

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025.02.20.	접수번호	20250028588
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	동아에스티(주)		
제품명	엑스코프리정(세노바메이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	세노바메이트(DMF 등록번호 : 940-2-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
제형/함량	<ul style="list-style-type: none"> · (12.5mg) 흰색~거의 흰색의 원형 정제 - 1정(100밀리그램) 중, 세노바메이트 12.5밀리그램 · (25mg) 갈색의 원형 필름코팅정 - 1정(206밀리그램) 중, 세노바메이트 25밀리그램 · (50mg) 노란색의 원형 필름코팅정 - 1정(412밀리그램) 중, 세노바메이트 50밀리그램 · (100mg) 갈색의 원형 필름코팅정 - 1정(412밀리그램) 중, 세노바메이트 100밀리그램 · (150mg) 밝은 주황색의 원형 필름코팅정 - 1정(618밀리그램) 중, 세노바메이트 150밀리그램 · (200mg) 밝은 주황색의 타원형 필름코팅정 - 1정(824밀리그램) 중, 세노바메이트 200밀리그램 		
최종 허가 사항	허가일자	2025.11.03.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황			
- 미국(2019.11.21.), 유럽(2021.03.26.), 캐나다(2023.06.12.)			
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	순환신경계약품과 침단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 조순욱 심사원, 이해원 심사원, 주정훈 연구관, 김소희 과장 (기시) 최란 주무관, 권혁진 심 사원, 허민희 심사원, 권경진 연 구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	박지원 주무관, 조철호 주무관, 최선옥 과장

* 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

성인 뇌전증 환자에서 기존 항뇌전증약으로 적절하게 조절이 되지 않으며 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법

○ 용법·용량

이 약은 음식과 관계없이 하루에 한 번 복용한다. 권장 초기 용량은 1일 12.5mg이며, 권장 유지 용량으로 1일 200mg까지 증량할 수 있다. 환자의 임상반응과 내약성에 근거하여 필요한 경우, 최대 1일 400mg까지 증량할 수 있다. 권장 적정 요법은 다음과 같으며, 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 권장 용량 및 적정 범위를 초과해서는 안 된다.

초기 투여량	
1주와 2주	12.5mg 하루에 한 번
적정 요법	
3주와 4주	25mg 하루에 한 번
5주와 6주	50mg 하루에 한 번
7주와 8주	100mg 하루에 한 번
9주와 10주	150mg 하루에 한 번
유지 투여량	
11주와 그 이상	200mg 하루에 한 번
최대 투여량	
환자의 임상반응과 내약성에 근거하여 필요한 경우, 200mg 이상의 용량에서는 2주마다 1일 1회 50mg씩 증량하여 400mg까지 증량할 수 있다.	400mg 하루에 한 번

간장애 환자

경증 내지 중등도 간장애 환자에서 투여 최대 권장 용량은 1일 1회 200mg이며, 중증 간장애 환자에서는 투여가 권장되지 않는다.

투여 방법

이 약은 정제로 복용하거나 정제를 부수어 복용할 수 있다. 부수어진 정제는 물과 혼합하여 현탁액으로 경구나 비위관(nasogastric tube)을 통해 투여할 수 있다. 정제 분쇄 후 경구투여 또는 분쇄 후 비위관 투여에 대한 용법은 다음과 같다.

정제 분쇄 후 현탁액으로 경구투여

1. 처방된 용량에 맞게 적절한 수의 정제를 분쇄한다.
2. 컵에 분쇄한 정제와 물 25mL를 넣는다.
3. 컵을 휘저어서 분쇄된 정제와 물이 잘 섞이도록 현탁시킨다.
4. 현탁액을 즉시 마신다. 나중에 복용하기 위해 정제와 물이 섞인 현탁액을 보관해서는 안 된다.
5. 복용한 컵에 분쇄된 정제 잔여물이 남지 않도록 컵을 물 25mL로 헹군 후 다시 마신다.
6. 복용한 컵 안에 입자가 남아 있는지 육안으로 확인한다. 남아 있다면, 5단계를 반복한다.

정제 분쇄 후 비위관 투여

1. 처방된 용량에 맞게 적절한 수의 정제를 분쇄한다.
2. 적절한 용기에 분쇄한 정제와 물 25mL를 넣는다.
3. 용기를 휘저어서 정제와 물이 잘 섞이도록 현탁시킨다.
4. 용기에 입자가 남아 있는지 확인한 후, 주사기를 이용해 현탁액을 비위관에 투여한다.
5. 카테터 팁 주사기에 물 10mL를 다시 채운 후, 부드럽게 흔든 후 복용한다.
6. 주사기에 입자가 남아 있는지 육안으로 확인한다. 입자가 남아 있다면, 5단계를 반복한다.

