에 대한 유의한 효과 관찰되지 않음. BIA 2-005에서 관찰된 효과는 eslicarbazepine때문일 것으로 추정됨
(DID02/20070727) 운동장애에 대한 ESL, CBZ, OXC의 효과	회전봉 시험	경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 100~1000mg/kg <i>n=18/group</i>	투여 후 2시간에, ESL은 TD50이 371.2mg/kg으로 CBZ(TD50 257.8mg/kg)보다 운동장애 정도가 덜하고, OXC(TD50 1010mg/kg)보다는 운동장애가 더 발생함. 투여 후 4, 8시간에는 ESL과 CBZ가 동등한 정도로 OXC보다 운동장애가 더 많이 발생함
		랫드 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 10~120mg/kg <i>n=5or6/group</i>	투여 후 15분에, ESL은 CBZ와 OXC보다 운동장애 정도가 덜함. ESL, CBZ, OXC 각각의 TD50은 78.3, 27.4, 40.1mg/kg임
		마우스 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 5~120mg/kg <i>n=15or30/group</i>	투여 후 15분에, ESL은 CBZ와 OXC보다 운동장애 정도가 덜함. ESL, CBZ, OXC 각각의 TD50은 139.1, 29.8, 47.3mg/kg임
	positiona l sense	랫드 경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 100~1000mg/kg	투여 후 2시간에, CBZ(TD50 282.9mg/kg)는 ESL(TD50 446.3mg/kg)보다 운동장애 정도가 더 크게 발생함. OXC는 1000mg/kg까지 영향이 없었음.

			<i>n=6/group</i>	투여 후 4시간에 ESL과 CBZ는 동등한 정도의 TD50을 나타냄
		랫드 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 10~120mg/kg <i>n=6/group</i>	CBZ는 신경학적 기능 장애를 일으키는 매우 강력한 물질임. CBZ의 TD50은 29.7mg/kg으로 OXC(49.9mg/kg)와 ESL(98.9mg/kg)보다 낮았음
	정향반사	랫드 경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 100~1000mg/kg <i>n=6/group</i>	투여 후 2시간에, CBZ와 ESL의 TD50은 각각 411.8, 447.0이었음. OXC는 1000mg/kg까지 영향이 없었음. 투여 후 4시간에 CBZ의 TD50은 553.2mg/kg으로 ESL(590.1mg/kg)과 유사하였음.
		복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 10~120mg/kg <i>n=6/group</i>	CBZ는 투여 후 15분후에 가장 강력한 신경학적 기능 장애를 일으켰음. ESL과 OXC의 TD50은 각각 110.2, 90.8mg/kg이었음. CBZ의 TD50은 구할 수 없었음
	근육긴장도	랫드 경구	ESL, CBZ, OXC: 0, 100~1000mg/kg <i>n=6/group</i>	투여 후 2시간에, CBZ와 ESL의 TD50은 각각 411.8, 447.0이었음. OXC는 1000mg/kg까지 영향이 없었음. 투여 후 4시간에 CBZ의 TD50은 553.2mg/kg으로 ESL(590.1mg/kg)과 유사하였음.
		랫드 복강	ESL, CBZ, OXC: 0, 10~120mg/kg <i>n=6/group</i>	CBZ는 투여 후 15분후에 가장 강력한 신경학적 기능 장애를 일으켰음. ESL의 TD50은 90.8mg/kg이었음. CBZ와 OXC의 TD50은 구할 수 없었음
(DID02/20070727) 오피스이드시험		랫드 복강	ESL: 0, 9.8, 78.6mg/kg <i>control군: 32마리</i> <i>시험군: 8/group</i>	ESL은 9.8mg/kg에서 총 count 및 오피스이드 중앙에서 머무는 시간의 감소를 일으킴(78.6mg/kg에서만 초기 count감소도 나타남). 반면 78.6mg/kg에서는 중앙에 머무는 시간이 증가함. 모든 용량군에서 rearing감소함
(DID02/20070727) 회피시험		랫드 복강	ESL: 9.8, 78.6mg/kg CBZ:4.5, 27.4mg/kg OXC: 8.8, 40.1mg/kg <i>n=8/group</i>	ESL 9.8mg/kg: 아무 영향 없음 ESL 78.6mg/kg(회전봉시험에서 TD ₅₀ 에 해당하는 용량): 회피시간을 유의하게 증가시킴 (p<0.05) CBZ 4.5mg/kg(MES test에서 ED ₉₇ 에 해당하는 용량): 아무 영향 없음. 27.4mg/kg(회전봉시험에서 TD ₅₀ 에 해당하는 용량)에서는 유의하게 회피율을 감소시키고(p<0.05), 회피에 걸리는 시간을 유의하게 증가시킴(p<0.05). OXC 8.8mg/kg(MES test에서 ED ₉₇ 에 해당하는 용량): 아무 영향 없음. 40.1mg/kg(회전봉시험에서 TD ₅₀ 에 해당하는 용량)에서는 회피에 걸리는 시간을 유의하게 증가시키고(p<0.05), 회피율에는 영향없음
(DID02/20070727) 홍분성/억제성 아미노산		수컷 랫드 복강 뇌내관류	ESL: 9.8, 78.6mg/kg CBZ:4.5, 27.4mg/kg OXC: 8.8, 40.1mg/kg Tetrodotoxin(TTX): 1μM	veratrine 100 μM 뇌내 관류시, striatum dialysate에서 Glu, Asp, GABA의 수준이 현저히 증가함. ESL과 CBZ는 영향 없었음. OXC는 40.1mg/kg에서 veratrine에 의해 유도된 유의하게 GABA 수준을 감소시켰음 TTX는 Na채널차단제로서 veratrine에 의해 유도된 Asp, Glu, GABA의 증가를 소멸시켰음.

5.1.2. 이차 약리학

① 시험목록

연구 유형	검사 시스템	투여 방법	투여용량	결과
(05.634/1) 포르말린 족저 시험 : ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC, morphine	수컷 마우스	경구	0 ESL: 100, 300mg/kg Eslicarbazepine: 100, 300mg/kg R-licarbazepine: 100, 300mg/kg	ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC 100 및 300mg/kg용량에서 용량의존적 진통활성 보임(대조군 대비 발는 행동 감소) ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine 300mg/kg에서 진정 관찰. OXC 100, 300mg/kg 모두에서 진정 관찰 운동 협조능력상실이 OXC 300mg/kg에서 관찰

			OXC: 100, 300mg/kg Morphine: 64mg/kg	morphine은 핏는 행동 전혀 없음
--	--	--	---	-----------------------

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

① 시험목록

시험항목	세부항목	종 및 계통	GLP 여부	적용 경로	투여량(mg/kg)	시험결과
생물학적 활성 및 선택성	-	<i>in vitro</i>	×	-	ESL, eslicarbazepine, R-licarbazepine: 40 uM	ESL: adenosine A1(h), GABA A-1, melatonine, 5-HT1A(h), 5-HT1B에 대하여 50%초과 억제 eslicarbazepine: sodium site 2에 대해 50%초과 억제 R-licarbazepine: 5-HT1A(h), 5-HT1B에 대하여 50%초과 억제
중추신경계	-	수컷 CD1마우스	○	경구	ESL: 0, 50, 100, 250, 500mg/kg	50mg/kg: 이상소견 없음 100mg/kg: 약한 저체온증 250mg/kg: 진정, 보행이상(구르기), 공포감감소, 터치에 민감한 반응 및 근육긴장, 잡는힘 소실, 끄는 힘 소실, 저체온증 및 산동 500mg/kg: 경련, straub tail, 진정, 보행이상(구르기), 공포감감소, 터치에 민감한 반응 및 근육긴장, 잡는힘 소실, 끄는힘 소실, 저체온증
	-	수컷 SD랫드(절식)	○	경구	ESL: 0, 15, 50, 150mg/kg Chlorpromazine HCl: 20mg/kg	15, 50mg/kg: 이상소견 없음 150mg/kg: 중추신경억제를 나타내는 무감동, 약력(저하), 자발운동(감소), 입모가 나타남 Chlorpromazine HCl: 기대한 중추신경억제 관찰
신기능검사	-	수컷 CD1마우스	○	경구	ESL: 0, 50, 100, 250, 500mg/kg Furosemide: 32mg/kg	50, 100mg/kg: 이상소견 없음 250mg/kg: 요량, Na 및 K분비량 감소, 크레아티닌 분비 감소경향 500mg/kg: 현저한 감소, 또는 전반적인 이뇨억제, 현저한 Na, K, 크레아티닌 분비 감소. 진전, 저체온증, 협조운동 부족 및 현저한 진정. Furosemide: 신기능에 대해 예측한 효과 관찰
	생리식염액 부하시험	수컷 SD랫드	○	경구	ESL: 0, 15, 50, 150mg/kg Furosemide: 20mg/kg	15, 50mg/kg: 이상소견 없음 150mg/kg: 신기능에 적은 정도의 영향 가능성 보임 Furosemide: 신기능에 대해 예측한 효과 관찰
호흡기능	-	수컷 BALB/c J 마우스	○	경구	ESL: 50, 100, 200mg/kg Theophylline: 50mg/kg	50, 100mg/kg: 이상소견 없음. 일시적 변화 200mg/kg: 240분 까지 장기지속적인 호흡억제(호흡수 감소) 및 기도기능폐쇄에 대한 효과 Theophylline: 호흡자극(호흡수증가) 및 기관지확장에 대해 예측한 효과 관찰
위장관기능	활성탄시험	수컷 CD1마우스	○	경구	ESL: 0, 50, 100, 250, 500mg/kg Morphine HCl: 16mg/kg	50, 100, 250mg/kg: 장관수송능감소 및 위내용물증가 500mg/kg: 장관수송능감소 및 위내용물증가. 진정 및 근육강직을 나타내는 자세변화 Morphine HCl: 장관수송능감소 및 위내용물증가
		수컷 SD랫드	○	경구	ESL: 0, 15, 50, 150mg/kg Morphine HCl: 50mg/kg	15mg/kg: 이상소견 없음 50, 150mg/kg: 위비움억제. 다만 장관수송능 영향없음

						Morphine HCl: 장관수송능 및 위비움 증가
심혈관계	hERG assay	in vitro	O	3 cells	ESL: 0, 3, 10, 30 μ g/ml E-4031(선택적 I_{kr} 차단제): 100nM	ESL: 100ug/ml에서 유의하게 hERG 억제 ($p<0.05$), control 값의 $81.73\pm4.20\%$ 수준 E-4031: control 값의 $4.93\pm0.78\%$ 수준
		in vitro	O	3 cells	BIA 2-005: 0, 3, 10, 30, 100 μ g/ml E-4031(선택적 I_{kr} 차단제): 100nM	BIA 2-005: 100ug/ml에서 유의하게 hERG 억제 ($p<0.05$), control 값의 $84.98\pm3.35\%$ 수준 E-4031: control 값의 $3.75\pm0.75\%$ 수준
		in vitro	O	3 cells	Eslicarbazepine: 0, 3, 10, 30, 100 μ g/ml E-4031(선택적 I_{kr} 차단제): 100nM	Eslicarbazepine: 100ug/ml에서 유의하게 hERG 억제 ($p<0.05$), control 값의 $92.40\pm3.54\%$ 수준 E-4031: control 값의 $5.41\pm1.18\%$ 수준
		in vitro	O	3 cells	R-licarbazepine: 0, 3, 10, 30, 100 μ g/ml E-4031(선택적 I_{kr} 차단제): 100nM	R-licarbazepine: hERG 억제 유의한 효과 없음 E-4031: control 값의 $4.94\pm0.87\%$ 수준
	APD 시험	in vitro	O	암수 Beagle 개 푸르킨 섬유표본	ESL, BIA 2-005: 0.1, 1, 10, 100 μ g/ml OXC: 0.1, 1, 10, 100 μ g/ml d -sotalol HCl: 100nM	ESL, BIA 2-005, OXC: 0.1, 1 μ g/ml: 이상소견 없음 10ug/ml: APD ₆₀ , APD ₉₀ 감소 100ug/ml: upstroke증폭과 최대 탈분극율을 유의하게 감소시킴. APD ₆₀ , APD ₉₀ 감소. d -sotalol HCl: inverse-frequency dependent하게 APD를 지연시킴
	Telemetry 시험	<i>in vivo</i> 수컷 무마취 Beagle 개	O	경구	ESL: 0, 40, 80, 210 mg/kg	40, 80mg/kg: 이상소견 없음 210mg/kg: 심박수 약간 증가 TK: ESL: 투여후 1시간에 최고 농도보임(210mg/kg에서 2308ng/ml) R-licarbazepine: 투여 후 3시간에 최고 (210mg/kg에서 70ng/ml) eslicarbazepine: 투여 후 3시간에 최고 (210mg/kg에서 35214ng/ml) OXC: 투여 후 3시간에 최고 (210mg/kg에서 3846ng/ml)
	전신 혈액학 및 호흡수	<i>in vivo</i> 수컷 마취 Beagle 개	O	십이지장내 bolus 투여	ESL: 0, 160 mg/kg	160mg/kg: 이상소견 없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

- 방사능 표지 시험결과, 마우스와 랫드는 경구투여시 1시간, 정맥투여시 5분에, 개는 경구 투여시 1~2 시간, 정맥투여시 30분에 최고 혈중농도를 나타냄
- ESL은 사람에서 주로 eslicarbazepine을 대사됨. 랫드(13주 반복 투여 독성시험 자료)의 경우는 OXC로 주로 대사됨
- 마우스(임신 제6일 자료), 토끼(임신 제6일 자료), 개(심혈관 안전성 약리시험 자료)의 자료에 근거함

때, eslicarbazepine은 용량비례성보다 더 높은 비율로 혈중노출이 증가하는 경향이 관찰됨

- 투여 후 1시간 시점의 노출에서도 사람에 800mg QD투여 시 주요 활성대사체의 노출수준(241.1 ug·h/ml)과 비교할 때, 랫드(300mg/kg/day)(NOAEL: 2주반복 <50mg/kg, 4, 13, 26주 반복: <20mg/kg) 및 개(210mg/kg/day)(NOAEL: 4주반복 <20mg/kg, 12개월 반복: 40mg/kg)에서의 노출은 현저히 낮았고, 마우스(NOAEL: 4주반복 <300mg/kg, 13주 반복: <150mg/kg)의 경우 350mg/kg/day 투여 시 1.5배 높은 노출수준이었음. 토끼(NOAEL: 배태자 40mg/kg)는 320mg/kg/day투여 시 사람과 유사한 노출수준을 보임. 전체적으로 독성시험에서 독성용량에서의 노출은 사람노출에 비해 현저히 낮은 수준임
- 발육기 개 10개월 반복투여시험(WIL682002 study-Table25)에서 NOAEL 40mg/kg/day이며, 10개월 투여 시 40mg/kg/day투여군에서 ESL, eslicarbazepine, OXC의 AUC는 수컷에서 각각 1.52, 24.9, 1.41 ug·h/ml, 암컷에서 각각 1.19, 20.1, 3.04 ug·h/ml임. 따라서, 발육기 동물에서 독성용량에서의 노출 또한, 성인노출에 비해 현저히 낮은 수준임.

5.3.2. 분포

- 방사능 표지 혈장단백결합 시험결과, 랫드와 개에서 ESL은 0.05~2.0ug/ml농도 범위에서 혈장단백결합율은 각각 26.6~30.6%, 38.4~42.0%로 낮았으며, 사람은 58.2~63.1%로 더 높은 수치를 나타냈음. Eslicarbazepine은 1~100ug/ml농도 범위에서 농도 비-의존적인 단백결합율을 보였는데, 랫드에서 25.4%, 사람에서 30.1%(26.3~33.3%)로 관찰됨. 마우스에서 eslicarbazepine의 혈장단백결합은 30~300ug/ml농도범위에서 23.9%(22.7~24.8%)로 낮았는데, 랫드와 사람의 범위와 같았음
- 방사능 표지 ESL 50mg/kg을 투여한 마우스에서 1시간 시점에 최대 방사능 농도를 보인 조직은 간, 신장, 췌장 및 갑상선이었음. 최고수준은 위장관, 소변 및 담즙에서도 관찰됨. 투여 후 1시간과 4시간에 뇌에서도 낮은 수준의 방사능을 보임. 투여 후 12시간까지 관찰결과, 신장, 위장관, 소변 및 담즙에 방사능이 남아 있었음. ESL과 그 대사물은 태반 장벽을 쉽게 통과하였고, 태아로부터 방사능을 제거하는 형태는 모체혈액에서 제거하는 패턴과 유사하였음.
- 방사능 표지 ESL 10mg/kg을 투여한 수컷 랫드에서 투여 후 30분에 최대 방사능 농도를 보인 조직은 포피선, 간, 부신 및 신장이었음. 방사능은 뇌로도 분포하였으며 동일하게 30분시점에 최고를 보임. 투여후 48시간까지 관찰결과, 모든 잔존 방사능은 주로 간, 신장, 포피선, 갑상선 및 비강점막에서 발견됨. 소변과 위장관 내용물에도 비교적 수준이 높았음.

5.3.3. 대사

- 사람에서는 glucuronide포합체 형태로 혈장에 존재하나, 동물혈장에서는 glucuronide포합체가 확인되지 않았음

5.3.4. 배설

- 사람 항정상태에서 소변배설이 90%를 차지하고, 미변화 eslicarbazepine은 약 2/3, glucuronide접합체는 1/3로 나타남.
- 랫드(대변, 소변으로 80%, 70%배설)와 개(대변, 소변으로 96%, 85%배설) 24시간 내에 유사비율로 소변 배설되고, 나머지는 24-48시간에 걸쳐 배설됨. 경구흡수율이 우수한 것으로 확인됨.

5.3.5. 약동학적 약물상호작용

① 시험목록

연구 유형	검사 시스템	투여용량	결과
Eslicarbazepine	<i>in vitro</i>	Eslicarbazepine: 10 ug/ml	eslicarbazepine은 wafarin, diazepam, digoxin,

의 혈장단백결 합시험에 대한 영향	건강한 남성 의 혈장 GLP		phenytoin 또는 tolbutamide의 단백질결합에 아무 런 영향 없음. 반대로 eslicarbazepine에 의해 단 백결합에 영향을 받은 약물도 없었음. eslicarbazepine은 ESL의 주요 대사체(95%)이며, ESL 800mg 투여 시, Cmax는 약 28ug/ml임
ESL의 대사에 대한 다른 항뇌 전증약물의 영 향	<i>in vitro</i> 사람 간 마이 크로솜	ESL: 10 ug/ml	ESL단독으로 10분 배양 후, ESL은 7%만 남았음. ESL은 다른 항뇌전증약(acetazolamide, clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone, sodium valproate)과 함께 배양 후에도 부형제에서 ESL 5% 검출보다 크지 않았음. 다른 항뇌전증약에 의 한 ESL의 대사억제에 대한 임상적 약물상호작용 은 예측되지 않음.
약물대사효소에 의한 영향	<i>in vitro</i> 사람 간 마이 크로솜 GLP	Eslicarbazepine: 0, 10, 50, 100 ug/ml	Eslicarbazepine은 대사효소에 거의 영향이 없었 음. CYP2C9에 대하여 중등도의 억제, UGT1A1에 대하여 경도의 활성을 보였으나, 임상적 유의성이 있을 것으로 고려하지 않음. 생체내에서 도달 할 수 있는 농도로 Eslicarbazepine을 투여할 때 동시 투여된 약물의 CYP의존적, UGT의존적 또는 epoxide hydrolase대사를 억제할 가능성은 적을 것으로 사료됨.
약물대사효소에 의한 영향 -CYP2C19	<i>in vitro</i> 사람 간 마이 크로솜 GLP	Eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC: 0.1, 1, 3, 10, 30, 100 ug/ml	CYP2C19에 대하여 eslicarbazepine은 IC50 232ug/ml, R-licarbazepine은 IC50 300ug/ml, OXC의 IC50은 168ug/ml임
약물대사효소유 도에 대한 영향 - C Y P 1 A , C Y P 2 C 1 9 , CYP3A4	<i>in vitro</i> 사람 간 세포 GLP	Eslicarbazepine: 0, 10, 50, 100 ug/ml	· CYP1A, 3A4, 2C19유도 평가 Eslicarbazepine은 CYP1A 및 CYP3A4에 거의 영 향이 없었음(<2배). CYP2C19도 유도되지 않음.
약물대사효소유 도에 대한 영향- CYP3A4	<i>in vitro</i> 사람 간 세포 GLP	Eslicarbazepine: 0, 3, 10, 30 ug/ml R-licarbazepine: 0, 0.3, 1, 3, 10 ug/ml OXC: 0, 0.1, 0.3, 1, 3 ug/ml	· CYP3A4유도 평가 Eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC모두 CYP3A4의 유도제로 고려되지 않음
약물대사효소유 도에 대한 영향- CYP2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4	<i>n vivo</i> male NMRI 마우스의 간 마이크로솜	ESL, OXC, CBZ : 30 mg/kg, 5일 투여 군당 5마리	· CYP효소계 평가 ESL: CYP2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 유도 OXC: CYP2C9, 2D6, 2C19, 3A4 유도 CBZ: CYP2C9, 2D6, 2C19, 3A4 유도
수송체 기전 연 구	<i>in vitro</i> Caco-2 cells	ESL, Eslicarbazepine, R-licarbazepine, OXC verapamil : apical transport MK571: apical transport dinitrophenol: basal and apical transport	100uM ESL, Eslicarbazepine, R-licarbazepine는 apical-basal 수송보다 basal-apical 수송이 더 높음. 10uM에서 Eslicarbazepine, R-licarbazepine의 수 송율은 유사함. 10uM에서 ESL의 수송율은 Eslicarbazepine, R-licarbazepine의 수송율보다 높음 ESL은 능동적으로 수송되지 않음. 3~100uM ESL 에서 선형 농도 의존적 수송율은 수동확산에 의 한 수송을 보여줌. Na+ 부재하에, ESL은 apical-basal 수송에 대한 영향 없이 감소된 basal-apical 수송 경향이 있음. ESL과 OXC의 수송은 양방향으로 확인됨

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 전압의존성 Na전류를 억제하며, 흥분성/억제성 신경전달물질의 유리를 억제하였음
- 다만, veratrine유도 glutamine, aspartic acid, GABA유리 증가를 억제하지 못함
- Strychnine, NMDLA, kainic acid에 의한 경련은 억제하지 못하였으나, metazole, bicuculline, picrotoxin에 의한 경련 및 전기자극에 의한 경련에 대하여 억제작용을 나타내었음. 또한 각막 발화시험에서도 발화를 지연시키고, 회피시험에서도 회피시간을 유의하게 증가시켰음
- 회전봉시험, 정향반사, 근육긴장도 및 open field 시험에서 중추억제작용이 관찰되었으며, 포르말린 족저시험에서 진통작용이 관찰되었음
- 수용체 선택성 시험결과, adenosine A1(h), GABA A-1, melatonine, 5-HT1A(h), 5-HT1B에 억제작용이 있었음
- 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 안전성약리시험에서 중추억제, 호흡억제 반응이 관찰되었으며, 심혈관계에서는 hERG 억제를 나타냈으나, APD₉₀을 감소시켰고, QT연장도 관찰되지 않았음.
- 기타 신장, 위장관계 영향 평가시험에서 지나트륨혈증 등 전해질 이상과 장관수송억제작용이 관찰되었음.
- ADME시험결과, 이 약은 생체이용율이 90%이상으로 높았으며, 낮은 혈장단백결합율을 보였고 태반을 쉽게 통과하는 것으로 확인되었음.
- 약동학적 상호작용 시험에서 CYP3A4유도 및 CYP2C19억제와 관련한 약물과 상호작용 가능성이 확인되었음.
- 이상의 약리에 관한 자료를 통해 확인된 사항들이 신청한 허가사항의 사용상의 주의사항(이상반응, 전문가를 위한정보 등)에 적절히 반영되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 33건, 임상약리시험자료 22건, 안전성유효성 입증자료 8건

1상 (22건)	- 생체이용률시험 5건 - 생물학적동등성시험 2건 - 건강인 대상 PK 시험 6건 - 특수집단 연구(신장애 또는 간장애) 2건 - 약물상호작용시험 7건 - 약력학 시험 1건
2상 (6건)	- 부분발작이 있는 성인 대상 시험 1건 - 부분 난치성 뇌전증 소아 대상 시험 2건 - 양극성 장애 대상 시험 3건
3상 (5건)	- 부분발작이 있는 성인 대상 핵심 임상시험 3건 - 부분발작의 보조요법 치료제로서 소아대상 시험 1건 - 부분발작이 있는 성인 대상 한국인 포함 임상시험 1건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-304시험으로, 3건의 시험 모두 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는, 난치성 단순 또는 복합 부분발작이 있는 성인을 대상으로 한 2개 파트, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험임.
 - 301, 302 시험은 모두 Part I과 PartII로 구성되어지며, Part II는 Part을 완료한 시험대상자의 1

년간 장기 안전성 시험임.