투여 중단 시

안전성 문제로 갑작스러운 중단이 필요한 경우를 제외하고는 이 약 중단 시 최소 2주에 걸쳐 복용량을 점진적으로 줄여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동 및 자살행동

이 약을 포함한 항뇌전증약으로 해당 적응증에 대한 치료를 받는 환자에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었다. 항뇌전증약물에 대한 무작위배정 위약 대조 시험의 메타분석에서도 자살충동 및 자살행동 위험이 미미하지만 증가하는 것으로 확인되었다. 이 위험의 작용기전은 알려져 있지 않다. 환자에서 자살충동이나 자살행동의 징후가 나타나는지 모니터링해야 하며 적절한 치료를 고려해야 한다. 자살충동 또는 자살행동의 징후가 발생할 경우 의학적 권고를 받을 수 있도록 환자(및 환자보호자)에게 알려야 한다(5. 일반적 주의'항 참조).

2) 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)

이 약은 고용량에서 시작하고 빠르게 증량(매주 또는 그보다 빠른 증량) 시 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS) 발생이 보고되었다. 이 약을 하루 12.5mg으로 시작하고 2주마다 증량한 1,399명의 뇌전증 환자에 대한 공개 안전성 연구에서는 DRESS 사례가 보고되지 않았다. 처방 시 환자에게 DRESS의 징후와

증상에 대해 설명하고 피부 반응을 면밀히 모니터링해야 한다('5. 일반적 주의'항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 유당분해 효소 결핍증 (total lactase deficiency), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 2) 이 약의 주성분 또는 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 3) 가족성 QT 단축 증후군이 있는 환자('5. 일반적 주의'항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자

경증 및 중등도(Child-Pugh assessment 5-9 points; Class A 또는 B) 간장애 환자에게는 이 약을 주의해서 투여해야 한다. 이러한 환자의 경우 최대 권장용량은 1일 1회 200mg이며, 추가적인 용량 감량이 고려될 수 있다. 중증(Child-Pugh assessment points 10-15 points; Class C) 간장애 환자에게는 투여가 권장되지 않는다('용법·용량'항 및 '12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보'항 참조).

2) 신장애 환자

경증부터 중등도(CLcr 30-90mL/min) 및 중증(CLcr < 30mL/min) 신장애 환자에게는 이 약을 주의해서 투여해야 하며, 용량의 감량을 고려할 수 있다. 투석을 받는 말기 신장애 환자에게는 투여가 권장되지 않는다('12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보'항 참조).

4. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

성인 부분 발작 환자를 대상으로 수행한 대조 및 비대조 임상시험에서 이 약을 부가요법으로 투여한 환자 수는 1,944명이다. 이 중, 1,575명은 최소 6개월 동안, 710명은 최소 12개월 동안, 349명은 최소 24개월 동안, 그리고 320명은 최소 36개월 동안 투여받았다. 부분 발작 환자에서의 위약 대조 시험을 통합하여 총 658명의 환자(이 약 투여군 442명, 위약군 216명)를 기반으로 안전성 정보를 분석하였다(임상시험 1(YKP3089C013)과 임상시험 2(YKP3089C017)). 아래 표에 기재된 이상반응은 이러한 안전성 분석을 기반으로 작성하였다; 이 약 투여기간의 중앙값은 18주였고, 이 약을 투여한 환자 중 대략 49%는 남성이었고, 76%는 백인이었으며, 평균 나이는 39세였다.

임상시험 1과 임상시험 2에서, 이 약 투여군에서는 77%, 위약 투여군에서는 68%에서 이상반응이 발생했다. 표 1은 위약군 보다 이 약 투여군에서 높게 보고된 이상반응의 발생 빈도를 나타낸다. 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(10% 이상 발생했고, 위약군보다 높게 발생)은 졸림, 어지러움, 피로, 복시 및 두통이었다.

이 약 100mg/day, 200mg/day 및 400mg/day를 무작위배정으로 투여한 환자 중 이상반응

에 따른 투여 중단율은 각각 11%, 9% 및 21%였고, 위약 환자에서는 4%였다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응(이 약 투여군에서 위약군과 비교해 1% 이상 차이나는 이상반응)은 빈도 순으로 운동실조, 어지러움, 졸림, 복시, 안진 및 현훈이었다.