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

- 생물약제학 시험 실시: 정제와 경구용 현탁액 및 시판용 정제(TBM)와 임상시험용 정제(CTF)사이의 생물학적 동등성을 입증하였으며, 공복시와 식후상태에서 약동학 평가 결과, 식이에 의한 영향은 없는 것으로 판단됨. ESL 경구 복용시 약 95%가 eslicarbazepine으로 대사되는 것으로 나타났음.

단 계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
생물약제학 시험						
1상	BIA-2093-109	경구용 현탁액과 두 가지 용량의 정제 형태의 ESL의 단회 투여시 약동학 및 BA 평가	공개, 무작위배정, 3-way 교차, 단회 800mg 용량	건강 성인	16mL 경구현탁액 또는 4x200mg 정제 또는 1x800mg 정제	- ESL의 대사체인 BIA 2-005(S-licarbazepine 및 R-licarbazepine)의 혈중농도 프로파일이 세 가지 제형에서 유사하게 나타났음. - Cmax 와 AUC 의 GMR 비교하였을 때 세 가지 제형(200mg정제, 800mg 정제, 경구현탁액)은 생물학적으로 동등함을 보였음.
1상	BIA-2093-122	시판용 정제 제형과 임상 시험 제형의 단회 투여시 약동학 및 BA 평가	단일 기관, 단회 투여, 무작위 배정, 2-방향 교차 시험	건강 성인	400mg, 600mg 800mg 정제	- 시판용 정제(400mg, 600mg, 800mg)와 임상 시험용 정제 간 생물학적으로 동등함을 보였음.
1상	BIA-2093-117	시판용 제형 400 mg 및 800 mg 사이의 용량 비례성 및 ESL의 PK에 대한 식이 영향 평가	단일기관, 공개, 무작위배정, 성별 균형, 3-way 교차, 3-period, 3-sequence	건강 성인	2x400mg, 800mg 정제	- 2x400mg 정제와 1x800mg 정제의 혈중농도 프로파일 유사하였음. - 공복 및 식후상태에서 800mg 정제 단회 투여 후 생체이용률 유사하였음
1상	BIA-2093-103	ESL 800mg 경구투여시 약동학에 미치는 식이 영향 평가	단일기관, 공개, 무작위배정, 2-way 교차	건강 성인	4x200mg 정제	- 공복 및 식후(표준식사) ESL 800mg 단회 투여 후 생체 이용률 유사하였음.
1상	BIA-2093-104	ESL 900mg 과 OXC 900mg 경구 투여후 약동학 시험	단일기관, 공개, 무작위배정, 2-way 교차	건강 성인	ESL 900mg QD 300mg+600mg 정제, OXC 900mg QD 300mg+600mg 정제	- ESL이 OXC에 비해 활성 대사 물질(S-licarbazepine, R-licarbazepine, OXC)의 총 AUC가 18% 더 높게 나타났음.
1상	BIA-2093-110	ESL 1일1회 또는 1일2회 용량과 OXC의	단일기관, 공개, 무작위배정, 2-way 교차	건강 성인	ESL 900mg QD 2x450mg 정제,	- ESL 및 OXC투여 후 생성되는 대사체의 비율이 차이가 있었음. ESL는 S-licarbazepine이 약 95% 차지하였으며, L-carbazepine은 4.5%, OXC는 1.0%로 나타났음.

		1일2회 용량의 약동학 비교			ESL 450mg BID 450mg 정제 OXC 450mg BID 300mg+ 150 mg정제 8일간 투약	
1상	BIA-2 093-1 15	ESL과 eslicarbazepi ne R-carbazepi ne 경구 투여시 대사체의 분포 조사	단일기관 공개 무작위배정, 4개 평행군 시험	건강 성인	ESL 900mg 또 는 eslicarbazepi ne 450mg + R-carbazepin e 450mg 또 는 eslicarbazepi ne 450mg 또 는 S-carbazepin e 450mg	- eslicarbazepine 450mg과 R-carbazepine 450mg을 함께 투여시, 혈중 R-carbazepine의 농도가 eslicarbazepine의 농도의 43%이었음. - eslicarbazepine 450mg과 S-carbazepine 450mg 투여시 총 활성대사체의 총량은 R-carbazepine 이 더 높은 것으로 나타났음.

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 임상약리시험은 건강한 성인(4건) 및 환자를 대상으로 27건의 임상시험을 실시함

단 계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
건강인 대상 PK						
1상	BIA 2-093 /-01	ESL의 약동 학, 임상 EEG, 내약 성, 안전성W 시험	이 중 눈 가 림, 무작 위 배 정 , 위 약대조, 단회 용량 증량시험	건강 성인	ESL 또는 위약 단회 상승 경구 투여 20, 50, 100, 200, 400, 600, 900, 1200mg	- 최대혈중농도시간(t_{max}): 0.75~4h, 반감기($t_{1/2}$) : 8~17h - 신장청소율은 용량에 상관없이 약 20mL/min - 시험용량(20~1200mg)에서 BIA 2-005의 AUC 및 Cmax는 거의 용량비례적으로 증가함 - EEG 결과에서 600mg 및 1200mg의 모든 측정시 점(2.5h, 6.5h)과 900mg의 6.5h에서 95% CI 비교 시 경계선상의 유의성을 나타냄
1상	BIA 2-093 /-02	ESL의 약동 학, 임상 EEG, 내약 성, 안전성W 시험	이 중 눈 가 림, 무작 위 배 정 , 위 약대조, 반복 용량 증량시험	건강 성인	ESL 또는 위약 경구 투여 200mg BID 400mg QD 800mg QD 1200mg QD 8일간 경구 투여	- 최대혈중농도시간(t_{max}): 2~3h, 반감기($t_{1/2}$) : 8~21h - 신장청소율은 용량에 상관없이 약 20~30mL/min - 평균축적비(R_o) :3.0 (BID 투여시), 1.4~1.7(QD 투여시) - BIA 2-005의 AUC 및 Cmax는 거의 용량비례적으 로 증가함 - EEG 결과 95% CI 에서 위약에 비해 모든 용량수준 에서 통계학적 유의한 증가 나타났음.
1상	BIA	ESL의 단회	이 중 눈 가	건강	Phase A :	- 최대혈중농도시간(t_{max}): 1.8~3.5h,

	2-093 /113	투여 및 항정 상 태 에 서 의 약동학, 내약 성 및 안전성 시험	립, 무작 위 배 정 , 위약대조	성인	단회투여 ESL 또는 위 약 1 8 0 0 m g , 2400mg Phase B : 반복투여(8 일) ESL 또는 위 약 1 8 0 0 m g QD, 2 4 0 0 m g QD	- 반감기($t_{1/2}$) : 11.1~11.8h(단회), 10.4~11.3h (반복) - 신장청소율: 20~40mL/min - 평균축적비(R_o) :1.47 (1800mg), 2.13(2400mg) - 항정상태 도달시간 : 4~5일 - 소변회수율 : 투여량의 38%(투여후 24h 까지)
1상	BIA 2-093 /118	Thorough QT/QTc 평 가시 안전하 게 투여될 수 있는 ESL의 최대 내약 용 량 결정	이 중 눈 가 립, 무작 위 배 정 , 위약대조, 순차적 반 복 증량 시험	건강 성인	원계획: 3 6 0 0 , 4 8 0 0 , 6 0 0 0 , 7 2 0 0 m g , QD for 5 days 수정된 계획 3 6 0 0 m g QD (cohort 1) 3 0 0 0 0 m g QD (2일)	- 3000mg 및 3600mg 용량 모두에서 어지러움, 오심, 두통, 피로가 높은 비율로 발생하여 시험 중단 - 최대 내약 용량으로 2400mg으로 선택하였음.
건강인을 대상으로 한 PD 시험						
1상	BIA 2-093 /116	건강한 시험 대 상 자 에 서 ESL이 심장 재분극에 미 치는 영향을 평 가 . QT/QTc 정 밀 평가시험	이 중 눈 가 립, 무작 위 배 정 , 위약대조, 공개 활성 대조, 4- 기간 교차	건강 성인	E S L 1 2 0 0 m g QD 또는 2 4 0 0 m g QD 또는 Moxifloxaci n 400mg 또는 위약	- QTcl 기간의 베이스라인 대비 평균 변화: ESL 1200mg군, -5.8msec, ESL 2400mg 군, -4.7msec - 목시플록사신 : 5.5msec, - 위약 : -2.7msec - ESL 임상용량(1200mg) 및 과량투여시(2400mg) ECG에 영향을 미치지 않았음
내인성BIA -2093-105인자를 검토한 PK 시험						
1상	BIA -2093 -105	건강한 젊은이 와 고령자에서 의 ESL의 약 동학, 내약성 및 안전성 시 험	공개, 비 무 작 위 배 정	고령 자(≥ 6 5세), 비고 령자(18~3 8세)	단회 투여: ESL 600mg 반복투여 : ESL 600mg QD(8일)	- 노인/젊은이의 eslicarbazepine의 C_{max} , AUC ₀₋₂₄ 에 대한 GMR : 단회투여, 0.95[0.81;1.14], 1.02[0.86;1.24] 반복투여, 0.88[0.77;1.03], 0.98[0.90;1.09] - 반감기($t_{1/2}$)는 : 10.5h(젊은이), 11.1h(노인) - 연령에 의한 용량조절은 필요하지 않은 것으로 판 단됨.
IIa 상	BIA -2093 -202	난치성 부분발 작이 있는 소 아 및 청소년 대상 ESL의 부		2-6세 7~11 세, 11~17	-ESL 5mg/kg/day 15mg/kg/day 30mg/kg/d	- eslicarbazepine의 Cmax는 연령에 따라 비슷 하였으나 청소율은 연령이 낮을수록 증가하였고, AUC는 감소하였음.

		가요법으로서 유효성 및 내 약성 평가		세	ay 각 용량에 대한 각 4주간 총 12주간 반복투 여	
1상	BIA -2093 -111	증등도의 간손 상 환자와 건 강 인 에 서 의 ESL 의 항정 상태 약동학 비교	공개, 반 복투여	건강 성인 증등도 간장애 Child- pugh 7-9)	ESL 800mg QD, 8일	- 간손상 환자군에서 모약물인 ESL이 건강인에서 보다 더 많이 검출되었으나, 검출된 양은 0.01%정도임. - eslicarbazepine의 약동학은 두 그룹에서 차이가 없었으며, 간손상 환자군에서 내약성은 양호하였음. - 간손상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 판단됨.
1상	BIA -2093 -112	신손상 환자에 서의 ESL의 약동학, 내약 성 및 안전성 연구	공개, 단회 투여, 단일 기관,	정상~ ESRD	ESL 800mg 단회투여	- 시험군 Group 1: 건강인(CrCL > 80mL/min) Group 2: 경증(CrCL 50-80mL/min) Group 3: 증등도(CrCL 30-50mL/min) Group 4: 중증(CrCL <30mL/min) Group 5: ESRD - AUC는 신기능 손상 정도에 따라 감소하였으 며, Cmax는 각 그룹별 유의하게 차이가 없었 음 - eslicarbazepine의 걸보기 청소율 및 신장 청소 율은 신기능 정도에 따라 감소하였음. - 소변으로 배설된 eslicarbazepine은 중등 및 증등 신손상 환자에서 감소하였음. - ESRD 환자에서 투석이 대사체를 제거하는 효 과적인 방법이었음. - ESL의 주요 배설 경로가 신장이며, 신기능에 따라 대사체의 배설능력이 감소하므로, 신기능 에 따른 용량조절이 필요할 것으로 판단됨.
상호작용 PK 시험						
1상	BIA -2093 -119	건강인 대상 ESL 과 Lamotrigine(L MT) 의 약동 학적 상호작용 연구	공 개 , 1-sequenc e	건강 성인	ESL, LMT	- ESL 과 LMT 병용시 eslicarbazepine의 Cmax 와 AUC의 GMR : 94.58[84.49;102.24] 와 96.19[90.76;101.95] - ESL 과 LMT 병용시 LMT의 Cmax 와 AUC의 GMR : 87.79[81.74;94.30], 86.03[80.62;91.80] - 항정상태에서 ESL 1200mg QD 과 LMT 150mg QD 병용시 유의한 PK 변화는 없음.
1상	BIA -2093 -120	건강인 대상 ESL 과 Topiramate(T PM) 의 약동 학적 상호작용 연구	공 개 , 1-sequenc e	건강 성인	ESL, TPM	- ESL 과 TPM 병용시 eslicarbazepine의 Cmax 와 AUC의 GMR : 86.79[81.86;92.94] 와 92.70[89.21;96.32] - ESL 과 TPM 병용시 TPM의 Cmax 와 AUC의 GMR : 81.58[77.48;85.89], 81.81[79.69;84.00] - 항정상태에서 ESL 1200mg QD 과 TPM 200mg QD 병용시 TPM에 의해 ESL 의 PK에 유의한 변화는 없 으나, ESL은 TPM의 PK에 영향을 미치는 것으로 판 단됨.(AUC 약 20% 감소)

1상	BIA -2093 -121	건강인 대상 ESL 과 Phenytoin(PH T) 방출조절제 의 약동학적 상호작용 연구	공개, 1-sequenc e	건강 성인	ESL, PHT	- ESL 과 PHT 병용시 eslicarbazepine의 Cmax 와 AUC의 GMR : 68.67[64.94;72.62] 와 67.41[64.72;70.22] - ESL 과 PHT 병용시 PHT의 Cmax 와 AUC의 GMR : 130.74[116.98;146.11], 135.14[120.95;151.00] - 항정상태에서 ESL 1200mg QD 과 PHT 300mg QD 병용시 상호 PK에 영향을 주었음: 병용투여시 ESL의 전신노출(AUC)는 33% 감소하고, PHT의 전신노출(AUC)는 30% 증가하였음.
1상	BIA -2093 -107	건강인에서 ESL이 digoxin 의 약동학에 미치는 영향, 내약성, 안전성 연구	아중년기 및 반 복투여 무작위 배정 위약조, 2-way 교차시 험	건강 성인	ESL, digoxin	- ESL에 의해 digoxin의 AUC는 유의한 변화가 없으나 Cmax는 15% 감소하였음. - ESL과의 병용투여시 digoxin의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 판단됨
1상	BIA -2093 -108	건강인에서 ESL이 wafarin의 약 동학에 미치는 영향, 내약성, 안전성 연구	공개 반복투여 single period 시험	건강 성인	ESL, wafarin	- ESL에 의해 R-wafarin 은 PK에 영향이 없었으나, S-wafarin은 영향이 있었음 (AUC와 Cmax 의 약 20% 감소)
1상	BIA -2093 -114	건강인에서 ESL이 복합 경구피임제의 약동학에 미치 는 영향, 내약 성 및 안전성 연구	공개 무작위배 정 2-way 교 차시험	건강 여성	ESL, levonorgestr e, ethinylestra diol	- ESL에 의해 levonorgestrel 및 ethinylestradiol의 AUC 및 Cmax 가 모두 감소하였음. - 경구피임제와 병용 시 경구피임제의 피임효과가 충분 하지 않을 수 있을 것으로 판단됨.
1상	BIA -2093 -124	건강인 대상 ESL 과 simvastatin 의 약동학적 상호작용 및 내약성 연구	단일기관, 공개, 이원 교차, 무작 위배정	건강 성인	ESL, simvastatin	- Simvastatin과 ESL 병용투여시, 심바스타틴 및 대사 체의 노출이 감소하였음. - ESL 병용투여후 simvastatin의 Cmax 61.1% 감소, AUC 53.9% 감소하였으며, simvastatin b-hydroxyacid 의 Cmax 41.0% 감소, AUC 51.1% 감소하였음. - 시험대상자 7명에서 특별관심 대상 AE인 경증 내지 중등증의 피부 발진이 보고되었으며, 이중 6명은 조기 중단하였음. 1명에서 중증 아미노전이효소 상승이 보 고되었으며 회복되었음.
1상	BIA -2093 -129	건강인 대상 ESL 과 Carbamazepin (CBZ) 의 상 호작용 연구	단일기관, 공개, 무작 위배정	건강 성인	ESL, CBZ	- CBZ와 ESL 병용투여시, 에슬리카르바제핀의 노출이 감소하였으나, 카르바제핀의 PK에는 유의한 변화 없 음. - CBZ 병용투여후 에슬리카르바제핀의 Cmax 21.5% 감 소, AUC 31.9% 감소 - ESL 병용투여후 CBZ의 Cmax 6.7% 감소, AUC 9.7% 감소, CBZ-에폭시드의 Cmax 0.1% 감소, AUC 2.4% 감소 - 가장 흔히 보고된 이상반응은 신경계 장애로 두통, 졸 음, 어지러움, 미각이상, 근육긴장이상, 감각이상, 실신

						전 상태, 주의력장애, 언어장애, 떨림)과 전신장애(무력증) 있었음.
1상	BIA -2093 -150	건강인 대상 ESL 과 rosuvastatin의 약동학적 상호 작용, 안전성, 내약성 연구	단 일 기 관, 고 정 순 서, 공개시험	건강 성인	ESL, rosuvastatin	- Rosuvastatin과 ESL 병용투여시, 로수바스타틴의 전신 노출이 감소하였음. - ESL 병용투여후 로수바스타틴의 C _{max} 36% 감소, AUC 37~39% 감소 - 투여기 A 동안 가장 흔한 TEAE는 CPK 상승이었으며, 투여기 B 동안 가장 흔히 보고된 TEAE는 두통, 피로, 식용증가, 졸음.
1상	SEP09 3-453	건강 성인 대상 신체적 의존성 평가	단 일 기 관, 이 중 맹 검, 맹 행 군, 위 약 대조	건강 성인	1주 400mg qd 또는 위약 → 이후 4주 800mg qd 또는 위약 → 이후 3주 위약(시험약 투여 중단)	1.투여 중단 21일 동안 34-item Physician Withdrawal Checklist (PWC-34)의 총 점수에서 항정상태의 베이스라인과의 최대 변화량(CSSBmax)에 대한 비열등 평가 -평균: 이 약 투여군 2 vs. 위약 1.6 -LS mean: 이 약 1.97 vs. 위약 1.62로 두 군에서 유사하였음. 2.불안과 오심에 대한 CSSBmax는 각 이 약 25 vs. 위약 13.67, 이 약 12 vs. 위약 6.73 으로 불안과 오심에 대해서는 이 약 투여 중단 시 증가하는 것으로 나타났고, LSEW, SSAI, POMS-Bi, DAT, DSST, HVLT-R은 두 군에서 유사하였음.

6.4.1. 약동학시험(PK)과 최초 내약성

1) 건강한 시험대상자에서의 약물동태

- 건강 성인 대상 ESL 20, 50, 100, 200, 400, 600, 900, 1200mg 정제의 단회투여 용량증량시험에서,
 - 최대혈중농도시간(t_{max})은 용량이 증가함에 따라 점차 증가(0.75~4시간)
 - 신장청소율은 용량에 상관없이 약 20mL/min
 - BIA 2-005(eslicarbazepine 및 l-carbazepine)의 노출정도(AUC)와 C_{max}는 시험용량 범위에서 거의 용량 비례적이었음.
- 건강 성인 대상 ESL 200, 400, 800, 1200mg 정제의 8일간 반복투여(200mg은 1일 2회, 나머지 용량은 1일 1회) 용량증량시험에서,
 - 최대혈중농도시간(t_{max})은 용량과 상관없이 약 2~3시간
 - 신장청소율은 용량에 상관없이 약 20mL/min
 - 평균 축적비는 1일 2회 투여시(200mg 용량군) 약 3.0, 1일 1회 투여시(나머지 용량군) 약 1.4~1.7
 - BIA 2-005(eslicarbazepine 및 l-carbazepine)의 노출정도(AUC)와 C_{max}는 시험용량 범위에서 거의 용량 비례적이었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 약동학 시험

1) 소아

- 부분발작이 있는 소아 및 청소년(2~6세, 7~11세, 11~17세의 3군으로 구분)을 대상으로 ESL 5mg/kg/day, 15mg/kg/day, 30mg/kg/day의 세 가지 용량에 대해 각각 4주간, 총 12주간 반복 투여하였음.
 - eslicarbazepine의 C_{max}는 연령에 따라 비슷하였으나 연령이 낮을수록 청소율은 증가하였고,

AUC는 감소하였음.

- 성인 대상 임상시험자료와 소아 임상시험 자료를 혼합하여 분석한 집단약동학 모델링/시뮬레이션 분석 결과, 2~6세의 소아에서의 최적 용량은 27.5mg/kg/day, 6세 이상의 소아에서의 최적 용량은 20mg/kg/day 임.

2) 고령자

- 건강한 고령자(65세 이상) 12명에게 ESL 600mg 단회투여 후 8일 동안 600mg QD로 반복투여하였음.
 - 단회 투여후, 에스리카르바제핀의 C_{max}, AUC₀₋₂₄ 및 AUC_{0-∞} 고령자/비고령자 GMR 및 95 % CI는 각 0.95 [0.81; 1.14], 1.02 [0.86; 1.24] 및 1.06 [0.88; 1.32]이었음.
 - 반복 투여후, 에스리카르바제핀이 C_{max}, AUC₀₋₂₄, 및 AUC_{0-∞} 비율은 0.88 [0.77; 1.03], 0.98 [0.90; 1.09], 및 1.01 [0.89; 1.18]이었음.
 - 에스리카르바제핀의 반감기(t_{1/2})는 비고령자와 고령자 그룹에서 각각 10.5시간 및 11.1시간이었음.
 - 에스리카르바제핀의 PK 프로파일은 비고령자와 고령자 시험대상자에서 유사하였으며, 성인에서의 연령에 근거한 ESL 용량 조정은 필요하지 않은 것으로 판단됨 .

3) 신장애

- 건강인, 경증, 중등, 중증 및 ESRD 신장애 환자 대상 ESL 800mg을 단회 경구투여 시, .
 - 각 군은 크레아티닌 청소율에 따라 구분됨; 건강인(CrCL > 80mL/min), 경증(CrCL 50-80mL/min), 중등도(CrCL 30-50mL/min), 중증(CrCL <30mL/min), ESRD
 - 신기능 손상 정도에 따라 eslicarbazepine의 AUC는 건강인에 비해 1.6배(경증), 2.1배(중등), 2.3배(중증) 증가하였으며, 반감기는 1.7배(중등), 2.6배(중증) 증가하였음. C_{max}는 각 그룹별 큰 차이가 없었음. 다른 부차적인 대사산물도 신기능 손상정도가 심각해짐에 따라 AUC와 반감기가 증가하였음.
 - eslicarbazepine의 걸보기 청소율 및 신장 청소율은 신기능 정도에 따라 감소하였음.
 - 소변으로 배설된 eslicarbazepine은 중등 및 중증 신손상 환자에서 감소하였음.
 - ESRD 환자에서 투약후 12시간 후에 실시된 투석에 의해 대사체가 제거되었음.
 - ESL의 주요 배설 경로가 신장이며, 신기능에 따라 대사체의 배설능력이 감소하므로, 신기능에 따른 용량조절이 필요할 것으로 판단됨.

4) 간장애

- 중등도의 간장애(Child-Pugh category B, score 7-9) 환자 및 건강한 성인에게 ESL 800mg 을 8일간 반복 경구투여 시,
 - 간손상 환자군에서 모약물인 ESL이 건강인에서 보다 더 많이 검출되었으나, 검출된 양은 0.01% 정도로 작은 양으로 약동학에 영향을 미치는 정도는 아니었음.
 - eslicarbazepine이 주요 대사체이며 2/3는 미변환체로 소변으로 배출되고 1/3은 glucuronide 포함체로 배출되었으며, 건강인과 간손상 환자간의 차이는 크지 않았음.
 - 두 그룹에서 eslicarbazepine은 전체의 91%에 해당하고, 전체 활성 대사체의 총합(eslicarbazepine + 1-carbazepine + OXC)가 전체의 94% 에 해당
 - eslicarbazepine의 약동학은 두 그룹에서 차이가 없었으며, 간손상 환자군에서 내약성은 양호하였음.
 - 간손상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 판단됨.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 약동학시험

1) 약물상호작용시험

(1) 라모트리진과의 상호작용

- 라모트리진과 ESL의 병용투여시 상호간의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았음.
 - ESL 1200mg QD 반복투여 후 ESL과 라모트리진 병용시 라모트리진의 Cmax와 AUC의 GMR은 각각 87.79[81.74;94.30]와 86.03[80.62;91.80]임
 - 라모트리진 150mg QD 반복투여 후 라모트리진과 ESL 병용시 에슬리카르바제핀의 AUC와 Cmax의 GMR은 각각 94.58[84.49;102.24]와 96.19[90.76;101.95]임

(2) 토피라메이트와의 상호작용

- 토피라메이트와 ESL의 병용투여시 토피라메이트에 의한 에슬리카르바제핀의 약동학에는 영향이 없었으나 에슬리카르바제핀에 의해 토피라메이트의 약동학에 영향이 있었음
 - ESL 1200mg QD 반복투여 후 ESL과 토피라메이트 병용시 토피라메이트의 Cmax와 AUC의 GMR은 각각 81.58[77.48;85.89]와 81.81[79.69;84.00]임
 - 토피라메이트 200mg QD 반복투여 후 ESL과 병용시 에슬리카르바제핀의 AUC와 Cmax의 GMR은 각각 86.79[81.86;92.94]와 92.70[89.21;96.32]임
 - ESL과 병용시 토피라메이트의 노출 감소가 나타날 수 있을 것으로 판단됨.

(3) 페니토인과의 상호작용

- 페니토인과 ESL의 병용투여시 에슬리카르바제핀 및 페니토인의 약동학에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났음.
 - ESL 1200mg QD를 17일간 복용 후 방출제어형 페니토인 병용시 페니토인의 AUC와 Cmax가 각각 35%, 30% 증가하였음.
 - 방출제어형 페니토인 300mg QD 6일간 복용후 ESL 병용시에 ESL의 AUC와 Cmax가 약 30% 감소하였음.
 - ESL와 페니토인 병용시 유의한 ESL의 노출감소 및 페니토인의 노출 증가가 나타날 수 있을 것으로 판단됨 .

(4) 카르바마제핀과의 상호작용

- ESL과 카르바마제핀의 병용투여시 카르바마제핀의 약동학에는 유의한 변화가 없었으나, 에슬리카르바제핀의 노출이 감소하였음.
 - 카르바마제핀 400mg 복용후 에슬리카르바마제핀의 Cmax 21.5% 감소, AUC 31.9% 감소하였음.
 - ESL 800mg QD 35일간 복용후 카르바마제핀 400mg 복용시 카르바제핀의 Cmax 6.7%, AUC 9.7% 감소하였으며, 카르바마제핀-에폭시드의 노출에 미치는 영향도 미미하였음(Cmax 0.1% 감소, AUC 2.4% 감소)
 - 가장 흔히 보고된 이상반응은 신경계 장애로 두통, 졸음, 어지러움, 미각이상, 근육긴장이상, 감각이상, 실신전 상태, 주의력장애, 언어장애, 떨림)과 전신장애(무력증) 이었음.

(5) 디곡신과의 상호작용

- ESL과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것을 나타냈음.
 - ESL 1200mg QD 또는 위약과 디곡신을 병용 투여시 디곡신의 AUC는 유의한 변화가 없었으나, Cmax는 15% 감소하였음.
 - ESL과 병용투여시 디곡신의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 판단됨.

(6) 와파린과의 상호작용

- ESL과 와파린의 병용투여시 와파린의 약동학에 영향을 미치는 것으로 나타났음.
 - 와파린 항정상태에서 ESL 1200mg QD 및 와파린 단독복용시 R-wafarin의 약동학에는 변화가 없었으나 S-wafarin의 AUC는 23% Cmax는 19% 감소하였음.

- ESL과 병용투여시 와파린의 노출 감소가 나타날 수 있을 것으로 판단됨.

(7) 경구피임제와의 상호작용

- ESL이 복합 경구피임제의 약동학에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났음.
 - ESL 1200mg QD 15일간 복용후 경구피임제[에티닐에스트라디올 30ug/레보노르게스트롤 150ug]를 단회 경구복용시 ESL에 의해 ethinylestradiol 및 levonorgestrel 의 AUC는 각각 42%, 37% 감소하였으며, Cmax 는 각각 20%, 13% 감소하였음.
 - 경구피임제를 ESL과 병용 시 경구피임제의 피임효과가 충분하지 않을 수 있을 것으로 판단됨.

(8) 심바스타틴과의 상호작용

- ESL과 심바스타틴(CYP3A4의 기질)의 병용투여시 심바스타틴의 전신노출이 감소하였음.
 - 심바스타틴과 ESL 800mg을 14일간 병용 투여 후, 심바스타틴의 Cmax 61.1% 감소, AUC 53.9% 감소하였으며, simvastatin b-hydroxyacid 의 Cmax 41.0% 감소, AUC 51.1% 감소하였음.
 - 시험대상자 7명에서 특별관심 대상 AE인 경증 내지 중등증의 피부 발진이 보고되었으며, 이중 6명은 조기중단하였음. 1명에서 중증 아미노전이효소 상승이 보고되었으며 회복되었음.

(9) 로수바스타틴과의 상호작용

- ESL과 로수바스타틴(OATP1의 기질)의 병용투여시 로수바스타틴의 전신노출이 감소하였음.
 - 로수바스타틴과 ESL 800mg을 14일간 병용 투여 후, 로수바스타틴의 Cmax 36% 감소, AUC 37~39% 감소하였음.
 - 로수바스타틴 단독 투여기간 동안 가장 흔한 TEAE는 로수바스타틴의 특별관심대상 이상사례인 CPK(Creatinine Phosphokinase) 상승이었으며, 병용 투여기간 동안 가장 흔히 보고된 TEAE는 두통, 피로, 식욕증가, 졸음이었음.

2) 식이

- 공복시 및 표준 식사 후 ESL 800mg 단회 투여 후 BIA 2-005(eslicarbazepine 및 l-carbazepine)의 생체 이용율이 유사하였음.
 - ESL 800mg 정제 단회 복용후, 식후 BIA 2-005의 AUC 및 Cmax 의 GMR은 약 100.96[94.08;108.35]와 96.75[94.27;99.29] 였음.
 - ESL 400mg 정제로 2정을 단회 복용후, 식후 BIA 2-005의 AUC 및 Cmax 의 GMR은 약 100[95;104]와 114[104;125] 였음.
 - 공복시와 비교하여 식후의 T_{max} 및 반감기의 유의한 변화 없었음
 - ESL의 약동학에 대한 식이의 영향은 없는 것으로 판단됨.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 성인대상 3상 임상시험 3건(301, 203, 303)에서 얻은 데이터로 성인의 집단 약동학 모델을 구축하고, 소아대상 3상 임상시험(305) 및 2상 임상시험(202)자료에서 얻은 데이터로 소아의 집단약동학 모델을 구축하였음.
 - 소아의 집단약동학 모델에서 겔보기청소율(CL/F)는 체중에 의해 영향을 받았으며, 2~6세 소아의 청소율은 15kg 인 경우 1.4L/h 이었고 체중이 증가함에 따라 용량-비례 이상으로 증가하여(지수 1.73), 18kg인 소아는 1.92L/h 임. 7~18세의 소아는 체중 41kg인 경우 2.83L/h 이고 체중 증가에 따라 용량-비례 이하로 증가하여(지수 0.407) 50kg인 소아의 경우 3.07L/h 였음.
 - 2~6세의 소아는 7세 이상의 소아 및 청소년과는 다른 양상으로 체중의 영향을 받았으며, 7세 이상의 소아와 동일한 노출을 위해서는 2~6세 소아는 더 높은 용량을 필요로 함.
 - 소아용량 설정을 위한 시뮬레이션에서 6세 이상의 소아 용량의 20mg/kg/day 와 유사한 정도의 노출을 나타내는 2~6세 소아의 적정 용량은 27.5mg/kg/day 였음.

- 6세 이상의 소아와 동일한 노출을 얻기 위해서 2~6세 소아에서의 용량은 27.5mg/kg/day 이나, 시험 305의 연령 2~6세 소아 시험대상자의 약 1/3이 27.5mg/kg/day 이하의 용량을 투여받았으며, 10mg/kg/day 용량을 투여받은 시험대상자를 제외하고 20 또는 30mg/kg/day 용량을 투여받은 mITT 분석군을 대상으로 약동-약력학 분석결과, 표준발작빈도의 상대감소는 용량 의존적임.

6.4.5. 약력학시험(PD) (CTD 5.3.4.1)

- 건강한 성인 대상자에서 ESL이 심장 재분극에 미치는 영향을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 활성대조 4-기간 교차시험에서,
 - ESL 1200mg, 2400mg, 위약을 1일 1회, 5일간 투여하고, 활성대조군으로 목시플록사신을 제5일째 1회 투여한 결과, QTcI 기간의 베이스라인 대비 평균 변화는 ESL 1200mg 투여군에 -5.8msec 였고, ESL 2400mg 투여군에서는 -4.7msec 였음. 반면 목시플록사신군은 5.5msec 와 위약대조군은 -2.7msec로 시험 디자인의 타당성을 확인하였음. 따라서, ESL은 임상용량 및 과량 투여시 건강한 인의 심장재분극에 미치는 영향이 없는 것으로 나타났음.
- 의존성 시험: 1일 800mg을 4주 동안 복용후 중단한 건강 성인 대상 신체 의존성 연구에서 1차 평가 변수인 21일의 투여 중단 기간 동안 34-item Physician Withdrawal Checklist (PWC-34)의 총 점수에서 항정상태의 베이스라인과의 최대 변화량(CSSBmax)에 대한 비열등 평가한 결과, LS mean: 이 약 1.97 vs. 위약 1.62로 두 군에서 유사하였음. 불안과 오심에 대한 CSSBmax는 각 이 약 25 vs. 위약 13.67, 이 약 12 vs. 위약 6.73 으로 불안과 오심에 대해서는 이 약 투여 중단 시 증가하는 것으로 나타났고, LSEW, SSAI, POMS-Bi, DAT, DSST, HVLT-R은 두 군에서 유사하였음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

- 탐색적 임상시험(2건), 치료적 확증 시험이(3건), 국제적 유효성 시험(1건), 소아대상 임상시험(1건), 단일요법(1건), 장기 추적 임상시험(5건)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
탐색적 POC 연구						
2상	BIA-20 93-201	성인(18~65세)의 난치성 부분 발작의 보조치료로 ESL의 유효성 및 안전성 평가	2상, 다기관, 무작위 배정, 부가요법, 강제적정, 이중눈가림, 위약대조 시험	난치성 부분 발작 성인 환자	-위약 -ESL QD -ESL BID 초회량으로 400mg/day, 4 주 마 다 400mg/day 씩 최대 1200mg/day 까지 증량	* 적응증 및 주요 선정 기준 난치성 부분발작이 있는 남녀 환자(18~65세), 무작위배정 전 2개월 이내에 한달에 4회이상 발작, 무작위배정 전 2개월간 최대 2가지 AED 안정적 용법 투여 환자. * 연구기간 이중눈가림 치료기간(12주), 이중눈가림 점감기간(1주) * 유효성 평가항목 : (1차) 12주 치료기간 동안 반응자(베이스라인 대비 발작 빈도 50% 감소한 대상자) 비율 (2차) 총 발작 빈도의 감소, 무발작 시험대상자 비율, 발작 감소 또는 악화 정도에 따른 반응자 분포 *통계분석 1차유효성 변수 : $\alpha = 10\%$ (단측) * 유효성 및 안전성 결과 : -반응자 비율은 위약, ESL BID, ESL QD 군간 각각 28%, 41%(위약대비 $p=0.12$), 54%(위약대비 $p=0.008$) 임. -ESL QD 군은 모든 용량 수준에서 위약군 및 BID군에 비해 더 큰 총 표준 발작 빈도의 감소를 나타내었음 (400mg;41%, 800mg;56%, 1200mg;60%)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						- 무발작 시험대상자의 최대 비율은 1200mg 투여 받는 동안 관찰되었음(BID 및 QD군:24% vs 위약군:9%) -TEAE 보고 비율은 군간 차이가 크지 않았음(위약군 45%, BID 군 41%, QD군 38%) -ESL400mg 또는 위약을 투여받은 첫 4주 동안의 TEAE 보고건수가 가장 많았음 (위약군 32%, QD군 26%, BID 35%) -가장 흔한 TEAE는 두통(16건), 어지러움(10건),오심(9건)
2상	BIA-2093-208	6-16세 소아에서 보조 요법으로서 위약과 비교하여 ESL이 인지에 미치는 영향 평가	2상, 다기관, 무작위 배정, 이중눈 가림, 평행군, 위약 대조 시험	6-16세 소아	-위약 -ESL 30mg/kg/day QD (최대 1200mg)	* 적응증 및 주요 선정 기준 6-16세. 스크리닝전 최소 1년동안 문서화된 뇌전증 진단. 스크리닝전 4주 동안 최소 2회 부분발작 경험하고 스크리닝전 최소 4주 동안 안정적인 용량 용법으로 1~2가지 AED 치료 받은 환자 * 연구기간 관찰 베이스라인 기간(4주), 이중눈가림 치료기간(12주), 상향적정기간(4주), 유지기간(8주), 하향적정기간(2주) * 1차 유효성 평가항목 : 베이스라인부터 파트 I 종료 시점까지 복합 주의력 척도의 변화 *통계분석: 주의력 점수는 ANCOVA를 사용하여 치료군간 비교 * 유효성 결과 -주의력 일차 평가 변수 : 비열등성 분석에서 귀무가설(ESL 군이 위약군보다 최소 121ms 열등함)을 기각하지 못하였음. : 우월성 분석에서 전체 연령군 또는 2가지 연령군에 대해 ESL과 위약사이에 유의한 차이가 없었음. -표준발작빈도의 상대적 감소는 ESL 군이 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음(p<0.001) -반응자 비율은 유지기간 중 ESL 군에서 더 높았고 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음(p=0.009) *안전성 결과 -TEAE 보고 비율은 군간 차이가 크지 않았음(위약군 47.5%, ESL 41.0%) -가장 흔한 TEAE는 두통(ESL 9.6%, 위약 15.0%), 기면(ESL 6.0%, 위약 5.0%) - 사망은 없었음
치료적 확증 시험						
3상	BIA-2093-301 Part I	성인(18세 이상)의 난치성 부분 발작의 보조치료로 ESL QD요법의 12주 유지기간 동안의 위약 대비 유효성 평가	26주, 평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조 시험	난치성 부분 발작 성인 환자	-위약 - E S L 400mg - E S L 800mg - E S L 1200mg	* 적응증 및 주요 선정 기준 방문1(스크리닝) : 18세 이상, 스크리닝전 최소 12개월 동안 단순 또는 복합 부분 발작 진단받은 자, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 2개월간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀, 펠바메이트 제외) 안정적 용법 투여 환자. - 방문 2(무작위배정) : 무작위배정전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험하고, 무발작 기간이 연속 21일 넘어야 함. * 연구기간 총 연구기간 26주: 단일눈가림 베이스라인 기간(8주), 이중눈가림 적정기간(2주), 이중눈가림 유지기간(12주), 이중눈가림 점감기간(4주) * 1차 유효성 평가항목 : 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도(통합분석 및 개별 시험의 일차 변수)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						*통계분석 3개의 3상 임상시험의 통합 유효성 분석 실시. p값은 탐색적으로 해석되며, 확증 분석은 실시하지 않음. * 1차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안, 4주당 발작 빈도 : 위약(7.64), ESL 800mg(5.66, $p=0.0028$), ESL 1200mg(5.35, $p=0.0003$) * 2차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안 발작 빈도의 상대 감소 : 위약(16.4%), ESL 400mg(25.8%), ESL 800mg(36.1%), ESL 1200mg(45.3%) -반응자 비율 : 위약(19.6%), ESL 1200mg(42.9%, $p=0.0004$) * 안전성 결과 -TEAE 보고율 : 위약(31%), ESL 400mg(44%), ESL 800mg(50%), ESL1200mg(61%) -가장 흔한 TEAE는 어지러움(ESL 1200mg:14%, ESL 800mg:14%, ESL 400mg:4%, 위약:2%), 두통(ESL 1200mg:11%, ESL 800mg:9%, ESL 400mg:5%, 위약:6%), 기면(ESL 1200mg:10%, ESL 800mg:9%, ESL 400mg:6%, 위약:2%)
3상	BIA-2093-302	성인(18세 이상)의 난치성 부분 발작의 보조치료로 ESL QD요법의 12주 유지기간 동안의 위약 대비 유효성 평가	22주, 평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조 시험	난치성 부분 발작 성인 환자	-위약 - E S L 400mg - E S L 800mg - E S L 1200mg	* 적응증 및 주요 선정 기준 방문1(스크리닝) : 18세 이상, 스크리닝전 최소 12개월 동안 단순 또는 복합 부분 발작 진단받은 자, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 2개월간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀, 펠바메이트 제외) 안정적 용법 투여 환자. 방문 2(무작위배정) : 무작위배정전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험하고, 무발작 기간이 연속 21일 넘어야 함. * 연구기간 총 연구기간 22주: 베이스라인 기간(8주), 이중눈가림 적정기간(2주), 이중눈가림 유지기간(12주), 이중눈가림 점감기간(없음) * 1차 유효성 평가항목 : 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도(통합분석 및 개별 시험의 일차 변수) *통계분석 3개의 3상 임상시험의 통합 유효성 분석 실시. p값은 탐색적으로 해석되며, 확증 분석은 실시하지 않음. * 1차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안, 4주당 발작 빈도 : 위약(9.8), ESL 800mg(7.1, $p=0.002$), ESL 1200mg(7.0, $p=0.001$) * 2차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안 발작 빈도의 상대 감소 : 위약(5.0%), ESL 400mg(20.9%), ESL 800mg(32.6%), ESL 1200mg(32.9%) -반응자 비율 : 위약(18.0%), ESL 800mg(32.0%, $p=0.004$), ESL 1200mg(35.1%, $p=0.052$) -무발작 시험 대상자 비율: 위약(2.0%), ESL 400mg(1.0%), ESL 800mg(3.0%), ESL 1200mg(5.2%) * 안전성 결과 - TEAE 보고율 : 위약(68%), ESL 400mg(78%), ESL 800mg(83%), ESL 1200mg(80%)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						- 가장 흔한 TEAE는 어지러움, 두통, 기면, 오심이며 기면을 제외하고 용량에 따라 발생률 증가
3상	BIA-2093-303	성인(18세 이상)의 난치성 부분 발작의 보조치료로 ESL QD요법의 12주 유지기간 동안의 위약 대비 유효성 평가	26주, 평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조 시험	난치성 부분 발작 성인 환자	-위약 - E S L 800mg - E S L 1200mg	방문1(스크리닝) : 18세 이상, 스크리닝전 최소 12개월 동안 단순 또는 복합 부분 발작 진단받은 자, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 2개월간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀, 펠바메이트 제외) 안정적 용법 투여 환자. 방문 2(무작위배정) : 무작위배정전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험하고, 무발작 기간이 연속 21일 넘어야 함. * 연구기간 총 연구기간 26주: 베이스라인 기간(8주), 이중눈가림 적정기간(2주), 이중눈가림 유지기간(12주), 이중눈가림 점감기간(4주) * 1차 유효성 평가항목 : 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도(통합분석 및 개별 시험의 일차 변수) * 통계분석 3개의 3상 임상시험의 통합 유효성 분석 실시. p값은 탐색적으로 해석되며, 확증 분석은 실시하지 않음. * 1차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안, 4주당 발작 빈도 : 위약(7.3), ESL 800mg(5.7, p=0.048), ESL 1200mg(5.5, p=0.021) * 2차 유효성 결과 -12주 유지 기간 동안 발작 빈도의 상대 감소 : 위약(17.0%), ESL 800mg(37.9%), ESL 1200mg(41.9%) -반응자 비율 : 위약(22.6%), ESL 800mg(34.5%, p=0.106), ESL 1200mg(37.7%, p=0.020) -무발작 시험 대상자 비율: 위약(1.2%), ESL 800mg(4.8%), ESL 1200mg(3.9%) * 안전성 결과 -TEAE 보고율 : 위약(39.1%), ESL 800mg(52.9%), ESL 1200mg(61.3%) -가장 흔한 TEAE는 어지러움(19.4%), 기면(11.9%), 두통(9.1%)이며 어지러움과 기면은 용량에 따라 증가하였고, 두통은 위약군에서 더 많이 보고되었음.
3상	BIA-2093-304 (Part I)	난치성 부분 발작의 보조치료로 BIA 2-093의 유효성 및 안전성 평가	다국가, 다기관, 평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조 시험	난치성 부분 발작 성인 환자	-위약 - E S L 800mg QD - E S L 1 2 0 0 m g QD	* 적응증 및 주요 선정 기준 16세 이상, 스크리닝전 최소 12개월 동안 뇌전증 진단받은 자, 스크리닝 전 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 1개월간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀 제외) 안정적 용법 투여 환자. 베이스라인 기간 동안 최소 8회 부분발작과, 8주 관찰 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 3회 부분발작 경험하고, 무발작 기간이 연속 28일 넘어야 함. * 연구기간 총 연구기간 24주: 베이스라인 기간(8주), 이중눈가림 적정기간(2주), 이중눈가림 유지기간(12주), 이중눈가림 점감기간(2주) * 1차 유효성 평가항목 : 12주 유지기간 동안 표준화된 발작 빈도 * 통계분석 4개의 유효성 분석군에 대해 유효성 분석 실시(ITT, DE diary ITT, EE diary ITT, PP) * 1차 유효성 결과