표 1 : 부분 발작 환자의 부가요법에 대한 위약대조임상시험을 통합하여 분석한 자료에서 발현된 이상반응 발생 빈도(이 약의 어느 투여군에서라도 위약군보다 1% 이상 빈도가 높게 나타난 이상반응)

이상반응	이 약			위약 (216명) %
	100mg (108명) %	200mg (223명) %	400mg (111명) %	
심장 장애				
두근거림	0	0	2	0
귀 및 미로 장애				
현훈	1	1	6	1
눈 장애				
복시	6	7	15	2
시야흐림	2	2	4	0
위장관 장애				
구역	6	6	9	3
번비	2	4	8	0
설사	1	3	5	0
구토	2	4	5	0
입건조	1	1	3	0
복통	2	2	1	0
소화불량	2	2	0	0
감염 및 기생충 침입				
비인두염	2	4	5	3
인두염	1	2	0	0
요로감염	2	5	0	2
상해, 중독 및 시술 후 합병증				
머리손상	1	0	2	0
검사				
알라닌 아미노전이효소 증가*	1	1	4	0
아스파테이트 아미노전이효소 증가*	1	1	3	0
체중 감소	2	0	1	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	3	1	5	1
근골격 및 결합 조직 장애				
등 통증	4	2	5	3
근골격계 흉부 통증	2	1	0	0
신경계 장애				
졸림	19	22	37	11
어지러움	18	22	33	15
피로	12	14	24	7
두통	10	12	10	9
균형 장애	3	5	9	1
보행 장애	1	3	8	1

조음 장애	2	1	7	0
안진	3	7	6	0
운동실조	2	3	6	2
언어 상실증	2	1	4	0
무력증	0	1	3	1
미각 이상	2	0	2	0
기억 이상	2	1	2	0
편두통	0	0	2	0
진정	1	1	2	0
진전	0	3	1	1
정신계 장애				
혼돈상태	2	2	3	0
다행감	0	0	2	0
자극 과민성	1	0	2	0
자살생각	2	1	0	0
신장 및 비뇨기계 장애				
빈뇨	0	1	0	0
생식계 및 유방 장애				
월경통	1	2	1	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
딸꾹질	0	1	1	0
호흡 곤란	0	3	0	0
피부 및 피하조직 장애				
소양증	2	1	0	0
구진 발진	2	0	0	0

* 이상반응으로 보고됨; 수집된 실험실적 검사 수치에서 ALT 변화에 대한 실험실적 검사 이상수치 참고

실험실적 검사 이상수치

간 아미노 전이효소(‘5. 일반적 주의’항 참조)

임상시험 2에서는 이 약 100mg/day로 투여받은 환자 1명(0.9%), 이 약 200mg/day로 투여받은 환자 2명(1.8%), 이 약 400mg/day로 투여받은 환자 3명(2.7%)에서 정상 상한치의 3배 이상의 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가가 관찰되었으며, 위약군에서는 관찰되지 않았다. 최대 ALT 상승은 이 약 400mg/day로 투여받은 환자에서 정상 상한치의 7.6배 증가였다.

칼륨

이 약을 투여한 환자에서 기준선 이후 칼륨 수치가 5meq/L(정상 상한치) 이상 상승하였다. 임상시험 1에서 기준선 이후 칼륨 수치가 5meq/L(정상 상한치) 이상 상승한 환자는 이 약 200mg/day로 투여받은 환자에서 17명(17%)이었고, 위약군에서 8명(7%)였다. 임상시험 2에서 기준선 이후 칼륨 수치가 5meq/L(정상 상한치) 이상 상승한 환자는 이 약 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day로 투여받은 환자에서 각각 8.3%, 9.1%, 10.8%였고, 위약군에서 5.6%였다. 최대 칼륨 수치는 두 환자에서 5.9meq/L였다.

2) 아시아 환자(성인 부분 발작)를 대상으로 수행한 대조 임상시험(임상시험 YKP3089C035)에서 발현된 이상반응 종류 및 빈도는 임상시험 1 및 임상시험 2와 유사했다(표1 참조)

5. 일반적 주의

1) 자살충동 및 자살행동

이 약을 포함한 항뇌전증약을 복용하는 환자에서 자살충동 및 자살행동의 위험성이 증가한다. 해당 적응증으로 항뇌전증약을 복용하는 환자의 경우 자살충동 및 자살행동의 징후가 나타나는지 모니터링해야 하며 적절한 치료를 고려해야 한다. 이 약 또는 다른 항뇌전증약의 처방을 고려하는 의사는 이러한 위험과 질병을 치료하지 않는 위험을 균형 있게 고려해야 한다. 뇌전증을 포함한 여러 질병 그 자체로 이환율 및 사망률과 관련이 있으며, 자살충동 및 자살행동의 위험도가 증가한다. 치료 중 자살행동 및 자살행동이 나타날 경우, 의사는 환자에게 이러한 증상이 나타나는 것이 치료 중인 질병과 관련이 있는지 여부를 고려해야 한다.