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						-ESL 1200mg 은 위약대비 통계적으로 유의하게 표준발작빈도 감소(log difference =-0.26, p=0.004) -ESL 800mg은 유의하지 않았음(log difference =-0.18, p=0.058) * 안전성 결과 - 2건의 사망 사례 발생(위약군 1건, ESL 800mg 1건-판단가능성 있음(possibly)), - 최소한 1건의 중대한 이상반응 보고율은 전체 3.7%로, 위약군 3.1%, ESL 800mg 군 6.5%, ESL1200mg 군 1.4% 이었음. - TEAE로 인한 시험약중단은 위약군 8.0%, ESL 800mg 군 12.0%, ESL 1200mg 군은 25.7% 이었음. - TEAE 보고율 : 위약(37.1%), ESL 800mg(51.4%), ESL 1200mg(66.7%) - 1%이상에서 보고된 TEAE는 어지러움, 현기증, 복시, 구토, 운동실조, 기면이었음
3상	BIA-2093-305 (Part I)	소아 및 청소년의 난치성 부분 발작의 보조치료로 BIA 2-093의 유효성 및 안전성 평가 (소아대상)	국제적, 다기관, 평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조 시험	난치성 부분 발작의 소아 환자	-위약 -6주의 이중눈가림 적정기간 : 목표용량 ESL 20mg/kg/day -12주의 이중눈가림 유지기간 : 최대 ESL 30mg/kg/day	* 적응증 및 주요 선정 기준 2~16세, 등록전 최소 6개월 전에 뇌전증 진단받은 환자 (체코는 최소 24개월 전에). 등록전 마지막 달에 1~2 AED 병용에도 불구하고, 최소 4회이상 발작. 무작위배정전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험하고, AED 안정적 용법 투여 환자. * 연구기간 총 연구기간 30주: 베이스라인 기간(8주), 이중눈가림 적정기간(6주), 이중눈가림 유지기간(12주), 이중눈가림 점감기간(4주) * 1차 유효성 평가항목 : 반응자 비율(12주 유지기간 동안 베이스라인대비 4주당 발작 빈도의 50% 이상 감소한 대상자), 12주 유지기간 동안 베이스라인 대비 4주당 발작빈도 상대적 감소 *통계분석 반응자율은 연령별 층화 그룹에 대한 CMH 법으로 분석함 표준발작빈도의 상대적 감소는 ANCOVA 로 분석 * 유효성 결과 - 두가지 1차 유효성 평가변수 모두 위약과 ESL 군간 통계적 유의성 없었음. - 2차 유효성 평가 변수에 대해 ESL과 위약군 사이에 통계적으로 유의한 차이 없었음 * 안전성 결과 - TEAE 보고율 : 위약(72.9%), ESL(83.6%) - 가장 흔한 TEAE는 두통, 비인두염, 기면, 경련, 발열, 인두염, 구토, 복시, 호흡기계 감염, 구역, 기관지염, 비염이었음.
3상	BIA-2093-311	새로이 진단된 부분 발작의 단독요법제로서 ESL BIA 2-093의 유효성 및 안전성 평가 (단독요법)	평행군, 무작위 배정, 이중눈 가림, 활성 대조 시험	새로이 진단된 부분 발작 성인 환자	-ESL 800mg QD 1200mg QD 1600mgQD - CBZ-CR(Carbamazepine) 200mg	* 적응증 및 주요 선정 기준 18세 이상, 최소 2건 이상원 뇌전증으로 최초 진단받은 환자. 3개월 전에 최소 1건의 발작. 이전 또는 현재 AED 사용하지 않은 자(visit 1이전 최대 2주동안 1개의 AED 사용하고 visit 1 최소 5일 동안 약을 사용하지 않은 경우 제외). 시험기간 동안 발작의 급성 치료는 허용. 벤조디아제핀은 뇌전증 치료제로서 구제약물로 사용 가능. * 연구기간 총 연구기간 최대 300주: ·Dose level A(ESL 800mg QD, CBZ-CR 200mg QD): 적정기간(1주), 안정화기간(1주), 평가기간(26주) → 발작

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						발생시 Dose level B로 이동 ·Dose level B(ESL 1200mg QD or CBZ-CR 400mg BID): 적정기간(1주), 안정화기간(1주), 평가기간(26주) → 발작 발생시 Dose level C로 이동 ·Dose level C(ESL 1600mg QD or CBZ-CR 600mg BID): 적정기간(1주), 안정화기간(1주), 평가기간(26주) → 26주의 평가기간동안 무발작인 환자는 26주의 유지기간 및 연장 기간으로 돌입 * 1차 유효성 평가항목 : 26주 평가기간 동안 무발작인 PP set의 대상자 비율 *통계분석 모든 대상자에 대해 1차 평가 변수 종료 후 1차 유효성 평가 분석 실시함. * 유효성 결과 - 26주 평가기간 동안 무발작을 달성한 대상자는 ESL 군과 CBZ-CR 군에서 유사하였음(ESL 71.1%, CBZ-CR 75.6%) - 26주 평가 기간에서의 치료 효과가 1년 동안 유지 되었으며, ESL은 CBZ-CR에 비해 비열등하였음(95% CI의 하한 : 11.88%) - 대부분의 대상자가 Dose level A를 유지하였음(ESL 67.6%, CBZ-CR 76.9%) * 안전성 결과 - TEAE 보고율은 ESL과 CBZ-CR 군간 유사(ESL 75.3%, CBZ-CR 77.7%)하였으며 대부분 경증임 - 시험약과 최소한 관련가능성(possibly) 있는 TEAE 는 ESL 41.1%, CBZ-CR 49.5% - 가장 흔한 TEAE는 두통(ESL: 22.9%, CBZ-CR: 21.8%)과 어지러움(ESL: 13.7%, CBZ-CR: 12.4%)이었음. - 각 치료군에서 2명씩 총 4건의 사망사례가 있었으며 ESL 군의 사망사례는 시험약과 관련없었음.
공개 연장 시험						
2상	BIA-2093-208 (Part II, III)	6-16세 소아에서 보조 요법으로서 위약과 비교하여 ESL이 인지에 미치는 영향 평가	공개 장기 연장 시험	6-16세 소아 발작 환자	시 작 용 량 : E S L 10mg/kg/day (10~30mg/kg day)	* 적응증 및 주요 선정 기준 Part I을 완료한 환자 * 연구기간 : 2년 * 유효성 평가항목 : - OL기간 동안 발작 빈도의 상대적 감소, 50% 반응자율, 무발작 시험대상자 비율, 발작 빈도가 25% 이상 악화된 대상자 비율 - 인지기능, 사회적 능력, 삶의질을 평가하기 위한 CDR * 유효성 결과 -주의력 일차 평가 변수 비열등성 분석에서 귀무가설(ESL 군이 위약군보다 최소 121ms 열등함)을 기각하지 못하였음. 우월성 분석에서 전체 연령군 또는 2가지 연령군에 대해 ESL과 위약사이에 유의한 차이가 없었음. -표준발작빈도의 상대적 감소는 ESL 군이 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음(p<0.001) -반응자 비율은 유지기간 중 ESL 군에서 더 높았고 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음(p=0.009) *안전성 결과 - TEAE 보고율은 이중눈가림 치료시 위약으로 치료받은

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						환자(45.9%)가 ESL 치료받은 환자(37.3%)보다 더 높았음. - 두통은 DB 위약군(8.1%)에서 DB ESL군(4.0%)에 비해 더 자주 보고되었음.
3상	BIA-2093-301 Part II	성인(18세 이상)의 난치성 부분 발작의 보조치료로 ESL QD요법의 12주 유지기간 동안의 위약 대비 유효성 평가	1년, 선택적, 공개연장시험	난치성 부분 발작 성인 환자	시작용량 ESL 800mg QD, 400mg 단위로 400~1200mg 범위에서 상향또는 하향 조정	* 선정 기준 :Part I을 완료한 시험대상자 * 연구기간 : 1년 * 유효성 평가항목 - 반응자 비율(베이스라인 대비 표준 발작빈도 50% 이상 감소된 시험대상자) - 파트I의 베이스라인 대비 파트II에서 표준 발작 빈도 감소 - 무발작 시험대상자의 비율 - 파트II에서 표준 발작 빈도 - 발작 유형별 표준 발작 빈도 - 파트II에서 발작 일수 - 시험의 파트II에서 치료 유지 시간(유효성 부족 또는 AE로 인한 중단까지 시간) - 파트I의 베이스라인 대비 파트II 종료시 QOLIF-31 및 MADRS * 유효성 결과 - 베이스라인이후 표준 발작 빈도의 평균 상대 변화 : 31.6%(4주), 37.5%(5-16주), 40.6%(41-52주) - 반응자 비율 : 41.0%(1-4주), 48.1%(5-16주), 53.2%(41-52주) - 12주 당 무발작 시험대상자 비율 : 8.7%(5-16주), 12.5%(41-52주) - 평균발작일수 : 8.0(파트II 베이스라인기간), 5.2(첫4주), 4.6(52주 치료기간 나머지 기간) - QOLIE-31 및 MADRS : 건강-관련 결과에서 통계적 유의한 개선 (모두 p<0.0001) * 안전성 결과 - 1건이상 TEAE 보고율 : 51.0%(160명) - 가장 흔한 TEAE는 두통(10.2%), 어지러움(10.2%), 복시(5.4%), 비인두염(5.1%)
3상	BIA-2093-305 (Part II~V)	소아 및 청소년의 난치성 부분 발작의 보조치료로 BIA 2-093의 지속적인 유효성 평가	선택적, 공개연장시험	난치성 부분 발작 소아 환자	Part II 시작용량 : E S L 10mg/kg/day (10~30mg/kg day) Part III~V 시작용량: Part II의 마지막에 받은 용량 (10~30mg/kg)	* 적응증 및 주요 선정 기준 Part I을 완료한 환자 * 연구기간 Part II : 1년 Part III, IV : Part II 완료후 1년씩 연장 Part V : 2년 * 1차 유효성 평가항목 : - 반응자 비율(12주 유지기간 동안 베이스라인대비 4주당 발작 빈도의 50% 이상 감소한 대상자) - 12주 유지기간동안 베이스라인 대비 4주당 발작빈도 상대적 감소 * 유효성 결과 - PartII 의 반응자 비율은 46.7%임. 1-4주 동안 44.9%에서 제 40주 이후 57.5%로 서서히 증가하였음. - Part III~V의 총 반응자 비율은 25.7% 였음. 제 181~192주에 최대 50%까지 서서히 증가했으며, 이후 192주에 25.0%로 감소하였음. - 표준발작빈도는 2.6이었고 베이스라인 파트 III에서 V까지 상대적 변화 중앙값은 -21.4%였음. * 안전성 결과 - ESL의 장기 안전성과 관련하여 우려되는 소견은 나타나

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자 (남성/ 여성)	제형, 투여용량 및 방법	결과
						지 않았음. AE 범주에 대한 빈도는 Part I의 치료군과 대체로 비슷하였음.
시판 후 임상시험						
4상	BIA-2093-401	고령자 부분뇌전증 의 부가요법으 로서 ESL의 안전성과 내약성 평가	다기관, 공개, 비대조, 단일군 시험	고령 자 부분 뇌전 증 환자	400mg, 과 800mg QD (최소 400mg/일, 최대 1200mg/일)	* 적응증 및 주요 선정 기준 65세 이상 남녀, 최소 12개월 동안 뇌전증의 문서화된 진 단이 있으며 스크리닝 4주전에 최소 1회의 부분발작과 8 주 베이스라인 기간동안 최소 2회의 부분발작을 경험한 환자로 스크리닝 전에 1~2개 AED로 치료받은 환자 * 연구기간 베이스라인기간(8주), 투여기(26주), 추적관찰기(4주) * 안전성 결과 - 등록된 72명중 50명(69.4%)이 투여 완료, 22명(30.6%) 조기 종료 - 47명(65.3%)이 152건의 TEAE 보고함. - 가장 빈번한 이상사례는 어지러움(12.5%), 졸음(9.7%), 피로, 경련, 저나트륨혈증(각각 8.3%), 비인두염(6.9%), 상기도감염(5.6%), 시야흐림(1.4%). 복시와 현훈에 관한 보고는 없었음 - 3건이 사망이 있었으나 시험약과 관련성 없음 보고 - 갑상선 기능 검사의 유리 T4수치의 베이스라인후 변동 이 있었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<성인에서 부분발작의 부가요법>

- (BIA-2093-301) 불응성 부분 발작의 부가요법에 대한 에슬리카르바제핀의 안전성 및 유효성 평가를 위한 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 3상 시험
 - (시험설계)
 - : 파트1 - 26주 시험(8주 단일 맹검 위약, 2주 이중 맹검 적정기, 12주 유지기, 4주 감량기). 베이스라인 완료 후 400, 800, 1200mg 용량군 중 1군 또는 위약에 1:1:1:1 무작위배정
 - 총 402명 무작위배정, ITT 집단: 위약 102명, 400mg 100명, 800mg 98명, 1200mg 102명
 - : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1200mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
 - (시험목적) 12주 유지기간 동안 보조요법으로 위약 대비 400, 800, 1200mg 용량군에서의 유효성 평가
 - (대상자) 만 18세 이상, 스크리닝 전 최소 12개월에 2차 전신성이 있거나 없는 단순 또는 복합 부분 발작, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 2개월 간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀, 펠바메이트 제외) 안정적 요법 투여 환자, 무작위 배정 전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험 및 무발작 기간이 연속 21일 초과
 - (투여방법)
 - : 파트1 - 8주 위약, 2주 적정기, 12주 유지기, 4주 감량.
 - 위약
 - 400mg군(8주 위약, 1주~14주 400mg, 15~16주 400mg, 17~18주 위약)
 - 800mg군(8주 위약, 1주 400mg, 2주 800mg, 3~14주 800mg, 15주 800mg, 16주 400mg, 17~18주 위약)
 - 1200mg군(8주 위약, 1주 400mg, 2주 800mg, 3~14주 1200mg, 15주 800mg, 16주 400mg, 17~18주 위약)

- : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1200mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
- (1차 유효성 평가변수) 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도
- (가설) 위약 대비 우월성 검증
- (대상자 특성)
 - : 군 별 대상자의 인구학적 특성, 기저 질환 특성은 균형을 이루었음.
 - : 베이스라인에서 총 발작 빈도(4주당 발작 빈도)는 평균 범위는 11.2~12.4였으며, 중앙값은 위약군 6.7, 400mg 7.5, 800mg 7.0, 1200mg 7.5회였음.
 - : 베이스라인에서 복합 발작 빈도의 평균 범위는 7.1~8.4였으며, 중앙값은 위약 4.5, 400mg 4.5, 800mg 5.2, 1200mg 5.3이었음.
 - : 발작 치료 병용요법으로는 모든 군에서 대부분 2가지 AED를 사용하였음. 가장 흔한 AED로는 카르바마제핀(56~62%), 라모트리진(24~27%), 발프로산(22~28%)였음. 위약군에서의 카르바마제핀과 발프로산 사용 비율은 시험군 보다 약간 높았음.
- (1차 유효성 평가 결과, ITT)
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도 중앙값 - 위약 6.6, 400mg군 5.8(위약 대비 p값 0.4969), 800mg 5.0(위약 대비 p값 0.0468), 1200mg 4.3(위약 대비 p값 0.0010)
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도(LS mean)는 위약 대비 400mg에서 -0.0812, 800mg에서 -0.1869, 1200mg에서 -0.2196로 800과 1200mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였고, 400mg에서는 통계적 유의한 차이는 없었음.
 - : 베이스라인으로부터 발작 빈도 감소율(중앙값) - 위약 -15%, 400mg군 -26.4%, 800mg군 -36.1%, 1200mg군 -38.7%
- (2차 유효성 평가 결과, ITT)
 - : 베이스라인으로부터 표준 발작 빈도 50% 이상 감소한 반응자 비율 - 위약 18.9%, 400mg군 24.2%(위약 대비 p 값 0.4908), 800mg군 33%(위약 대비 p 값 0.0458), 1200mg군 42.5%(위약 대비 p 값 0.0010)
 - : 위약 2%, 800mg 4%, 1200mg 8%에서 12주 유지기간 동안 무발작을 보였음
- (안전성 평가 결과)
 - : 노출기간 중앙값은 모든 군에서 126일이었음. 대부분이 16~18주 사이 투여받았고, 18~20주 사이는 각 군에서 21~32% 정도였음.
 - : 사망률은 위약에서 1건 있었으며 1건 이상의 SAE는 위약에서 3%, 400mg에서 9%, 800mg에서 4%, 1200mg에서 3%였음. ADR은 위약 약 10%, 400mg 약 20%, 800mg 약 30%, 1200mg 약 40%였으며 투여 중단을 초래한 AE는 위약 4%, 400mg 4%, 800mg 9%, 1200mg 20%였음.
 - : 가장 흔한 TEAE로는 어지러움, 두통, 졸음, 복시 등이었으며 400mg 또는 위약 보다 800, 1200mg에서 높았음.
 - : 가장 흔한 ADR로는 어지러움, 졸음, 두통, 복시, 오심 등이었음.
 - : 투여 중단을 초래한 AE는 고용량에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 1200mg에서 복시, 오심, 구토, 어지러움, 졸음, 현훈이 있었음.
- (BIA-2093-302) 불응성 부분 발작의 부가요법에 대한 에슬리카르바제핀의 안전성 및 유효성 평가를 위한 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 3상 시험
- (시험설계)
 - : 파트1 - 26주 시험(8주 베이스라인, 2주 이중 맹검 적정기, 12주 유지기). 베이스라인 완료 후 400, 800, 1200mg 용량군 중 1군 또는 위약에 1:1:1:1 무작위배정

- : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1200mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
- (시험목적) 12주 유지기간 동안 보조요법으로 위약 대비 400, 800, 1200mg 용량군에서의 유효성 평가
- (대상자) 만 18세 이상, 스크리닝 전 최소 12개월에 2차 전신성이 있거나 없는 단순 또는 복합 부분 발작, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 2개월 간 1~3가지 AED(옥스카르바제핀, 펠바메이트 제외) 안정적 요법 투여 환자, 무작위 배정 전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 4회 부분발작 경험 및 무발작 기간이 연속 21일 초과
- (투여방법)
 - : 파트1 - 위약
 - 400mg군(1주~14주 400mg)
 - 800mg군(1주~14주 800mg)
 - 1200mg군(1주~2주 800mg, 이후 1200mg)
 - : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1200mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
- (1차 유효성 평가변수) 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도
- (가설) 위약 대비 우월성 검증
- (대상자 특성)
 - : 군 별 대상자의 인구학적 특성, 기저 질환 특성은 균형을 이루었음.
 - : 베이스라인에서 총 발작 빈도(4주당 발작 빈도)는 평균 범위는 13.3~15.9였으며, 중앙값은 위약군 7.4, 400mg 8.2, 800mg 9.1, 1200mg 9.3회였음.
 - : 발작 치료 병용요법으로는 모든 군에서 69~76%에서 2가지 AED를 사용하였음. 가장 흔한 AED로는 카르바마제핀(58~61%), 발프로산(13~28%), 라모트리진(17~24%) 였음.
- (1차 유효성 평가 결과, ITT)
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도 중앙값 - 위약 8.6, 400mg군 8.1(위약 대비 p 값 0.9043), 800mg 6.2(위약 대비 p 값 0.0057), 1200mg 6.6(위약 대비 p 값 0.0424)
 - : 베이스라인으로부터 발작 빈도 감소율(중앙값) - 위약 -5.6%, 400mg군 -20.7%, 800mg군 -32.6%, 1200mg군 -28.2%
- (2차 유효성 평가 결과, ITT)
 - : 베이스라인으로부터 표준 발작 빈도 50% 이상 감소한 반응자 비율 - 위약 18.2%, 400mg군 20.2% (위약 대비 p 값 0.8608), 800mg군 35.6%(위약 대비 p 값 0.0114), 1200mg군 35.8%(위약 대비 p 값 0.0122)
- (안전성 평가 결과)
 - : 노출기간 중앙값은 모든 군에서 13.9~14주(범위 0.1~16.6주)였음.
 - : 사망률은 없었음. 1건 이상의 SAE는 400mg에서 4%, 800mg에서 6%, 1200mg에서 2%였음. 투여 중단을 초래한 AE는 위약 0%, 400mg 4%, 800mg 6%, 1200mg 2%였음.
 - : 가장 흔한 TEAE로는 어지러움, 졸음, 두통, 오심, 복시 등이었으며 TEAE 발생률은 용량 의존적 경향을 보였음. 경증의 AE는 용량 의존적이지 않았으나 중등증 또는 중증은 용량 의존적 경향을 보였음.
 - : 가장 흔한 ADR로는 어지러움, 졸음, 두통, 오심, 복시, 협조이상 등이었음.
 - : 투여 중단을 초래한 AE는 용량 의존적 경향을 보였고, 800, 1200mg에서 어지러움, 구토, 협조이상, 오심, 두통, 피로 등이 있었음.
- (BIA-2093-304) 불응성 부분 발작의 부가요법에 대한 에슬리카르바제핀의 안전성 및 유효성 평가를 위한 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 3상 시험

- (시험설계)
 - : 파트1 - 26주 시험(8주 베이스라인, 2주 이중 맹검 적정기, 12주 유지기). 베이스라인 완료 후 800, 1200mg 용량군 중 1군 또는 위약에 1:1:1 무작위배정
 - : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장(추가 1년). 시작용량 800mg qd, 400~1600mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
- (시험목적) 12주 유지기간 동안 보조요법으로 위약 대비 800, 1200mg 용량군에서의 유효성 평가
- (대상자) 만 16세 이상, 스크리닝 전 최소 12개월에 발작 진단, 스크리닝 전 마지막 8주 동안 각 4주 기간에 최소 4회 부분 발작, 스크리닝 전 최소 1개월 간 1~2가지 AED(옥스카르바제핀 제외) 안정적 요법 투여 환자, 무작위 배정 전 8주 베이스라인 기간의 각 4주 기간에 최소 3회 부분발작 경험에 있고 베이스라인 동안 최소 8회 부분 발작 경험 및 무발작 기간이 연속 28일 초과
- (투여방법)
 - : 파트1 - 위약
 - 800mg군(2주 400mg 적정, 이후 12주 동안 800mg)
 - 1200mg군(2주 800mg 적정, 이후 12주 동안 1200mg)
 - : 파트2 - 파트1 완료 환자에 대해 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1600mg 범위에서 400mg 씩 증량 또는 감량 가능
- (1차 유효성 평가변수) 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도
- (가설) 위약 대비 우월성 검증
- (대상자 특성)
 - : 군 별 대상자의 인구학적 특성, 기저 질환 특성은 균형을 이루었음.
 - : 베이스라인에서 총 발작 빈도(4주당 발작 빈도)는 평균은 16.31~18.22였으며, 중앙값은 위약군 9, 800mg 8.62, 1200mg 8.92회였음. 모든 군에서 약 80%가 복합 발작이었음.
 - : 발작 치료 병용요법으로는 모든 군에서 대부분 2가지 AED를 사용하였음. 가장 흔한 AED로는 카르바마제핀(34~42%), 레베타라세탐(20~29%), 라모트리진(23~27%) 었음.
- (1차 유효성 평가 결과, ITT(DE:daily entry diary+ EE:event entry diary))
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도 중앙값 - 위약 7.44, 800mg 5.56, 1200mg 5.49
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도(LS mean) - 위약 7.88, 800mg 6.54, 1200mg 6.00로 800mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었고(p 0.058), 1200mg에서 위약 대비 통계적 유의한 감소(p=0.004)를 보였음.
 - : 베이스라인으로부터 발작 빈도 감소율 중앙값 - 위약 -22%, 800mg군 -30%, 1200mg군 -36%
 - : 연령(<40세, 40~65세, >65세), 인종(코카시아인 vs. 비코카시아인), 성별(남성, 여성)에 대한 하위분석 결과 전체 집단과 유사한 결과를 보였음.
- (1차 유효성 평가 결과, DE-ITT)
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도 중앙값 - 위약 7.17, 800mg 5.19, 1200mg 5.90
 - : 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도(LS mean) - 위약 7.54, 800mg 6.32, 1200mg 5.96로 800mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었고(p 0.167), 1200mg에서 위약 대비 통계적 유의한 감소(p=0.049)를 보였음.
- (2차 유효성 평가 결과, ITT)
 - : 12주 유지기간 동안 베이스라인 대비 50% 이상 발작 감소를 보인 환자 비율 - 위약 23.1%, 800mg 30.5%, 1200mg 42.6%
 - : 12주 유지기간 동안 무발작 비율 - 위약 0.9%, 800mg 2%, 1200mg 2.2%
 - : 2주 적정+12주 유지기간 동안 발작 빈도 중앙값 - 위약 7.9, 800mg 5.71, 1200mg 5.66
 - : 2주 적정+12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도(LS mean) - 위약 8.68, 800mg 6.60, 1200mg

6.31로 800, 1200mg 두 군에서 모두 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음.

- : 12주 유지기간 동안 4주 당 단순 발작 빈도(LS mean) - 위약 4.77, 800mg 3.99, 1200mg 4.12
- : 12주 유지기간 동안 4주 당 단순 발작 빈도 감소율 중앙값 - 위약 -27%, 800mg -37%, 1200mg -34%
- : 12주 유지기간 동안 4주 당 복합 발작 빈도(LS mean) - 위약 5.18, 800mg 4.74, 1200mg 4.22
- : 12주 유지기간 동안 4주 당 복합 발작 빈도 감소율 중앙값 - 위약 -17%, 800mg -28%, 1200mg -34%
- : 적정기 시작부터 유지기간 동안의 발작 control onset 시간은 위약군에서 30.5일, 이 약 각 용량군에서 각 24.5일이었음.

- (안전성 평가 결과)

- : 유지기간 동안 노출기간 중앙값은 모든 군에서 83~84일(범위 1~102일)였음.
- : 사망례는 2건 있었으며 위약군 1건(급성 호흡부전으로 약물 관련성 아님), 800mg군에서 1건(간질 중첩증)이 있었음. 1건 이상의 SAE는 위약군에서 3.1%, 800mg군에서 6.5%, 1200mg군에서 1.4%였음. 투여 중단을 초래한 AE는 위약군 8%, 800mg군 12%, 1200mg군 25.7%였음. ADR은 위약군에서 37.1%, 800mg군에서 51.4%, 1200mg군에서 66.7%였음.
- : 가장 흔한 TEAE로는 어지러움, 졸음, 오심, 두통, 구토, 복시, 현훈 등이었으며 TEAE 발생률은 용량 의존적 경향을 보였음.
- : 가장 흔한 ADR로는 어지러움, 졸음, 오심, 복시, 구토, 두통, 현훈 등이었음.
- : 나트륨 감소, 저나트륨혈증은 전반적으로 낮았으나 위약 보다 이 약 투여군에서 더 높았음. post-baseline에서의 임상적 의미있는 나트륨 수치($\leq 126\text{mEq/L}$) 비율은 낮았으나 이 약 투여군에서만 보고되었음. 혈중 나트륨 감소 또는 저나트륨혈증으로 인한 이 약의 조기 투여중단은 1200mg군에서 4명(1.9%)에서 보고되었음.

• (BIA-2093-301, -302, -304 통합분석) BIA-2093-301, -302, -304 시험의 통합 분석

- 총 위약군 406명, 400mg군 185명, 800mg군 375명, 1200mg군 352명
- 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도(LS mean) - 위약 7.7, 400mg 7.3, 800mg 6.1, 1200mg 5.7로 400mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었고($p = 0.8136$), 800mg($p = 0.0001$), 1200mg($p < 0.0001$)에서 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음.
- 베이스라인으로부터 발작 빈도 감소율(중앙값) - 위약 -16.7%, 400mg군 -22.6%, 800mg군 -31.2%, 1200mg군 -33.3%
- 베이스라인 대비 50% 이상 발작 감소를 보인 환자 비율 - 위약 20.9%, 400mg군 22.2%, 800mg군 32.3%, 1200mg군 40.9%
- 발작 유형별 베이스라인 대비 50% 이상 발작 감소를 보인 환자 비율
 - : 단순 발작 - 위약 15.3%, 400mg군 14.1%, 800mg군 22.4%, 1200mg군 23.9%
 - : 복합 발작 - 위약 22.7%, 400mg군 20.0%, 800mg군 29.9%, 1200mg군 36.6%
 - : 2차 전신성 동반한 발작 - 위약 16.5%, 400mg군 16.8%, 800mg군 17.9%, 1200mg군 24.4%
- 적정기 동안 75% 이상 반응자 비율 - 위약 9.8%, 400mg군 12.8%, 800mg군 18.5%, 1200mg군 17.6%
- 유지기 동안 75% 이상 반응자 비율 - 위약 8.4%, 400mg군 4.3%, 800mg군 14.4%, 1200mg군 15.6%
- 유지기간 동안 무발작 기간(중앙값) - 위약 67.7일, 400mg군 69.8일, 800mg군 71.4일, 1200mg군 70.5일
- 유지기간 동안 무발작 환자 비율 - 위약 1.2%, 400mg군 1.1%, 800mg군 1.6%, 1200mg군 2.0%
- 베이스라인 기간 동안 병용한 항전간제 수에 따른 유효성 결과
 - : 28일 당 표준 발작 빈도(LS mean) - (1가지) 위약 6.9, 800mg군 5.6, 1200mg군 4.9

- (2가지) 위약 7.9, 800mg군 6.2, 1200mg군 6.0
- : 베이스라인으로부터 상대적 발작 감소 - (1가지) 위약 -19.3%, 800mg군 -30.6%, 1200mg군 -33.6%
- (2가지) 위약 -16.2%, 800mg군 -32.1%, 1200mg군 -33.3%
- : 50% 반응자 비율 - (1가지) 위약 25.7%, 800mg군 35.9%, 1200mg군 42.9%
- (2가지) 위약 19.6%, 800mg군 30.9%, 1200mg군 40.1%

• 공개연장 시험 결과

301, 302 시험은 모두 2개의 파트로 구성되어 있으며, 파트 2는 파트 1을 완료한 시험대상자를 대상으로 1년 동안의 ESL의 치료 효과 유지를 평가하기 위한 공개 연장 시험.

• 용량 및 치료기간

- 301시험에서 314명이 1차 공개연장시험에 참여하여 위약, 400mg, 800mg 또는 1200mg을 투여받았음. 1년 공개 연장 시험 기간 동안 투여기간 중앙값 364일이었으며, 환자의 80% 이상이 연장기간 동안 6개월 이상, 49.4%가 1년 이상 복용하였음.
- 301시험에서 1차 공개 연장을 마친 환자 중 95명이 추가 1년 공개 연장에 참여하였음. 추가 1년 공개 연장 시험 기간 동안 투여기간은 평균 419.8일(범위 93-556일), 95명이 투여받았으며 96.8%가 6개월 이상, 76.8%가 12개월 이상 복용하였음. 투여량 중앙값은 800mg였음.
- 301시험에서 2차 공개 연장을 마친 환자 중 74명이 추가 1년 공개 연장에 참여하였음. 투여기간은 평균 645일(범위 92-1325일)이었으며 환자의 95.8%가 6개월 이상, 83.1%가 12개월 이상 복용하였음. 투여량 중앙값은 800mg이었음.
- 302시험에서 325명이 1년 공개 연장 시험에 참여하였음. 투여기간 중앙값은 51.7주였으며 투여량 중앙값은 800mg이었음.

• 유효성 평가 결과

<표준발작빈도>

- 301시험의 1차 공개연장시험에서 베이스라인에서의 표준발작빈도 중앙값은 7.2였으며, 첫 4주에서는 5, 이후 12주 간격에서 3.7~4.0으로 5주부터 안정적 경향을 보였음.
- 301시험의 2차 공개연장시험에서 베이스라인에서의 표준발작빈도 중앙값은 7.5였으며, 12주 간격에서 1.8~2.5로 감소하였음.
- 301시험의 3차 공개연장시험에서 베이스라인에서의 표준발작빈도 중앙값은 6.5였으며, 12주 간격에서 1.3~2.0로 감소하였음.
- 302시험의 공개연장시험에서 베이스라인에서의 표준발작빈도 중앙값은 8.4였으며, 첫 4주에서는 6, 이후 12주 후 동안 5.7, 이후 12주 간격 동안 4.7~4.9로 17주부터 안정적 경향을 보였음.

<표준발작빈도 감소>

- 301시험의 1차 공개연장시험에서 8주 베이스라인으로부터 4주 당 표준발작빈도의 상대적 감소는 1-4주에 -31.6%, 5-6주에 -37.5%, 41-52주에 -40.6%였음.
- 301시험의 2차 공개연장시험에서 전체 기간 동안 평균적인 감소는 -61.8%였으며 12주 간격으로 평가 시 -65%~-59.1%였음.
- 301시험의 3차 공개연장시험에서 전체 기간 동안 평균적인 감소는 -64.1%였으며 12주 간격으로 평가 시 -55.3%~-59.8%였음.
- 302시험의 1차 공개연장시험에서 8주 베이스라인으로부터 4주 당 표준발작빈도의 상대적 감소는 1-4주에 -32.1%, 5-6주에 -37.6%, 17-28주에 -37.2%, 29-40주에 -38.3%, 41-52주에 -39.3%였음.

<50% 반응자>

- 301시험의 1차 공개연장시험에서 50% 반응자는 1-4주에 41%, 5-16주 동안 48.1%, 17-28주 동

안 50%, 29-40주 동안 52.2%, 41-52주 동안 53.2%였음.

- 301시험의 2차 공개연장시험에서 50% 반응자는 1-12주 동안 69.1%, 12주 간격으로 평가 시 25-36주에서 71.3%로 약간 증가하였으나 이후 약 10% 감소하였음.
- 301시험의 3차 공개연장시험에서 50% 반응자는 전체적으로 70.4%였으며 60주까지 모든 12주 기간 동안 유사하였음.
- 302시험의 공개연장시험에서 50% 반응자는 1-4주에 36.6%, 5-16주 동안 38.2%, 17-28주 동안 38.5%, 29-40주 동안 39.7%, 41-52주 동안 41.5%였음.

<소아에서 부분발작의 부가요법>

- 소아 적응증 확대를 위한 소아 대상 임상시험이 1건의 3상 임상시험(BIA-2093-305)과 2건의 2상 임상시험(BIA-2093-305, BIA-2093-208)이 실시되었음
- 3상 임상시험(BIA-2093-305)
 - 1~2가지 AED 치료에 불응성인 소아 및 청소년(2~16세)의 난치성 부분 발작에 대한 보조요법으로서 ESL(10~30mg/kg/day, 최대 1200mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 시험으로, 유효성 평가 변수는 반응자 비율(12주 유지기간 동안 베이스라인 대비 4주당 발작 빈도의 50% 이상 감소한 대상자)과 12주 유지기간 동안 베이스라인 대비 4주당 발작빈도 상대적 감소임. 유효성 평가결과, 두 가지 1차 유효성 평가변수에서 모두 위약과 ESL 군간 통계적 유의성 없었음.
 - 반응자 비율은 ESL 치료군(30.6%)과 위약군(31.0%)에서 차이가 없었으며, 표준발작빈도(LS mean)의 상대적 감소는 위약군(-8.6%)보다 ESL 치료군(-18.1%)에서 더 컸으나 통계적 유의성 없었음(p=0.2490).
 - 연령 계층별 하위분석
 - 연령 계층별(계층 I:2~6세, 계층 II:7~11세, 계층 III:12~16세)별 하위분석에서 베이스라인 기간 동안 표준 발작 빈도는 위약군(13.6%)에 비해, ELS 계층 II와 III(10.6%)에서 약간 더 낮았음. 유지기간 동안 표준발작빈도의 상대적 변화값은 계층 II와 III(-24.4%)에서 위약군(-10.5%)에 비해 더 컸음. 적정기간+12주 유지기간 동안 표준 발작 빈도의 상대적 변화는 위약군(-7.5%)보다 ESL군(-23.7%)에서 더 컸음.
- 2상 시험(BIA-2093-208)은 1~2가지 AED 치료에 불응성인 소아 및 청소년(6~16세)의 난치성 부분 발작에 대한 보조요법으로 ESL(10~30mg/kg/day, 최대 1200mg)이 인지에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험으로, 1차 유효성 평가 변수로서 복합 주의력 척도의 변화와 2차 유효성 평가 변수로서 발작 빈도의 상대적 감소 및 50% 반응자 비율 등을 평가하였음. 주의력 일차 평가 변수에서 ESL 군이 위약군 대비 통계적 유의한 차이가 없었으나, 이차 평가 변수에서 표준발작 빈도의 상대적 감소 및 반응자 비율은 ESL 군이 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음.
 - 대상 환자의 평균 연령은 11.7세였음.
 - 표준발작빈도 감소
 - 베이스라인 이후 상대적 변화값은 위약군에서 -13.84%, ESL 군에서 -34.82% 로 ESL군에서 치료 효과가 더 크게 나타났으며, 통계적으로 유의하였음.
 - 50% 반응자 비율
 - 유지기간 동안 반응자 비율은 위약군 25.0%, ESL군 50.0%였으며, 적정 + 유지기간 동안 반응자 비율은 위약군 27.5%, ESL군 48.2%로, 유지기간 및 적정+유지기간 동안 ESL에서 반응자 비율이 더 높았으며 통계적으로 유의하였음.
 - 인지평가
 - 이중 눈가림 기간 종료시 측정한 인지평가 시험에서 ESL군과 위약군간 유의한 차이가 없었음. 비열

등성 분석 결과는 ESL 군에서 집중력 점수의 베이스라인 이후 변화가 모든 연령군에 대해 위약군에 최소 121ms 열등하다는 귀무가설을 기각하지 못하였음.

- 2a상 임상시험(BIA-2093-202)은 부분발작이 있는 소아 및 청소년(2~6세, 7~11세, 11~17세의 3군으로 구분)을 대상으로 ESL 5mg/kg/day, 15mg/kg/day, 30mg/kg/day의 세가지 용량에 대해 각각 4주간, 총 12주간 반복 투여 하였을 때, 2-6세 및 12-17세 연령군에서 상대적 발작빈도의 용량-의존적 감소가 관찰되었음. 7-11세 연령군에서는 세 용량 수준에 대해 발작 빈도의 뚜렷한 용량 의존적 감소가 관찰되지 않았음.
- 208과 305의 메타 분석
 - 시험 208과 시험 305에서 6세~16세 대상의 시험대상자를 통합하는 메타 분석을 실시하였으며, 총 323명의 시험대상자로 구성되었음.
 - 표준발작빈도의 절대 및 상대적 감소는 위약과 비교하여 ESL 치료군에서 더 높게 나타났으며, 통계적으로 유의하였음.
- 소아 시험 자료와 성인 유효성 자료의 비교
 - 성인대상 임상시험자료와 소아의 임상자료를 통합하여 유효성 결과를 비교하였을 때, 표준발작빈도의 상대적 감소는 6-16세 연령의 소아 통합 집단에서 성인의 ESL 800mg 용량군에서와 비슷한 정도의 감소가 나타났음.
- 소아 대상 임상시험 안전성 결과(소아대상 2/3상 임상시험)
 - 부분발작의 부가요법으로서 2/3상 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트를 투여받은 소아(2~18세)는 438명임
 - 통합된 2/3상 임상시험 파트 1의 평균 치료기간은 시험 208(계획된 유지기간 12주, 84일)은 81.1일, 시험 305(계획된 유지기간 18주, 126일)는 140.9일 이었음. 시험 208에서는 시험대상자의 83.1%가 유지기간 시작 시점에 30mg/kg/day 용량을 투여받았으며, 시험 305에서는 시험대상자의 46.9%가 목표 용량인 20mg/kg/day 용량을 투여받았고, 46.1%는 30mg/kg/day용량을 투여 받았음.
 - 2/3상 소아 임상시험의 인구집단은 주로 백인이었으며(위약군 >90.7%, ESL 군 >91.8%), 소아와 청소년의 연령은 시험 208에서 6~16세, 시험 305는 2~18세, 시험 202에서는 2~17세였음.
 - 적어도 1가지의 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL 투여군에서 66.4%, 위약투여군에서 65.1%이었으며 TEAE를 보고한 대상자의 비율은 각 연령군에서 비슷하였음. 관련 가능성이 있는 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL 투여군에서 35.7%, 위약군에서 19.0%이었으며, TEAE로 시험을 중단한 시험대상자 비율은 ESL 투여군에서 5.5%, 위약군에서 1.6% 이었음.
 - 2건의 사망이 보고되었음(1건은 위약군, 1건은 ESL투여군).
 - 파트 1에서 가장 흔한 TEAE는 두통(ESL 11.8%, 위약 7.9%), 기면(ESL 9.2%, 위약 4.8%), 구토(ESL 7.1%, 위약 4.8%), 비인두염(ESL 6.7%, 위약 7.9%) 및 경련(ESL 6.7%, 위약 9.5%)이었음. ESL투여군중 연령별로 가장 흔히 보고된 TEAE는 2~5세 연령군에서 기면, 발열, 구토, 바이러스 감염, 상기도 감염이었고 6~11세 연령군에서 두통, 경련, 복시, 및 기도감염이었으며, 12~18세 연령군에서는 두통, 기면, 구토 및 비인두염이었음.
 - 약물 관련 가능성이 있는 TEAE이 전체 발생률은 위약(19.0%)보다 ESL(35.7%)에서 더 높았으며, 가장 흔한 관련가능성 있는 TEAE는 기면(ESL 8.0%, 위약 4.2%)와 구토(ESL 4.6%, 위약 1.1%)이었음. 중증의 TEAE의 전체 발생률은 ESL군(8.0%)와 위약(6.9%)로 유사하였으며, 2~5세와 12~18세의 시험대상자에 대해서는 위약군에서 더 높았으면 6~11세는 ESL군에서 더 높았음. 전체 ESL 시험 대상자의 >1%에서 보고된 중증의 TEAE는 경련과 뇌전증 증첩증이었음. 시험약 중단을 초래한 중대한 TEAE는 알레르기피부염(2명)과 발진(2명)이었음.
 - 소아임상시험과 통합 성인 시험에서의 안전성 프로파일 비교하였을 때, 전체 TEAE 보고율은 소아와 성인에서 유사하였으나, 약물 관련성이 있는 TEAE 보고율은 성인에서 더 높았고, 중대한

TEAE를 보고한 대상자는 소아에서 더 높았음.

- 성인과 소아 모두에서 가장 흔한 이상사례(>5%)는 기면, 두통, 구토 및 복시였으며, 오심과 어지러움은 성인에서만 흔하였고, 경련, 비인두염, 발열, 기도감염은 소아에서 더 흔하였음. 가장 흔히 보고된 중대한 TEAE는 소아에서 경련이었고, 성인에서는 실조이었음.
- 신경학적 TEAE의 발생률은 성인의 ESL 투여군의 44.8%, 소아의 ESL 투여군의 31.9%이었으며, 위약 군은 발생률이 비슷하였음(성인 25.2%, 소아 26.5%).

<성인에서의 단독요법>

• 단독요법 임상시험

- 새로 진단된 부분발작의 단독요법에 대한 ESL의 유효성 및 안전성 평가를 위한 3상 임상시험 1건 (BIA-2093-311)이 실시되었음. 부분발작의 새로 진단받은 뇌전증 환자(18세 이상)에서 ESL 800~1600mg 1일 1회 단독요법이 카르바마제핀 서방정(CBZ-CR, carbamazepine 200~600mg BID) 단독 요법과 비교하여 열등하지 않음을 입증하기 위한 이중눈가림, 활성대조 임상시험
- 1차 유효성 평가 변수인 26주 평가기간 동안 무발작을 달성한 대상자는 ESL 군과 CBZ-CR 군에서 유사하였음(ESL 71.1%, CBZ-CR 75.6%)으며 ESL은 CBZ-CR에 비해 비열등하였음(95% CI의 하한 : -10.30%, 비열등성 마진:-12%). 1년 치료기간 동안 무발작인 환자는 ESL군과 위약군에서 각각 64.7% 와 70.3%로 비열등하였음((95% CI의 하한 : -11.88%, 비열등성 마진:-12%). 대부분의 대상자가 Dose level A를 유지하였음(ESL 67.6%, CBZ-CR 76.9%)

- 단독요법의 투여량 설정

·권장용량 : 부분발작이 있는 새로 진단받은 뇌전증 성인 환자의 ESL 단독요법에 대한 권장 투여량은 800mg QD 임. 환자의 반응에 근거하여 1일 1200mg 까지 증량할 수 있으며, 일부 환자는 1600mg에서 이익을 얻을 수 있음.

·설정근거 : 단독요법에 대한 임상시험에서 대부분의 시험대상자가 최저 용량 수준(800mg)으로 치료를 지속했으며(ESL 67.6%, CBZ-CR 76.9%), 더 높은 용량으로 상향 조정할 필요가 없었음. 각각의 용량수준에서 마지막 평가 개별 용량을 완료한 시험 대상자 비율은 ESL 800, 1200, 1600mg 군에서 85.4%, 74.1%, 43.4%이고, CBZ-CR군에서 83.2%, 88.7%, 50.0%였음. ESL 800mg에서의 유효성은 CBZ-CR에 비해 비열등하지 않았음.

• 단독요법 안전성 결과(단독요법 2/3상 임상시험 통합)

- 부분발작의 단독요법으로서 2/3상 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트를 투여받은 성인은 766명임
- 시험 311에서 총 치료기간은 ESL군은 577.1일, CBZ-CR군은 614.7일이었음. 시험 045 및 046에서는 18주 이중 눈가림 기간동안 ESL 투여일수 중앙값은 126일 이었음.
- 시험 311의 시험대상자의 80%이상이 백인이었으며, 평균연령은 ESL군 37.6세, CBZ-CR군은 38.7세이었으면 대부분 65세 미만이었음.
- 적어도 1가지의 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL군 75.3%, CBZ-CR군 77.7%이었음. 시험약과 관련있는 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL군 41.1%, CBZ-CR군 49.5%이었음. 중대한 TEAE(ESL 10.0%, CBZ-CR 10.9%) 및 관련있는 중대한 TEAE(ESL 2.0%, CBZ-CR 2.7%)의 발생률은 두 치료군간 유사하였음. 시험약 중단을 초래한 TEAE 발생률은 ESL군 13.5%, CBZ-CR군 18.0% 이었음.
- 가장 흔히(>10%) 보고된 TEAE는 두통(ESL 22.9%, CBZ-CR 21.8%)과 어지러움(ESL 13.7%, CBZ-CR 12.4%)이었으며, 감마-글루타밀전이효서(GGT) 증가는 ESL군에서 4.0%, CBZ-CR군에서 14.6% 보고되었으며, 다른 TEAE는 치료군간 유의한 차이가 없었음.
- 약물 관련 가능성이 있는 TEAE는 ESL 군 41.1%, CBZ-CR군에서 49.5% 이었으며 가장 빈번히

보고된 관련가능성이 있는 TEAE는 어지러움, 두통, 기면, 피로, 오심 및 GGT 증가이었음. 대부분의 TEAE는 경증이었으며, 중증의 TEAE는 ESL 9.0%, CBZ-CR 군에서 13.8% 보고되었음.

- 시험 311에서 4건의 사망이 발생하였으며, ESL군 2명(다형성 교모세포종, 심정지), CBZ-CR군 2명(자살, 폐선암)으로, 이중 CBZ-CR군에서 발생한 1건(자살)은 시험약과 관련있는 것으로 간주되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험

- 단독요법 적응증을 위하여 미국에서 보조적 임상시험 2건이 수행되었음(093-045, 093-046). 기존의 AED로 적절히 치료되지 않은 부분발작 있는 환자에서 ESL의 단독요법에 대한 유효성을 평가하기 위한 임상시험으로 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 과거 대조 시험으로 2주간의 적정 기간, 6주간의 전환기간, 그리고 10주간의 치료기간으로 구성되었으며, ESL 1600mg 또는 1200mg을 1일 1회 용법으로 투여하였음.
- 일차 유효성 평가변수는 5가지의 시험종료 범주(1 한번의 지속성 간질, 한번의 이차 전신화 부분발작, 8주 베이스라인 동안의 28일간 최대 발작의 2배 증가, 8주 베이스라인 기간 동안 2일간 최대 발작의 2배증가, 발작 악화 및 빈도수 증가)를 적어도 한가지 이상 만족하는 시험대상자 비율임.
- 093-045 시험 결과, 112일간(16주) 누적 종료율은 1600mg 용량을 투여받은 대상자에서 28.7%(95% CI: 21.2%, 38.1%), 1200mg 용량을 투여받은 대상자에서 44.4%(95% CI: 32.5%, 58.3%) 이었음. 과거 대조군의 95% CI의 상한(65.3%)와 비교하여 1600mg 용량군에서 현저히 유의한 개선을 나타내었으며, 두 용량군간 차이는 유의하지 않았음.
- 093-046 시험 결과, 112일간(16주) 누적 종료율은 1600mg 용량을 투여받은 대상자에서 12.8%(95% CI: 7.5%, 21.5%), 1200mg 용량을 투여받은 대상자에서 15.6%(95% CI: 8.1%, 28.7%) 이었음. 과거 대조군의 95% CI의 상한(65.3%)와 비교하여 1600mg 용량군에서 현저히 유의한 개선을 나타내었으며, 두 용량군간 차이는 유의하지 않았음.

6.5.4. 기타임상시험

- 양극성 장애의 급성 조증에 대한 유효성 임상시험 2건, 양극성 장애 재발 예방에 대한 임상시험 1건 및 경구 현탁액의 3가지 맛에 대한 선호도 평가 임상시험이 수행되었으나, 신청 적응증과 관련이 없으므로 검토되지 않았음.

6.5.5. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 2nd PSUR(2009.10.22~2010.4.21)
- 에슬리카르바제핀 아세테이트는 400, 600, 800mg 정제로 Zebinix 또는 Exalief라는 상품명으로 2009년 4월에 유럽에 centralized procedure로 허가되었으며, 2009년 10월에 시판을 시작하였음.
- 이차 전신성 발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작에 대한 부가요법으로서 성인에 대해서만 허가되었음.
- 해당기간동안 10건의 임상시험이 수행되었으며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 4336.5 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 9,293.2 환자-월임.
- 해당기간 동안 보건의료인에 의해 확인된 이상사례 73건(심각한 사례 52건), 추측되는 이상사례 122건(심각한 사례 90건) 평가되었으며 누적 사례는 각각 84건(심각한 사례 63건) 및 136건(심각한 사례 91건) 이었음.
- 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었음. 임상시험에서 카르바마제핀 및 CYP3A4 기질과의 상호작용에 대한 결과에 근거하여 type II 변경이 제출되었음. 이 외에는 새로이 보고된 이상반응을 포함한 안전성 정보의 업데이트가 필요하지 않았으며, 유익성-위해성 평가는 변함없음.

- 3rd PSUR(2010.4.22~2010.10.21)
 - 해당기간동안 알바니아에서 허가 득함(2010.10.26.)
 - 카르바마제핀 및 심바스타틴과의 상호작용에 대한 임상시험 결과를 근거로 Type II 변경을 신청하였음.
 - 해당기간동안 10건의 임상시험이 수행되었으며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 2,809 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 21,967 환자-월임.
 - 해당기간 동안 보건의료인에 의해 확인된 이상사례 65건(심각한 사례 39건), 추측되는 이상사례 95건(심각한 사례 48건) 평가되었으며 누적 사례는 각각 150건(심각한 사례 107건) 및 236건(심각한 사례 141건) 이었음.
 - 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 4th PSUR(2010.10.22~2011.4.21)
 - 해당기간동안 10건의 임상시험이 수행되었으며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 2,553.35 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 29,442.2 환자-월임.
 - 해당기간 동안 보건의료인에 의해 확인된 이상사례 92건(심각한 사례 52건), 추측되는 이상사례 123건(심각한 사례 63건) 평가되었으며 누적 사례는 각각 247건(심각한 사례 165건) 및 369건(심각한 사례 211건) 이었음.
 - 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 5th PSUR(2011.4.22~2011.10.21)
 - 해당기간동안 10건의 임상시험이 수행되었으며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 6,686.6 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 47,257.4 환자-월임.
 - 해당기간 동안 보건의료인에 의해 확인된 이상사례 70건(심각한 사례 31건), 추측되는 이상사례 94건(심각한 사례 44건) 평가되었으며 누적 사례는 각각 310건(심각한 사례 190건) 및 456건(심각한 사례 456건) 이었음.
 - 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 6th PSUR(2011.10.22~2012.10.21)
 - 유럽에서 200mg 정제의 허가 득함(2012.8.23.). 우크라이나에서 Exalief 상품명으로 허가 득함(2012.7.2.)
 - 로수바스타틴과의 상호작용에 대한 임상시험 결과를 근거로 Type II 변경 신청하였음.
 - 해당기간동안 8건의 임상시험이 수행되었으며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 8,286 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 145,502 환자-월임.
 - 해당기간 동안 보건의료인에 의해 확인된 이상사례 107건(심각한 사례 71건), 추측되는 이상사례 157건(심각한 사례 93건) 평가되었으며 누적 사례는 각각 468건(심각한 사례 312건) 및 682건(심각한 사례 409건) 이었음.
 - 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 7th PSUR(2012.10.22~2013.10.21)
 - 해당기간동안 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 29,431 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 180,989 환자-월임.
 - 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 8th PSUR(2013.10.22~2014.10.21)
 - 전세계적으로 43개국에서 허가되었으며 이중 19개 국가에서 시판되고 있음. 과테말라에서 Zebinix 상품명으로 허가 득함(2013.10.31.). 미국 FDA에서 Aptiom 상품명으로 부분발작의 보조치료로서 허가 득함(2013.11.08.) 온두라스에서 Zebinix 상품명으로 허가 득함(2013.11.29.).
 - 저나트륨혈증 및 피부부작용 관련하여 SmPC에 추가하도록 변경 신청함.

- 해당기간동안 5건의 임상시험이 진행중이며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 28,316 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 263,465 환자-월임.
- 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.
- 9th PSUR(2014.10.22~2015.10.21)
- 전 세계적으로 43개국에서 허가되었으며 이중 22개 국가에서 시판되고 있음. 미국 FDA에서 부분 발작의 단독용법으로 승인(2015.10.21.)
- 저나트륨혈증 및 피부부작용 관련하여 SmPC에 추가하도록 변경 신청함.
- 해당기간동안 6건의 임상시험이 진행중이며, 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세테이트에 노출된 환자는 총 31,448 환자-월이며, 시판 제품에 의해 노출된 환자는 411,839 환자-월임.
- 이 기간 중 새로이 발견된 안전성 정보는 없었으며 유익성-위해성 평가는 변함없음.

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 난치성 부분발작의 보조치료제로서 유효성을 탐색하기 위한 성인대상 임상시험에서 ESL 400, 800, 1200mg을 1일 2회 용법으로 투여한 군과 1일 1회 용법으로 투여한 군을 비교하였을 때 1일 1회 용법으로 투여한 군에서 위약대비 유의한 반응자 비율의 감소를 나타냈음. 또한 1일 1회 용법 투여 군에서는 모든 시험 용량군(400mg, 600mg, 800mg)에서 위약대비 유의한 발작 빈도 감소를 나타내었음. 따라서 1일 1회 용법이 1일 2회 용법에 비해 효과가 우수한 것으로 판단됨.
- 성인의 부분발작의 부가요법에 대하여 3편의 3상 임상시험(BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-304)이 실시되었음. 3건의 임상시험은 다기관 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험이었으며 1차 유효성 평가 변수는 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도였음.
 - 3편의 3상 임상시험에서 각 군별 대상자의 인구학적 특성, 기저질환 특성은 균형을 이루었음.
 - 발작 치료 병용요법으로 대부분 환자가 2가지 AED를 사용하였고, 가장 흔한 AED는 카르바마제핀, 라모트리진, 발프로산 등이었음.
 - 2편의 3상 임상시험에서는 위약 대비 이 약 400, 800, 1200mg을 비교하였으며, 시험 결과 400mg에서는 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도에 대하여 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었고, 800, 1200mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음.
 - 1편의 3상 임상시험에서는 위약 대비 이 약 800, 1200mg을 비교하였으며, 시험 결과 800mg에서는 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도에 대하여 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었으나 1200mg에서 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음.
 - 3편의 3상 임상시험의 결과를 종합적으로 평가하였을 때 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도는 시험한 모든 800, 1200mg 군 중 1개의 800mg군에서만 $p=0.058$ 로 통계적 유의한 차이를 보이지 않았고, 다른 800mg 및 모든 1200mg에서는 통계적 유의한 차이를 보여 800mg 1개 군에서만 $p>0.05$ 를 보였으나 이는 0.05의 경계에 있던 점을 고려하여 3편의 임상시험이 유사한 샘플 사이즈로 평가된 점 등을 고려하였을 때 800, 1200mg에서의 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 부분발작의 부가요법으로서 소아 대상 2상 및 3상 임상시험이 수행되었음.
 - 6-16세의 소아 및 청소년을 대상으로 난치성 부분발작의 보조요법으로서 투여한 ESL이 인지 미치는 영향을 탐색한 2상 임상시험(208)에서 ESL 10~30mg/kg/day 용량 투여한 군에서 위약에 비해 1차 평가 변수인 주의력에 대한 유의한 개선이 관찰되지 않았으나, 2차 평가 변수인 표준발작 빈도 및 반응자 비율은 ESL 군이 위약대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음.
 - 2~16세의 소아 및 청소년을 대상으로 난치성 부분발작의 보조요법으로서 청소년을 대상으로 실시된 3상 임상시험(305)에서 두 개의 1차 유효성 평가 변수인 반응자 비율 및 유지기간 동안 4주당 발작빈도 감소에서 ESL투여군은 위약군 대비 통계적 유의성이 없었으나 이는 위약군에서 베이스라인의 발작 빈도가 높았던 것이 유효성 입증 실패의 원인과 관련 있을 것으로 판단됨. 하위군 분석

에서 2~6세 연령군에서 유효성 결과가 6세 이상의 연령군보다 더 저조하게 나타났음.

- 2상 임상시험에서 발작 빈도 감소가 2차 유효성 평가 변수이기는 하나, 통계적 유의한 개선이 관찰되었으며, 2상 임상시험과 3상 임상시험의 6~16세 연령의 대상자에 대한 메타분석에서 표준발작의 절대적 및 상대적 감소가 위약대비 유의하게 관찰되었으므로, 6세 이상의 소아에 대한 부분발작의 부가요법으로서 임상적 유효성이 있을 것으로 사료됨.
- 2~17세의 소아 및 청소년을 대상으로 난치성 부분발작의 보조요법으로서 ESL 5mg, 15mg, 30mg/kg/day의 세가지 용량에 대한 2a상 임상시험(202)에서 ESL의 약동학 분석결과 2~6세 연령군에서는 청소율이 더 크게 나타났으며, 6세 초과 소아에서의 20mg/kg/day 용량은 성인의 800mg/day와 동일한 노출을, 30mg/kg/day 용량은 성인의 1200mg/day 용량과 동일한 노출을 나타내었음.
- 새로이 진단된 부분발작의 단독요법으로서 800~1600mg 1일 1회 용법에 대해 카르바마제핀 1일 2회 용법과 비교하여 비열등성을 보임으로써 단독요법으로서 유효성을 입증하였으며, 미국에서 수행된 2건의 과거대조 3상 임상시험에서 1600mg 및 1200mg 용량에 대해 기존 AED에 불응성인 부분발작의 단독요법으로서 효과가 있는 것으로 나타났음.

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인을 대상으로 한 부분발작의 부가요법으로서 3상 임상시험 통합 분석에서 전반적으로 TEAE 발생률은 용량이 증가함에 따라 용량 의존적으로 증가하였음.
- 투여 중단을 유도한 AE 발생률은 용량 의존적으로 증가하였음(위약 6.1%, 400mg 8.7%, 800mg 13.5%, 1200mg 24.4%) 투여 중단을 유도한 가장 흔한 AE는 어지러움, 오심, 구토, 운동실조였음.
- 중대한 이상반응은 위약군에서 2.6%, ESL군에서 4.3%였으며 ESL군에서 가장 흔한 치료 관련 SAE는 부분발작이었음. 치료 관련 중대한 피부반응으로 백혈구 파괴성 혈관염 1건(800mg군), 발진 1건(1200mg군)이 있었음. 중대한 피부반응은 항전간 치료 시험 이외 다른 시험에서도 1건 보고되었음. 비-항전간 임상시험에서 가장 흔한 SAE는 조증, 편두통지속상태, 저나트륨혈증이 있었음.
- 용량 의존적으로 증가한 AE로는 어지러움, 졸음, 두통, 운동실조, 진전, 말더듬이, 오심, 구토, 복시, 피로, 무력증, 저나트륨혈증, 발진 및 현훈이었음.
- 시험대상자의 >2%에서 보고된 TEAE는 위약군과 ESL군 모두에서 어지러움, 졸림, 두통, 오심, 복시, 현훈, 시야흐림, 구토, 피로, 구토 등이었음.
- 치료 중 최소 1회 이상 혈청 나트륨 수치 $\leq$ 125mEq/L를 경험한 환자는 800mg군에서 1%(4/415), 1200mg군에서 1.5%(6/410)이었으며, 위약군에서는 없었음. 저나트륨혈증은 400mg군에서 0.5%, 800mg군에서 1.7%, 1200mg군에서 2.2%, 위약군에서 0.2%였음.
- 피부반응으로 발진은 400mg군에서 0.5%, 800mg군에서 1.2%, 1200mg군에서 3.2%, 위약군에서 0.9%로 용량 의존적이었으며, 발진 onset 시간 중앙값은 14일이었음. 비-항전간 시험에서 발진 비율은 더 높았음. 항전간 및 비-항전간 임상시험 전반에 걸쳐 ESL 투여한 환자에서 임상적 중요한 allergic reaction이 10건 보고되었음. 1건의 SJS, 3건의 DRESS(2건 SAE)이 있었음.
- 2%이상에서 보고된 약물 관련 가능성이 있는 TEAE중 가장 흔한 이상사례는 어지러움과 졸음(>10%)이었음. 용량 의존적인 TEAE는 어지러움이었으며 중증 어지러움의 빈도는 800mg 보다 1200mg에서 약 2배 높았으며 다른 TEAE는 800mg과 1200mg 간에 유사하였음.
- 정신과적 AE는 ESL 투여군과 위약군과 유사한 수준이었으며, 가장 흔한 정신과적 AE로는 우울(ESL 2.4% vs. 위약 2.1%), 불면(ESL 2% vs. 위약 1.2%), 불안(ESL 1.7% vs. 위약 3.1%)이었음. 자살(Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) 및 Columbia-Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA))은 드물게 발생하였으며 ESL군과 위약군과 유사하였음.
- 인지 기능 관련 AE는 위약 보다 ESL 투여군에서 높았으며(위약 2.6% vs. 400mg 5.1%, 800mg

- 5.1%, 1200mg 6.6%), 가장 흔한 AE는 자극 과민성(위약 2.6% vs. 800mg 5.1%, 1200mg 6.6%), 기억 이상(위약 0.2% vs. 800mg 1.0%, 1200mg 1.5%), 주의력 장애(위약 0.5% vs. 800mg 0.7%, 1200mg 1.5%)였음.
- 간기능 수치 상승은 3상 임상시험에서는 위약군과 ESL군에서 유사하였으나, 전반적 임상 프로그램에서 $ALS/AST > 3 \times ULN$ 이면서 총 빌리루빈 $> 2 \times ULN$ 인 사례가 6건 있었음.
 - 초기 2-3주 후 새로운 AE 발생률은 ESL과 위약군에서 유사하였고, 초기 시작용량 400mg인 경우가 800mg 보다 AE 발생률은 더 낮았음.
 - 병용투여하는 항전간제 중 카르바마제핀을 병용하는 경우 그렇지 않은 경우 보다 어지러움, 복시, 오심이 더 높았음. 라모트리진, 레베타라세탐 및 발프로산은 AE 발생 증가에 크게 영향을 미치지 않았음.
 - 소아 대상 2/3상 임상시험에서 부분발작의 부가요법으로서 438명의 소아가 에슬리카르바제핀 아세트테이트를 투여받았음.
 - 약 중단을 초래한 중대한 TEAE는 알레르기피부염(2명)과 발진(2명)이었음.
 - 소아 임상시험과 성인 시험에서의 안전성 프로파일 비교하였을 때, 전체 TEAE 발생률은 소아와 성인에서 유사하였으나, 약물 관련 TEAE는 성인에서 더 높았고, 중대한 TEAE는 소아에서 더 높았음.
 - 성인과 소아 모두에서 가장 흔한 이상사례(>5%)는 기면, 두통, 구토 및 복시였으며, 오심과 어지러움은 성인에서만 흔하였고, 경련, 비인두염, 발열, 기도감염은 소아에서 더 흔하였음. 가장 흔히 보고된 중대한 TEAE는 소아에서 경련이었고, 성인에서는 실조이었음.
 - 신경학적 TEAE의 발생률은 성인의 ESL 투여군의 44.8%, 소아의 ESL 투여군의 31.9%이었으며, 위약 군은 발생률이 비슷하였음(성인 25.2%, 소아 26.5%).
 - 단독요법 2/3상 임상시험에서 에슬리카르바제핀 아세트테이트를 투여받은 시험대상자는 766명임
 - 적어도 1가지의 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL군 75.3%, CBZ-CR군 77.7%이었음. 시험약과 관련있는 TEAE를 보고한 시험대상자는 ESL군 41.1%, CBZ-CR군 49.5%이었음. 중대한 TEAE(ESL 10.0%, CBZ-CR 10.9%) 및 약물 관련 중대한 TEAE(ESL 2.0%, CBZ-CR 2.7%)의 발생률은 두 치료군간 유사하였음. 시험약 중단을 초래한 TEAE 발생률은 ESL군 13.5%, CBZ-CR군 18.0% 이었음.
 - 가장 흔히(>10%) 보고된 TEAE는 두통(ESL 22.9%, CBZ-CR 21.8%)과 어지러움(ESL 13.7%, CBZ-CR 12.4%)이었으며, 감마-글루타밀전이효소(GGT) 증가는 ESL군에서 4.0%, CBZ-CR군에서 14.6% 보고되었으며, 다른 TEAE는 치료군간 유의한 차이가 없었음.
 - 약물 관련 가능성이 있는 TEAE는 ESL 군 41.1%, CBZ-CR군에서 49.5% 이었으며 가장 빈번히 보고된 약물 관련 가능성이 있는 TEAE는 어지러움, 두통, 기면, 피로, 오심 및 GGT 증가이었음. 대부분의 TEAE는 경증이었으며, 중증의 TEAE는 ESL 9.0%, CBZ-CR 군에서 13.8% 보고되었음.
 - 시험 311에서 4건의 사망이 발생하였으며, ESL군 2명(다형성 교모세포종, 심정지), CBZ-CR군 2명(자살, 폐전암)으로, 이중 CBZ-CR군에서 발생한 1건(자살)은 시험약과 관련있는 것으로 간주되었음.
 - 안전성에 대한 업데이트 자료 검토
 - 2018.4.12.일에 제출한 안전성 업데이트 자료에서 혈관부종과 두드러기에 대해 임상시험 및 시판 이후 노출된 자료 분석결과 이상사례에 추가 되었으며, 국내 허가사항에 반영되어 있음.
 - 주요 안전성 이슈
 - 신경학적 이상반응: 어지러움, 보행장애, 졸림, 피로, 시각 이상 등은 용량 의존적 경향을 보였으며 적정 기간 동안 증가하였음.
 - 자살 위험성: 신청 약물의 임상시험에서 자살 사례가 일부 있었음. 자살 생각과 행동 발생 빈도는

다른 항전간체의 약물 메타 분석 결과와 유사하거나 낮은 수준이었으며 이는 항전간제를 복용하는 환자에서 주의에 해당함. 관련 내용은 사용상 주의사항에 반영하였음.

- 피부 및 면역 이상: SJS 사례가 보고되었으며 발진의 경우 이 약에서 위약군 보다 발생빈도가 높았고 발진으로 인한 투여 중단도 위약군에서는 없었으나 이 약 투여군에서 있었음. SJS, TEN은 옥스카르바제핀 등 동일 계열 약물에서도 보고된 중증 피부반응으로 사용상 주의사항에 반영하였음. DRESS/과민증이 이 약 투여 시 일부 사례가 확인되었으며 이는 동일 계열 약물에서도 보고된 것으로 사용상 주의사항에 반영하였음.
- AST/ALT 상승의 간독성은 위약군 보다 이 약 투여군에서 높았음. 심각한 약물 유도 간독성 사례는 임상시험에서 없었으나 시판후조사 등에서 Hy's law 기준에 해당하는 사례가 있었으므로 약물 유도 간독성 위험을 배제할 수 없음.
- 저나트륨혈증: 위약 대조 임상시험에서 위약에서는 없었으나 이 약 투여군에서 1~1.5%에서 나트륨 수치 < 125mEq/L을 보였음. 발작, 탈수를 초래한 중증의 오심/구토를 동반한 사례도 있었으며 이 약의 조기 투여 중단을 초래한 사례도 있었음.
- 갑상선 기능 수치 이상: 혈청 T3, T4 수치는 용량 의존적으로 감소하는 경향을 보였음. 이는 갑상선 기능 이상과의 상관성은 없었음.
- 이 약은 사람 대상 남용/의존성 시험 결과 신체 의존성 또는 금단 증후군과 관련된 연구결과가 일부 관찰된 바 있으며 건강 성인에서 이 약 투여 후 중단 시 불안, 오심에 대한 증상이 증가한 것으로 나타났음.

6.5.8. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.7)

• 유익성

- 현재 개발되어 있는 많은 AED에도 여전히 치료되지 않는 뇌전증 환자가 약 30%임. ESL 은 카르바제핀 및 옥스카르바제핀과 화학적으로 유사하지만, 독성 대사물로 분해되지 않는 voltage-gated 나트륨 채널 차단제임.
- 경구 투여 후 초회통과 가수분해를 통해 에슬리카르베제핀으로 변환되며, 음식여부와 상관없이 투여 가능함. ESL의 약동학은 400~2400mg 용량 비례성을 나타내며, 반감기가 10~20시간으로 1일 1회 용법이 가능함.
- 부분발작의 부가요법에 대한 3상 핵심 임상시험 3건에서 800mg 1200mg, 1일 1회 용량에 대하여 발작 빈도와 발작수의 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음.
- 3상 임상시험을 통해 새로 진단된 뇌전증의 단독요법으로서 유효성이 입증되었음.
- 발작 빈도 감소의 임상적으로 관련있는 유익성이 6세 이상의 소아시험대상자에서 관찰되었음.
- 임상시험에서 나타난 유효성은 지속 가능했으며 최대 5년 기간 동안 지속되었으며, 치료 중단 시 반등 효과 징후는 관찰되지 않았음.

• 위해성

- 치료관련 이상사례의 발생률의 투여 용량에 비례하였으며, 가장 흔한 부작용은 어지러움, 졸음, 두통, 오심이었음. 특별관심 대상 TEAE인 혈청나트륨 장애와 피부발진은 용량의존적으로 나타났음.
- 신장에 환자에서 ESL의 청소율을 유의하게 감소시켰으며 CLCR < 60mL/min 인 환자에서 용량 조절이 필요함
- 6세 미만의 소아에 대한 부분발작의 부가요법으로서 ESL의 유효성이 입증되지 않았음.
- 카르바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈과 병용시 이 약들에 의해 에슬리카르바제핀의 청소율을 증가시켰으며, 경구피임제와 병용시 피임제 효과가 감소될 수 있음.
- 자살 위험성: 신청 약물의 임상시험에서 자살 사례가 일부 있었음. 자살 생각과 행동 발생 빈도는

다른 항전간체의 약물 메타 분석 결과와 유사하거나 낮은 수준이었으며 이는 항전간제를 복용하는 환자에서 주의에 해당함. 관련 내용은 사용상 주의사항에 반영하였음.

- 피부 및 면역 이상: SJS 사례가 보고되었으며 발진의 경우 이 약에서 위약군 보다 발생빈도가 높았고 발진으로 인한 투여 중단도 위약군에서는 없었으나 이 약 투여군에서 있었음. SJS, TEN은 옥스카르바제핀 등 동일 계열 약물에서도 보고된 중증 피부반응으로 사용상 주의사항에 반영하였음. DRESS/과민증이 이 약 투여 시 일부 사례가 확인되었으며 이는 동일 계열 약물에서도 보고된 것으로 사용상 주의사항에 반영하였음.
- AST/ALT 상승의 간독성은 위약군 보다 이 약 투여군에서 높았음. 심각한 약물 유도 간독성 사례는 임상시험에서 없었으나 시판후조사에서 Hy's law 기준에 해당하는 사례가 있었으므로 약물 유도 간독성 위험을 배제할 수 없음.
- 남용 가능성 있을 수 있으며, 의존성 있음.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 지금까지 개발된 AED 단독 또는 병용 치료에도 조절되지 않는 발작 환자가 약 30%이므로 새로운 AED에 대한 충족되지 않는 요구가 있음
- ESL 800~1200mg/일 범위에서 성인 및 6세 이상의 부분발작 조절을 위한 부가요법으로서 유효성이 입증되었으며, 성인에 대한 단독 요법으로서 유효성이 확인되었음. AED 계열 부작용인 신경학 및 정신학적 이상사례의 발생율이 대체로 낮았으며, 흔한 부작용중 어지러움은 용량 상관성이 있었으며, 특별관심대상 이상사례인 혈청나트륨 장애와 피부 발진이 용량 비례적으로 발생하였음.
- 이 약은 남용 가능성과 의존성 경향이 있음.
- ESL은 난치성 부분발작의 부가요법 및 새로이 진단된 뇌전증의 단독요법으로서 성인 및 소아에게 의미있는 임상 유익성을 제공해 주며, 유익성과 위험성의 비는 긍정적임.

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험

- 한국인을 포함한 다국가 3상 임상시험(BIA 2093-304) 및 한국인과 코카시아인에서의 약동학 평가를 위한 1상 임상시험(WID-ESL-18-P1)

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 건강인 대상 단회 투여 시험에서 20~2400mg/일 범위에서 전신노출은 용량비례적임. · 건강인 대상 반복 투여 시험에서 200~2400mg/일 범위에서 전신 노출은 용량 비례적임
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 3건의 핵심 3상 임상시험의 발작횟수 감소에 대한 노출-반응 평가 결과 권장 치료 유지용량범위인 800~1200mg QD에서 완만하였음.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 뇌전증 부가요법 핵심임상시험에서 임상사용량은 400mg~1200mg/일임. 단독요법 임상시험에서 최대 1600mg/일까지 투여하였음. · 고령환자, 간장애 환자에서는 용량조절이 필요

	Less	More likely	Comments
			하지 않으며, 중등도의 신장장애 환자에서는 최대 200~400mg/일의 용량이 권장됨.
Metabolism	Minimal <u>Multiple pathways</u>	<u>Extensive</u> Single pathway <u>Genetic polymorphism</u>	- 경구투여 후 가수분해 초회통과 대사에 의해 에슬리카르바제핀(91%)으로 전환되며, R-리카르바제핀(5%), 옥스카르바제핀(1%)과 함께 글루쿠론산 포합반응 거쳐 뇨로 배설됨. - 에슬리카르바제핀으로 전환시 효소가 관여하지 않으며, 포합반응에는 UGT가 관여함.
Bioavailability	<u>high</u>	Low	랫드에서 경구투여 생체이용률은 약 90% 이상이며, 식이에 의해 영향받지 않음.
Protein binding	<u>Low</u>	High	혈장 단백 결합률은 40%이하로 낮음
Drug interaction	Little	<u>High</u>	- 와파린, 경구 피임제 병용투여시 S-와파린 및 경구 피임제의 전신 노출 감소하였으며, 페니토인 병용 투여시 혈장 페니토인 농도 증가하였음. - 다른 항전간제(라모트리진, 카르바마제핀, 토피라메이트, 페노바르비탈, 레비티라세탐, 발프로산)과 병용시 약물상호작용이 나타나지 않았음.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	전문의약품으로 의사의 감독하에 사용
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	부분발작의 부가요법제로서 다른 AED 약물과 병용 투여 가능성 매우 높음

6.6.3. 가교자료평가

6.6.3.1 가교 자료 개요

- 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험(BIA 2093-304) 및 건강한 성인 한국인 대상(코카시아인 포함)으로 실시한 약동학 평가 1상 임상시험(WID-ESL-18-P1)을 제출하였음.

6.6.3.2 집단 약동학 분석

- ESL에 대해 진행된 14개의 임상시험에서 확보된 1,351명의 자료로 집단 약동학 분석을 실시하였으며, 에슬리카르바제핀의 약동학적 가변성을 예측하는 요인으로 인종(국가)은 유의한 공변량으로 포함되지 않았음.

6.6.3.3 한국인에서 안전성·유효성 평가

<한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험(BIA 2093-304)>

- 임상시험 설계
 - 국제적, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 평행, 다기관 임상시험
 - 총 19개국 173개 기관 참여
 - 유효성 평가 분석군(ITT)에 포함된 한국인 시험대상자: 58명(9.1%)/총 653명
 - 유효성 평가변수 :
 - (1차) 12주 유지용량기간 동안 표준 발작 빈도(28일간 발작 빈도)
 - (2차) 50% 발작이 감소된 환자 비율
- 베이스라인으로부터 12주 유지용량 기간과 모든 기간을 병합하여 표준 발작 빈도의 상대적 감소(%)

적정기간과 유지용량기간 동안 표준 발작 빈도

베이스라인과 비교하여 12주 유지용량기간 동안 발작 감소(발작 감소<50%, 50%이상 75%미만, 75% 이상)

12주 유지용량 기간 동안 무발작 환자 비율

12주 유지용량 기간 동안 베이스라인보다 25%이상 악화된 환자의 비율

베이스라인, 적정기간, 유지용량기간 동안 발작이 일어난 횟수

발작 종류 별 12주 유지용량 기간 동안 표준 발작 빈도의 상대적 감소(%) 등

• 인구학적 정보

- 평균 연령(표준편차)은 전체 시험대상자, 비한국인, 한국인에서 각각 38.6(12.3), 38.6(12.4), 38.2(10.7)세로 유사하였고, 남성 시험대상자의 비율은 50.2%, 49.0%, 62.1%로 한국인 대상자에서 남성 비율이 약간 많았음.
- 베이스라인 기간 동안 병용 투여한 항뇌전증 치료제 개수는 한국인(0개:0%, 1개:15.5%, 2개:84.5%)이 비한국인(0개:6.1%, 1개:29.2%, 2개:69.9%)에 비해 더 많은 치료제를 사용하였으나 통계적으로 유의하지 않았음($p=0.1304$).
- 병용 항뇌전증 치료제는 카르바마제핀, 레비티라세탐, 라모트리진, 발프로산이었으며, 비한국인과 한국인에서 사용 빈도는 유의한 차이가 없었으나, 발프로산은 한국인에서 더 많이 사용되었음(비한국인 18.9%, 한국인 32.8%)

• 유효성

- 유효성 분석군(ITT)에 포함된 전체 640명 시험대상자 중 한국인은 58명(9.1%)으로 위약군 23명/220명(10.5%), ESL 800mg군 17명/215명(7.9%), ESL 1200mg군 18명/205명(8.8%)이었음.
- 12주 유지용량 기간의 표준발작빈도 (1차 유효성 평가 변수)
ITT 분석군에서 12주 유지용량 기간 동안 표준 발작 빈도는 ESL 800mg군에서 전체대상자 5.56, 비한국인 6.00 한국인 4.17로 한국인에서 비한국인에 비해 낮았으며, ESL 1200mg군에서는 전체 대상자 5.49, 비한국인 5.35, 한국인 9.33으로 한국인에서 비한국인 및 전체 대상자에 비해 더 높게 나타났음.
위약군과 비교하였을 때(LS mean으로서 시험군-위약), ESL 800mg 군에서 한국인과 비한국인 모두에서 위약군보다 발작 감소의 효과를 보였으나, 한국인(-0.47)에서 비한국인(-0.15)에 비해 발작 빈도 감소 정도가 더 크게 나타났음. ESL 1200mg군에서는 비한국인에서 위약군에 비해 발작빈도가 감소하였으나(-0.30), 한국인에서는 위약과 비교하여 발작 빈도가 증가하였음(0.16).
PP군 분석 및 2주 적정기간에서 임상시험 중단된 시험대상자의 경우 12주 유지용량기간의 표준발작빈도 값을 2주 적정기간의 결과로 대체하여 분석한 2차 분석에서도 ITT 분석군과 유사한 결과를 나타냈음.

- 기간별 표준발작 빈도의 베이스라인 대비 상대적 변화 (2차 유효성 평가 변수)

베이스라인 대비 1)2주 적정기간 2)12주 유지용량기간 3)전체기간에서 표준발작빈도의 상대적 감소에 대해 한국인과 비한국인 비교하였을 때, 한국인에서는 1200mg 군에서 2주 적정기간 동안 상대적 변화의 감소가 비한국인에 비해 컸으며, (한국인 -29.59 vs 비한국인 -22.44), 유지기간 동안에는 한국인에서 상대적 변화가 증가하였음 (한국인 15.39 vs 비한국인 -23.24). 전체기간에서의 한국인과 비한국인에서 각각 -24.65 와 -0.67로 한국인에서는 비한국인과 비교하여 상대적 변화가 작았음.

• 안전성

- 안전성 분석군에 포함된 전체 650명 시험대상자 중 한국인은 58명(8.9%)으로 위약군 23명/224명 (10.3%), ESL 800mg군 17명/216명(7.9%), ESL 1200mg군 18명/210명(8.6%)이었음.
- 투여군별 TEAE 발현율은 위약군과 ESL 800mg군에서는 한국인이 비한국인에 비해 약간 높게 나타났으며, ESL1200mg군에서는 비슷하였음. 위약군에서 한국인 69.57%, 비한국인 54.23%, ESL

800mg군에서 한국인 76.47%, 비한국인 66.33%, ESL 1200mg군에서 한국인 77.78%, 비한국인 77.60%이었음.

잠재적으로 관련있는 TEAE 발현율은 한국인에서 비한국인에 비해 투여군별 모두 약간 높게 나타났다. 위약군에서 한국인 52.17%, 비한국인 35.32%, ESL 800mg군에서 한국인 58.82%, 비한국인 50.75%, ESL 1200mg군에서 한국인 77.78%, 비한국인 65.63%이었음.

심각한 TEAE 발현율은 한국인에서 비한국인에 비해 낮게 나타났다. 한국인에서 ESL 800mg군 5.88% 이었으며, 비한국인에서 위약군 3.48%, ESL 800mg군 6.53%, ESL 1200mg군 1.56%이었음. 잠재적으로 관련있는 심각한 TEAE는 한국인에서는 보고되지 않았으며, 비한국인에서는 위약군 1.49%, ESL 800mg군에서 4.02%, ESL 1200mg 군에서 0.52% 이었음.

사망을 초래하는 TEAE는 한국인에서 나타나지 않았으며, 비한국인에서는 위약군과 ESL 800mg군에서 각각 1명(0.5%)이었음.

- 빈번하게 발생하는 TEAE는 신경계 이상으로 어지러움(한국인 31.03%, 비한국인 15.20%), 졸림(한국인 6.90%, 비한국인 10.14%), 두통(한국인 15.52%, 비한국인 8.78%), 위장관계이상으로 오심(한국인 3.45%, 비한국인 9.63%), 구토(한국인 1.72%, 비한국인 5.24%)이었음. 전신이상으로 피로(한국인 3.45%, 비한국인 3.89%), 복시는 한국인에서 발생하지 않았으나 비한국인에서 6.76%로 나타났다.

5% 이상 빈번하게 발생하는 TEAE는 어지러움, 조림, 오심, 두통, 구토, 복시, 현훈, 피로 순이었으며, 비한국인에서는 TEAE이 발현율이 용량이 증가할수록 증가하였고, 한국인에서는 어지러움만 용량과 상관성이 있었음.

- 잠재적으로 관련있는 TEAE는 어지러움(한국인 29.31%, 비한국인 14.70%), 졸림(한국인 6.90%, 비한국인 9.80%), 두통(한국인 13.79%, 비한국인 6.25%), 오심(한국인 3.45%, 비한국인 8.28%), 구토(한국인 1.72%, 비한국인 4.22%), 복시(한국인 0%, 비한국인 6.59%), 피로(한국인 3.45%, 비한국인 3.89%), 현훈(한국인 1.72%, 비한국인 3.55%)이었음. 한국인과 비한국인 모두에서 ESL 용량이 증가할수록 발현율이 증가하였음.
- 자살 심각도 척도(C-SSR) 측정결과 한국인 중에서 자살 위험성이 확인된 대상자는 위약군 1명, ESL 1200mg군 2명이었으며, 비한국인에서는 위약군 3명, ESL 800mg군 6명, ESL1200mg 군 2명이었으며, 자살 행동을 보인 시험 대상자는 ESL 800mg군 1명이었음.

<건강한 성인 한국인 대상(코카시아인 포함) 약동학 평가 1상 임상시험(WID-ESL-18-P1)>

- 시험설계
 - 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단회 및 반복 경구투여 1상 임상시험
 - 한국인에서 400, 800, 1600mg 각 용량군별 8명, 각 용량별 위약군 각 2명
 - 코카시아인에서 400, 1600mg 각 용량군별 8명, 각 용량별 위약군 각 2명
 - 각 대상자는 (day 1)단회 경구투여한 후 약동학 평가 후 (day 5~11)7일 반복 경구투여 후 약동학 평가
- 대상자
 - 건강 성인 한국인 및 코카시아인, 50명
- 평가변수
 - 약동학: Eslicarbazepine acetate(ESL), Eslicarbazepine, (R) icarbazepine, Oxcarbazepine의 약동학
 - 단회투여 채혈시점: day 1 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96h(총 15회)
 - 반복투여 채혈시점: day 5-11 0, day 11 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96h(총 20회)
 - Phoenix ®(Pharsight, CA, USA), SAS ® (version 9.4) 사용
 - 안전성

• 약동학 평가결과

- 한국인 및 코카시아인의 약동학은 단회 및 반복투여시 Eslicarbazepine, (R) icarbazepine, Oxcarbazepine에 대하여 용량 비례적이었음.

* Eslicarbazepine acetate(ESL)의 경우 약동학 파라미터가 산출된 대상자가 적어 평가 어려움,

- dose-normalized 분석 결과 한국인(Korean)에게 ESL 400~1600 mg을 단회 및 반복투여 시 Eslicarbazepine은 용량-선형성을 나타냈으며, (R)-licarbazepine 및 Oxcarbazepine은 단회 및 반복투여 시 전반적으로 용량-비례성을 나타내었음.

- Eslicarbazepine에 대해 용량군간 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 를 비교시 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 단회투여 후 $AUC_{\tau}/Dose$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 시험대상자별 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 를 투여 용량에 따라 비교하였을 때, 전반적으로 용량군 간 유사한 양상을 나타내었음.

로그변환한 단회투여 후 C_{max} , AUC_{last} 및 반복투여 후 $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 는 회귀직선 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하지 않았으나, 투여용량을 독립변수로, 각 파라미터를 종속변수로 한 회귀분석을 시행하여 용량-선형성을 평가한 결과 단회투여 후 C_{max} , AUC_{last} 및 반복투여 후 $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 에 대해 용량 선형성을 보였음.

- Eslicarbazepine의 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 에 대해 두 용량군씩 비교분석을 수행한 결과 400 mg과 800 mg 군은 유의한 차이가 없었으나, 800 mg과 1600 mg 군은 유의한 차이가 있었음.

- (R)-licarbazepine에 대해 용량군간 단회투여 후 $AUC_{last}/Dose$ 를 비교시 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

- 시험대상자별 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 를 투여 용량에 따라 비교하였을 때, 전반적으로 용량군 간 유사한 양상을 나타내었음.

단회투여 후 C_{max} , AUC_{τ} 및 반복투여 후 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{\tau,ss}$ 는 회귀직선 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하였음. 단회투여 후 AUC_{last} 는 1을 포함하지 않았으나, 투여용량을 독립변수로, 각 파라미터를 종속변수로 한 회귀분석을 시행하여 용량-선형성을 평가한 결과 단회투여 후 AUC_{last} 에 대해 용량 선형성이 확인되었음.

- Oxcarbazepine에 대해 용량군간 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 를 비교시 용량군별 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 단회투여 후 $AUC_{\tau}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

시험대상자별 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 를 투여 용량에 따라 비교하였을 때, 전반적으로 용량군 간 유사한 양상을 나타내었음.

단회투여 후 C_{max} , AUC_{τ} 및 반복투여 후 $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$ 는 회귀직선 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하였고 단회투여 후 AUC_{last} 는 1을 포함하지 않아 투여용량을 독립변수로, 각 파라미터를 종속변수로 한 회귀분석을 시행하여 용량-선형성을 평가한 결과 단회투여 후 AUC_{last} 에 대해 용량 선형성을 확인하였음.

- 코카시아인과 한국인 사이 약동학은 각 용량에서 전반적으로 유사하였음.

- Eslicarbazepine의 전신노출은 ESL 400 mg 단회 및 반복 투여 시 한국인에서 코카시아인에 비해 약 1.1배 높게 나타났고, 1600 mg 단회 및 반복투여 시에는 Eslicarbazepine의 전신노출은 한국인과 코카시아인 간에 유사하였음.

- (R)-licarbazepine, Oxcarbazepine의 전신노출은 400, 1600mg 모두 한국인과 코카시안 간에 유사하였음.

- 안전성 평가결과

- 발생한 이상반응은 50명 중 12명에서 총 24건 TEAE가 보고되었고 모두 경증이었음. 한국인과 코카시아인에서 모두 1600mg의 고용량군에서 발생률이 높았음. 이는 국외 임상시험에서도 용량이 높을수록 AE 발생률이 높았던 것과 일치함. 가장 흔한 AE는 두통이었고 이외 어지러움, 오심, 가려움 등이 있었음. 한국인에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 이상반응, ADR 발생률은 인종, 용량군, 투여군 사이 유의한 차이는 없었음. 활력징후, 심전도, 신체검사에서의 임상적 유의한 변화는 없었음.

<민족외적 요인 평가>

- 뇌전증 진단방법의 경우에도 한국, 미국, 유럽 모두 공통적으로 뇌파검사, 뇌영상검사(MRI 권장, 응급시 CT 가능) 및 신경심리검사를 진행하도록 명시되어 있으며, 유병률은 국가별 유사함.
- 치료관행에 대한 비교는 제비닉스정 허가신청 적응증(부분발작 치료)에 대한 국가별 치료약물 알고리즘을 비교하였으며, 아래와 같이 1차-2차-3차 치료제에 대한 한국 및 유럽 간 공통적인 치료 알고리즘을 보이고 있음.
단, OXC의 경우 국내에서는 1차 치료제로 분류하고 있고 유럽에서는 2차 치료제로 권장하고 있으나, 두 국가 모두 단독요법에 대한 치료제로 사용 가능하다는 것은 공통적임. 신청 적응증 외 뇌전증 치료 알고리즘에 대한 국내 가이드라인은 유럽 가이드라인을 토대로 개발되었음을 확인하여 진료 환경에 차이가 없는 것으로 보임.
- 병용약물 측면에서, pop-PK 분석 결과 phenobarbital 및 phenobarbital 대사체를 제외한 병용약물(clobazam, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, pregabalin, tiagabine, topiramate, valproate, vigabatrin, zonisamide)은 PK(CL/F, V/F)에 영향을 주지 않는 것으로 확인되어 신청 약물이 다른 약물과의 병용 가능성은 높으나 병용약물이 신청 약물의 유효성에 미칠 영향은 적을 것으로 보임.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 민족간 차이를 평가하기 위한 예측지표로서, ICH E5 부록 D에 따라 약물의 민족적 감수성을 평가하였을 때, 민족적 감수성은 작을 것으로 판단됨.
- 14건의 임상시험을 대상으로 민족간 약동학 차이를 평가하기 위한 집단약동학 분석 결과, 인종이 약동학 인자에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나, 포함된 아시아인 시험대상자 수가 약 6%(65명)로 적었으며 한국인에 대한 분석 결과는 제시되지 않았으므로, 한국인과 다른 민족간에 약동학적 차이가 없음을 평가한 것은 아닌 것으로 사료됨.
- 한국인이 포함된 다국가, 3상, 무작위배정, 위약대조, 확증적 임상시험(BIA-2093-304)이 수행되었으며, 위약군 ESL 800mg군, ESL 1200mg군에 무작위배정 후 유지용량으로서 12주간 투여 후 1차 유효성 변수로서 유지용량기간 동안 표준발작빈도 감소를 평가했을 때, 전체 시험대상자에서 ESL 1200mg 군에서는 위약대비 통계적으로 유의하게 표준발작빈도가 감소하였으나, ESL 800mg 군에서는 통계적으로 유의하지 않았음.
- 한국인과 비한국인간의 유효성 결과 비교시, 한국인과 비한국인, 한국인과 전체 시험대상자간 각 용량군에서 결과가 다르게 나타났음. ESL 800mg 용량군에서 한국인에서 비한국인에 비해 위약대비 표준발작빈도 감소가 더 크게 나타났으며(한국인 : -0.47 vs 비한국인 : -0.15), ESL 1200mg 용량군에서 비한국인은 위약대비 효과가 있는 것으로 나타났으나(-0.30), 한국인에서는 위약대비 효과가 없는 것으로 나타났음(0.16). 이차 평가 변수에서도 유사한 결과를 보였음.

- 유효성 분석군(ITT)에 포함된 전체 640명 시험대상자 중 한국인은 총 58명(9.1%)으로 각 용량군 당 17~23명이 포함되어 결과 해석에 제한점이 있어, 신청 약물에서의 민족간 차이를 평가하기에는 자료가 충분하지 않은 것으로 판단됨.
- 한국인에서의 약동학 평가 결과,
 - 한국인에서 ESL 400~1600 mg을 단회 및 반복투여 시 Eslicarbazepine은 용량-선형성을 나타냈으며, (R)-licarbazepine 및 Oxcarbazepine은 ESL 단회 및 반복투여 시 전반적으로 용량-비례성을 나타내었는데 두 물질은 전체 약물노출 대비 각각 약 5%, 1% 수준의 노출을 보임을 고려할 때 이것이 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 낮을 것으로 판단됨.
 - Eslicarbazepine의 단회투여 후 $C_{max}/Dose$, $AUC_{\tau}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 반복투여 후 $C_{max,ss}/Dose$, $AUC_{\tau,ss}/Dose$ 에 대해 두 용량군씩 비교분석을 수행한 결과, 400 mg과 800 mg 군은 유의한 차이가 없었으나, 800 mg과 1600 mg 군은 유의한 차이가 있었음. 이와 관련하여 신청 품목의 권장용량은 1일 기준 시작용량이 400 mg, 권장 유지용량이 800 mg임을 고려할 때 Eslicarbazepine은 400~800 mg 범위에서 용량 비례성을 나타내므로 용량에 비례한 약물 노출을 기대할 수 있을 것으로 예상됨. 또한 성인 뇌전증환자 대상 3건의 3상 임상시험(BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303)에서 1일 1회 800mg 이상 용법에서는 비교적 완전한 약물노출-반응(유효성) 양상을 나타냄을 고려할 때, 800~1600 mg 범위에서 나타나는 less than dose-proportional property가 임상적으로 미치는 영향은 낮을 것으로 보임.
 - 참고로, 한국인에서 약동학 평가시 포함된 코카시아인에서의 약동학과 다국가 시험에서 평가된 코카시아인의 약동학은 유사하였음.
- 한국인이 포함된 다국가 임상시험(BIA-2093-304)에서 안전성 평가 결과, 한국인에서 더 많이 나타난 잠재적으로 관련있는 TEAE는 어지러움, 두통이었으며, 한국인과 비한국인 모두 전반적인 TEAE는 용량과 상관성이 있게 나타났으며, 핵심임상시험의 안전성 결과와 유사하였으므로, 안전성에서 한국인과 비한국인간의 임상적 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.
- 또한 에슬리카르바제핀은 옥스카르바제핀의 활성 대사체 성분이며, 기허가 약물인 옥스카르바제핀의 한국인에서의 사용 경험이 축적되어 있어 안전성 측면에서 한국인에서 추가적인 안전성 이슈는 없을 것으로 사료됨.
- 결론적으로 1) 신청 약물의 약동학적 선형성이 확인 되었으며, 2) 노출-임상효과의 상관성 분석결과, ESL 용량에 따른 예측되는 반응자율 간에 상관성이 있는 것으로 나타났고, 3) 한국인 약동학 평가에서 코카시아인과 유사한 양상을 보였고, 한국인에서도 주 활성대사체인 에슬리카르바제핀의 용량 선형성이 확인되었으며, 4) 한국인이 포함된 다국가 3상 시험 및 한국인 대상 약동학 평가 1상 시험에서 한국인에서의 새로운 안전성 이슈는 없었고, 5) 대상 질환의 민족적요인(유병률, 진료환경, 치료법 등)은 국가별 차이가 없었으며, 6) 집단 약동학 분석에서 인종은 유의한 공변량이 아니었음을 고려하였을 때, 신청 자료는 가교자료로서 인정 가능하며 비록 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 유효성 측면에서는 용량 반응의 경향이 전체 집단과 다르게 나타났으나(이는 대상자수의 제한성을 고려할 필요 있음) 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 예측가능할 것으로 사료되며, 한국인에서의 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

<성인의 부분발작의 부가요법>

- 성인의 부분발작의 부가요법에 대하여 3편의 3상 임상시험(BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-304)이 실시되었음. 3건의 임상시험은 다기관 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험으로 수행되었음.
- 3편의 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 12주 유지기간 동안 4주 당 발작 빈도로 이는 항

전간제 약물의 유효성 평가변수로 적용되는 것으로 타당함.

- 3편의 3상 임상시험에서 각 군별 대상자의 인구학적 특성, 기저질환 특성은 균형을 이루었음.
- 2편의 3상 임상시험에서는 위약 대비 이 약 400, 800, 1200mg을 비교하였으며, 시험 결과 400mg에서는 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도에 대하여 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었고, 800, 1200mg에서는 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음. 1편의 3상 임상시험에서는 위약 대비 이 약 800, 1200mg을 비교하였으며, 시험 결과 800mg에서는 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도에 대하여 위약 대비 통계적 유의한 차이가 없었으나 1200mg에서 위약 대비 통계적 유의한 감소를 보였음.
- 301, 302시험에서는 발작 발생 시 일지를 기록하는 event entry diary(이하 EE) 방법이 사용되었고 304시험에서는 시험 초반 EE로 수행하였으나 계획서를 변경하여 daily entry diary(이하 DE) 방법이 사용되어 평가되어 시험별 차이는 있으나 304시험에서 DE+EE를 합한 전체 ITT 집단, EE-ITT 집단, DE-ITT 집단에 대하여 각 유효성을 평가한 결과 유사한 결과를 보여 diary 유형이 결과에 미치는 영향은 적을 것으로 보여 301, 302, 304 시험의 결과로 유효성 평가는 가능할 것으로 사료됨.
- 3편의 3상 임상시험의 결과를 종합적으로 평가하였을 때 12주 유지기간 동안 4주당 발작 빈도는 시험한 모든 800, 1200mg 군 중 1개의 800mg군에서만 $p=0.058$ 로 통계적 유의한 차이를 보이지 않았고, 다른 800mg 및 모든 1200mg에서는 통계적 유의한 차이를 보여 800mg 1개 군에서만 $p>0.05$ 를 보였으나 이는 0.05의 경계에 있던 점을 고려하여 3편의 임상시험이 유사한 샘플 사이즈로 평가된 점 등을 고려하였을 때 800, 1200mg에서의 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

<소아의 부분발작의 부가요법>

- 1~2가지 AED 치료에 불응성인 소아 및 청소년(2~16세)을 대상으로 실시한 1건의 3상 임상시험(BIA-2093-305)에서 공동 1차 평가 변수인 50% 반응자율과 12주 유지기간 동안 베이스라인대비 상대적 발작 빈도 감소에서 시험 용량군(ESL 10~30mg/kg/day)에서 위약군과 비교하여 통계적 유의성이 없었으나, 6~16세 소아 및 청소년을 대상으로 1차 유효성 평가변수로 인지기능 향상을 평가하기 위한 2상 임상시험에서 2차 유효성 평가변수로 설정된 발작빈도의 상대적 감소와 반응자 비율이 ESL 투여군(10~30mg/kg/day)에서 위약군이 비해 통계적으로 유의하게 나타났음.
- 2상 임상시험에서 발작 빈도 감소가 2차 유효성 평가 변수이기는 하나, 통계적 유의한 개선이 관찰되었으며, 2상 임상시험과 3상 임상시험의 6~16세 연령의 대상자에 대한 메타분석에서 표준발작의 절대적 및 상대적 감소가 위약대비 유의하게 관찰되었으므로, 6세 이상의 소아에 대한 부분발작의 부가요법으로서 유효성이 인정됨.

<성인의 새로 진단된 부분발작의 단독요법>

- 새로 진단된 부분 발작에 대해 단독요법으로서 ESL의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 성인(18세 이상) 대상으로 실시한 3상 임상시험(BIA-2093-311)에서, ESL 800~1600mg 1일 1회 단독 요법이 카르바마제핀 서방정 200~600mg BID 단독요법과 비교하여 1차 유효성 평가 변수인 26주 평가기간 동안 무발작 달성 대상자 비율에 대하여 카르바마제핀과 비열등성을 입증하였음.

<안전성>

- 성인 및 소아 대상의 부분발작에 대한 임상시험과 성인의 단독요법에 대한 임상시험에서 보고된 빈번한 이상사례는 어지러움, 졸림, 두통, 오심, 구토, 복시이었으며, 소아에서 알레르기 피부염이 나타났고, 성인에서 혈청 나트륨 장애가 보고되었음. 알레르기 피부염과 혈청 나트륨 장애는 신청한 첨부문헌(안)의 '사용상의 주의사항'에 반영되어 있으며, 위해성 관리계획의 '중요한 규명된 위해성'으로 설정되어 있음.
- 이 약과 관련된 주요 안전성 이슈는 다음과 같으며 사용상 주의사항에 적절히 반영되었음.
- 신경학적 이상반응: 어지러움, 보행장애, 졸림, 피로, 시각 이상 등은 용량 의존적 경향을 보였으며

적정 기간 동안 증가하였음.

- 자살 위험성: 신청 약물의 임상시험에서 자살 사례가 일부 있었음. 자살 생각과 행동 발생 빈도는 다른 항전간체의 약물 메타 분석 결과와 유사하거나 낮은 수준이었으며 이는 항전간체를 복용하는 환자에서 주의에 해당함. 관련 내용은 사용상 주의사항에 반영하였음.
- 피부 및 면역 이상: SJS 사례가 보고되었으며 발진의 경우 이 약에서 위약군 보다 발생빈도가 높았고 발진으로 인한 투여 중단도 위약군에서는 없었으나 이 약 투여군에서 있었음. SJS, TEN은 옥스카르바제핀 등 동일 계열 약물에서도 보고된 중증 피부반응으로 사용상 주의사항에 반영하였음. DRESS/과민증이 이 약 투여 시 일부 사례가 확인되었으며 이는 동일 계열 약물에서도 보고된 것으로 사용상 주의사항에 반영하였음.
- AST/ALT 상승의 간독성은 위약군 보다 이 약 투여군에서 높았음. 심각한 약물 유도 간독성 사례는 임상시험에서 없었으나 시판후조사에서 Hy's law 기준에 해당하는 사례가 있었으므로 약물 유도 간독성 위험을 배제할 수 없음.
- 저나트륨혈증: 위약 대조 임상시험에서 위약에서는 없었으나 이 약 투여군에서 1~1.5%에서 나트륨 수치 <125mEq/L을 보였음. 발작, 탈수를 초래한 중증의 오심/구토를 동반한 사례도 있었으며 이 약의 초기 투여 중단을 초래한 사례도 있었음.
- 갑상선 기능 수치 이상: 혈청 T33, T4 수치는 용량 의존적으로 감소하는 경향을 보였음. 이는 갑상선 기능 이상과의 상관성은 없었음.
- 이 약은 사람 대상 남용/의존성 시험 결과 신체 의존성 또는 금단 증후군과 관련된 연구결과가 일부 관찰된 바 있으며, 건강 성인에서 이 약 투여후 중단 시 불안, 오심에 대한 증상이 증가한 것으로 나타났음.

<용법·용량>

- 65세 이상 건강한 노인에서 ESL 600mg 1일1회 용법으로 단회투여 및 8일간 반복투여한 후 젊은이와 노인 시험대상자에서 약동학 프로파일이 유사하였으며, 65세 이상의 고령자 대상(72명) 부분발작의 부가요법에 대한 임상시험에서 400~1200mg 용량 범위에서 안전성이 확인 되었으므로, 신기능이 정상인 노인에서의 용량 조절이 필요하지 않음은 인정 가능함.
 - 노인집단에서 저나트륨혈증이 전체 집단에서 보다 높게 나타났으나(8.3% vs 1.5%), 신중투여 및 일반적 주의에 저나트륨혈증에 대한 주의가 반영되어 있음.
- 신장에 정도에 따른 약동학 평가 1상 임상시험에서 신기능 기준은 $CL_{CR} >80$, 50-80, 30-50, <30ml/min이었고 에슬리카르바제핀의 약동학은 신기능 정도에 따라 C_{max} 는 유사하였으나 AUC는 50-80 범위에서 1.6배, 30-50, <30에서 2배 이상 증가하였음. 신청사는 신기능 기준을 재설정하고자(60>, 30-60, <30), 신장에 대상 1상 시험과 고령자 및 젊은 성인에서 약동학 평가 시험을 통합하여 각 cutoff를 50, 60, 70, 80으로 하여 비교하였으며 각 유사한 결과가 도출되었음. 따라서 신청사는 60, 30-60, <30을 기준으로 용량 조절을 설정하였음. 중등도 신기능 손상 환자(CL_{CR} 30-60ml/min)의 경우 용량을 정상인의 절반으로 설정하였으며, 중증의 손상 환자 (<30ml/min)에서는 자료 불충분으로 사용을 권장하지 않음으로 설정하였음. 크레아티닌 청소율(CL_{CR})에 근거한 신기능 손상 정도에 따라 에슬리카르바제핀의 전신노출(AUC)가 건강인에 비해 1.6배(경증), 2.1배(중등), 2.3배(중증) 증가하였으므로, 임상시험 결과에 근거하여 중등도 손상환자의 설정된 용법용량은 인정 가능함.
- 경증 내지 중등도 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않음으로 설정하였으며, 중증 간장애 환자에서는 약동학인 평가되지 않았으므로 권장하지 않음으로 설정하였음. 중등도 간장애 환자를 대상으로 실시한 임상시험 결과 정상인과 유의한 약동학 차이가 없었으므로, 신청 사항은 인정가능함.
- 공복과 식후 상태에서 ESL의 흡수속도 및 전신노출정도는 생물학적 동등성 범위에 포함되었으므로, ESL의 약동학에 식이의 영향은 없는 것으로 판단됨.

<상호작용>

- 다른 항뇌전증약물(라모트리진, 토피라메이트, 페니토인, 카르바마제핀)과의 병용투여 임상시험을 수행하였으며, 3상 임상시험의 집단 약동학 분석에서 발프로산과 레비티라세탐의 병용 투여가 에슬리카르바제핀의 노출에 미치는 영향을 평가하였음.
- 카르바마제핀과 병용시 카르바마제핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았으나, 에슬리카르바제핀의 AUC는 31.9% 감소하였으므로, 에슬리카르바제핀의 용량 증량이 필요할 수 있으며, 해당내용이 첨부문서(안)의 ‘상호작용’에 반영되어 있음.
- 라모트리진과 병용시 라모트리진의 AUC가 14% 감소하였으며, 에슬리카르바제핀의 AUC는 유의한 변화가 없었음. AUC 감소 정도가 크지 않으므로 용량조절은 필요 없을 것으로 판단됨
- 토피라메이트와 병용시 토피라메이트의 AUC가 35% 증가하였으며 Cmax는 30% 증가하였음. 에슬리카르바제핀의 AUC는 약 30% 감소하였음. 따라서 ESL과 토피라메이트 병용시 ESL의 노출감소 및 페니토인의 노출 증가가 나타날 수 있으므로, 용량 조절이 필요할 수 있음. 해당 내용이 첨부문서(안)의 ‘상호작용’에 반영되어 있음.
- 페니토인과 병용시 페니토인의 AUC가 14% 감소하였으며, 에슬리카르바제핀의 AUC는 유의한 변화가 없었음. AUC 감소 정도가 미미하므로 용량조절은 필요 없을 것으로 판단됨
- 경구 피임제와 병용투여시 에치닐에스트라디올 및 레노노르게스트롤의 AUC가 각각 42%, 37% 증가하였으므로 경구피임제를 ESL과 병용시 경구피임제의 피임효과가 충분하지 않을 수 있으므로 주의가 필요하며, 첨부문서(안)의 ‘상호작용’ 및 ‘임부 투여’항목에 ‘적절한 다른 안전하고 효과적인 피임법 사용을 권장함’으로 반영되어 있음.
- 디곡신과 병용 투여시 디곡신의 약동학에 영향을 미치지 않았음.
- 와파린과 병용시 투여시 S-와파린의 AUC가 23% 감소하였으며, R-와파린의 약동학에는 영향을 미치지 않았음. 와파린의 항응고 작용에 영향을 미칠 수 있으며, 와파린은 치료용량범위가 좁은 약물이므로, 주의가 필요하며, 첨부문서(안)의 ‘상호작용’항목에 ‘병용 시작 혹은 종료 첫 주에 INR 모니터링에 특별한 주의를 기울일 것’으로 반영되어 있음.
- 심바스타틴 및 로수바스타틴과 용시 투여시 심바스타틴과 로수바스타틴의 AUC가 각각 61.1%, 37% 감소하였음. 심바스타틴은 CYP3A4의 기질로서, 로수바스타틴은 OATP1의 기질로서, ESL이 각 효소의 유도 및 활성에 영향을 미칠 수 있음에 대한 근거가 될 수 있으며, 해당 사항은 첨부문서(안)의 ‘상호작용’항목 상호작용시 ‘용량 증량 또는 모니터링 권장’이 반영되어 있음.

<가교자료>

- 가교자료로 제출된 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 한국인과 비한국인간 각 용량군에서 1차 유효성 평가 변수인 표준발작빈도 감소 결과가 상이하게 나타났음.
- 전체 640명 시험대상자 중 한국인은 총 58명(9.1%)으로 각 용량군당 17~23명이 포함되어 있으므로, 민족간 차이를 평가하기에는 자료가 충분하지 않은 것으로 판단됨.
- 한국인 대상(코카시아인 포함) 약동학 평가를 위한 1상 임상시험을 별도 수행하였으며, 해당 시험에서 한국인에서의 약동학은 코카시아인과 유사한 양상을 보였고, 한국인에서도 주 활성대사체인 에슬리카르바제핀의 용량 선형성이 확인되었음. 또한 한국인에서의 안전성은 전반적으로 다국가 전체 집단과 유사하였으며 새로운 안전성 이슈는 없었음.
- 1) 신청 약물의 약동학적 선형성이 기 확인 되었으며, 2) 노출-임상효과의 상관성 분석결과, ESL 용량에 따른 예측되는 반응자율 간에 상관성이 있는 것으로 나타났고, 3) 한국인 약동학 평가에서 코카시아인과 유사한 양상을 보였고, 한국인에서도 주 활성대사체인 에슬리카르바제핀의 용량 선형성이 확인되었으며, 4) 한국인이 포함된 다국가 3상 시험 및 한국인 대상 약동학 평가 1상 시험에서 한국인에서의 새로운 안전성 이슈는 없었고, 5) 대상 질환의 민적외적요인(유병률, 진료환경, 치료법 등)은 국가별 차이가 없었으며, 6) 집단 약동학 분석에서 인종은 유의한 공변량이 아니었음을

고려하였을 때, 신청 자료는 가교자료로서 인정 가능하며 비록 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 유효성 측면에서는 용량 반응의 경향이 전체 집단과 다르게 나타났으나(이는 대상자수의 제한성을 고려할 필요 있음) 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 예측가능할 것으로 사료되며, 한국인에서의 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨.

- 에슬리카르바제핀은 옥스카르바제핀의 활성 대사체 성분이며, 기허가 약물인 옥스카르바제핀의 한국인에서의 사용 경험이 축적되어 있어 한국인에서의 새로운 안전성 이슈도 없을 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	제형	허가권자	허가일 (개정일)
EMA	Zebinix 200, 400, 600, 800mg Tablets, 50mg/mL orall suspension	Bial-Portela & Ca	2009.4.21.(2018.7.31)
미국	Aptiom 200, 400, 600, 800mg Tablets	Sonuvion	2013.11.8.(2017.9.13.)
캐나다	Aptiom 200, 400, 600, 800mg Tablets	Sonuvion	- (2018.9.11.)
영국	Zebinix 200, 800mg Tablets, 50mg/mL orall suspension	Eisi Ltd.	2009.4.21.(2018.5.)

8. 국내유사제품과의 비교점토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	기허가품목		신청품목
	트리렙탈플름코팅정 150, 300, 600mg 트리렙탈현탁액 6%	테그레틀씨알정200mg	제비닉스정 200, 400, 600, 800mg
유효성분	옥스카르바제핀	카르바마제핀	에슬리카르바제핀
허가권자	한국노바티스(주)	한국노바티스(주)	환인제약(주)
허가일	정제 : 2000.08.03. 현탁액 : 2006.11.23.	2003.3.21.	심사중
효능효과	1. 부분발작(이차적인 전신발작을 수반하는 경우 포함) 2. 전신 강직간대발작	1. 간질 : 정신운동발작, 간질성격 및 간질에 수반하는 정신장애, 간질의 경련발작 [강직간대발작(대발작)] 2. 삼차신경통 3. 조병, 조울병의 조상태, 정신분열증의 흥분상태	• 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법 • 만 6세 이상의 소아, 청소년 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법
용법용량	1. 성인 1) 단독요법 이전에 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자 또는 항전간제로 치료받고 있지 않은 환자의 경우 이 약의 초기 용량은 1일 600 mg (8~10 mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자의 경우 병용하는 항전간제 투여를 3~6주에 걸쳐 완전하게 중지함과 동시에, 이 약은 약 2~4주에 걸쳐 최고 용량에 도달하도록 한다. 적절한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 일주일 간격으로 1일	1. 간질 1) 성인 : 카르바마제핀으로서 초회량 1일 200~400mg을 1~2회에 분할 경구투여하며 최적효과가 얻어질때까지(1일 600mg) 천천히 증량한다. 증상에 따라 1일 1200mg까지 증량할 수 있다. 2) 소아 : 연령 증상에 따라 1일 100~600mg을 분할투여한다. 2. 삼차신경통 성인 : 이 약으로서 초회량은 1일 200~400mg이며 1일 600 mg까지 분할투여할 수 있다. 증상	이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 1. 성인 이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법에 투여할 수 있다. 권장 초기 용량은 400 mg 1일 1회로, 1주 또는 2주 후에 800 mg 1일 1회로 증량한다. 일반적인 유지용량은 800 mg 1일 1회이며, 개인별 반응에 따라 용량을 1,200 mg 1일 1회로 증량할 수 있다. 단독요법을 받는 일부 환자에서는 1,600 mg 1일 1회

600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있으며 유지용량은 1일 600~2,400 mg 이다. 2) 부가요법 이 약의 초기용량은 1일 600 mg(8~10 mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 적절한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 1주일 간격으로 1일 600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있다. 유지용량은 1일 600~2,400 mg 이다. 2. 소아 정제 : 소아에게 개인용량에 따라 정제를 2~3회로 나누어 복용시키기 어렵기 때문에 유아에 대한 권장은 바람직하지 않다. 3세 이하의 유아에 대해서는 복용을 피하는 것이 바람직하다. 현탁액 : 1) 단독요법(4세 이상의 어린이) 이전에 다른 항전간제에서 이 약의 단독 요법으로 전환하는 환자 또는 현재 항전간제로 치료받고 있지 않은 환자의 경우 이 약의 초기용량은 1일 8~10 mg/kg으로 1일 2회 분할투여 한다. 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자의 경우 이 약의 투여를 시작함과 동시에 병용투여중인 항전간제의 용량 감소를 시작하여 3~6주에 걸쳐 투여를 중지한다. 적절한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 대략 일주일 간격으로 1일 10 mg/kg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있으며 1일 최대 46 mg/kg까지 투여가 권장된다. 현재 항전간제로 치료받고 있지 않은 환자의 경우에는 3일 간격으로 1일 5 mg/kg씩 증량 한다. 2) 부가요법(2세 이상의 어린이) 이 약의 초기용량은 1일 8~10 mg/kg으로 1일 2회 분할 투여하며, 1일 600 mg을 초과하지 않는다. 적절한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 대략 일주일 간격으로 1일 10 mg/kg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있으며 1일 최대 60 mg/kg까지 투여할 수 있다. 부가요법에서의 이 약의 목표 유지 용량은 30~46mg/kg/day이며	에 따라서 1일 800mg까지 증량할 수 있다. 3. 조병, 조울병의 조상태, 정신분열증의 흥분상태 성인 : 이 약으로서 초회량으로 1일 200~400mg을 1~2회에 분할 투여하며 최적효과가 얻어질 때까지(1일 600mg) 천천히 증량한다. 증상에 따라 1일 1200mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	용량으로 유의성을 얻을 수 있다. 2. 소아 <u>>만 6세 소아</u> 권장 초기 용량은 10 mg/kg/day 1일 1회이다. 개인별 반응에 따라 1주 또는 2주에 10 mg/kg/day씩 최대 30 mg/kg/day까지 용량을 증량한다. 최대 용량은 1,200 mg 1일 1회이다. 체중 ≥60 kg 소아 체중이 60 kg 이상인 소아는 성인과 동일한 용량을 투여한다. 3. 고령자 (>만 65세) 신기능에 이상이 없는 한 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 1,600 mg 단독요법의 치료 경험이 매우 제한적이므로, 사용이 권장되지 않는다. 4. 신장에 환자 신장장애가 있는 성인 및 >만 6세 소아환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율 (CLCR)에 따라 다음과 같이 용량을 조절해야 한다: - CLCR >60 ml/min: 용량 조절이 필요하지 않다. - CLCR 30~60 ml/min: 초기 용량으로 200 mg (>만 6세 소아의 경우 5 mg/kg) 1일 1회 또는 400 mg (>만 6세 소아의 경우 10 mg/kg) 2일 1회를 2주 동안 투여한 후, 400 mg (>만 6세 소아의 경우 10 mg/kg)을 1일 1회 투여한다. 그러나 개인별 반응에 따라 용량을 증량할 수 있다. - CLCR <30 ml/min: 중증 신장장애 환자에서는 자료가 불충분하므로 사용이 권장되지 않는다. 5. 간장애 환자 경증 내지 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.
--	--	--

	4세 이상의 어린이 환자에서 이 약의 목표 용량은 2주에 걸쳐서 도달하도록 하며 환자의 체중에 따라 아래와 같이 투여할 수 있다. 20~29 kg : 900 mg/일 29.1~39 kg : 1200 mg/일 > 39 kg : 1800 mg/일		중증 간장애 환자에서는 에슬리카르바제핀 아세테이트의 약동학이 평가되지 않았으며 이에 따라 이러한 환자에서 사용이 권장되지 않는다.
--	--	--	---

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	환인제약(주)	허가일	2020.11.10.
제품명	제비닉스정 200, 400, 600, 800밀리그램 (에슬리카르바제 편아세테이트(미분화))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v.1.1
주성분 및 함량	1정 중, 에슬리카르바제 편아세테이트(미분화) 200mg, 400mg, 600mg, 800mg		
효능·효과	• 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2 차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법 • 만 6 세 이상의 소아 및 성인에서 2 차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 저나트륨혈증 - 피부이상반응	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 갑상선 기능 변화 - INR 과 aPTT 증가 - 심혈관/뇌혈관성 허혈 - 항뇌전증 약제로 잠재적 자살경향성 - 골 장애	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임신 중의 노출 - 소아환자 (2세 미만) - 고령환자 - 소아에서 장기간 투여	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서(안)

시 두뇌 발달, 학습, 지 능, 성장, 내분비 기능, 사춘기, 임신가능성에 미 치는 영향		
--	--	--