2) 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)

이 약을 고용량에서 시작하고 빠르게 증량하였을 때(매주 또는 그보다 빠른 증량), 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)이 보고되었다. 이 약을 하루 12.5mg으로 시작하고 2주마다 증량한 1,339명의 뇌전증 환자에 대한 공개 안전성 연구에서는 DRESS 사례가 보고되지 않았다.

이 약 처방 시 환자에게 DRESS의 징후와 증상에 대해 설명하고 피부 반응을 면밀히 모니터링해야 한다. DRESS 증상은 일반적으로 발열, 다른 장기 침범과 관련된 발진, 림프절 병증, 간 기능 검사 이상, 호산구증가 등이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다. 발진이 뚜렷하지 않더라도 발열이나 림프절 병증과 같은 과민반응의 초기 증상이 나타날 수 있다는 점을 유의해야 한다. 이러한 반응을 암시하는 징후와 증상이 나타나면, 이 약을 즉시 중단하며 적절한 대체 치료를 고려해야 한다.

3) QT 간격 단축

QT 간격에 대한 위약 대조 시험에서 위약(6-17%)에 비해 이 약을 투여한 시험대상자 중 더 높은 비율(200mg에서 31%, 500mg에서 66%)로 QT 간격이 20msec 이상 단축된 것으로 나타났다. QTc 간격이 300msec 미만으로 감소한 경우는 관찰되지 않았다. 가족성 QT 간격 단축 증후군은 갑작스러운 사망과 심실성 부정맥, 특히 심실 세동의 위험 증가와 관련이 있다. 이 증후군에서의 이러한 사례는 교정된 QT 간격이 300msec 미만으로 떨어질 때 주로 발생하는 것으로 여겨진다. 비임상 데이터에서도 QT 간격 단축은 심실 세동과 관련이 있음을 나타낸다. 가족성 QT 간격 단축 증후군 환자는 이 약으로 치료해서는 안 된다. 또한 QT 간격을 단축시키는 다른 약물과 이 약을 함께 복용 시 QT 간격에 대한 시너지 효과로 QT 간격 단축의 위험이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다.

4) 간 손상

시판 후 조사에서 이 약을 투여받은 환자에서 임상적으로 유의미한 간 손상이 보고되었다. 총 빌리루빈 상승과 함께 혈청 간 아미노 전이효소 수치가 현저히 상승한 간 손상 징후가

투여 후 보고되었다. 시판 후 조사에서 이식을 필요로 하는 급성 간부전이 보고되었다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 일부 환자에서 혈청 간 아미노 전이효소 수치가 상승하였다(‘4. 이상반응’항 참조).

이 약 투여 시작 전에 혈청 간 아미노 전이효소(ALT 및 AST) 및 총 빌리루빈을 측정하여 기저 간 기능을 확인하는 것을 권고한다. 치료 중 간 손상의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 간 기능 장애를 시사하는 임상 징후나 증상(예; 원인 불명의 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증, 피로, 식욕 부진, 황달, 진한 소변)이 나타나는 환자는 즉시 혈청 간 아미노 전이효소(ALT 및 AST) 및 총 빌리루빈을 측정해야 한다. 다른 원인 없이 간 손상이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

혈청 간 아미노 전이효소가 정상 상한치의 3배 이상 상승하고, 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상 상승하는 것은 중증 간 손상의 중요한 예측 인자이므로, 혈청 간 아미노 전이효소 및 총 빌리루빈 상승을 조기에 발견하고 이 약 투여를 중단하면 심각한 결과 발생 위험을 줄일 수 있다.

5) 신경정신과적 이상반응

이 약은 졸림과 피로, 현기증 및 협조운동장애 관련 이상반응의 용량의존적 증가를 유발하며, 인지장애 및 시각 변화와 관련된 이상반응을 유발한다.

(1) 졸림과 피로

이 약은 용량의존적으로 졸림 및 피로 관련 이상반응(졸림, 피로, 무력증, 권태감, 과수면증, 진정, 무기력) 증가를 유발할 수 있다(‘4. 이상반응’항 참조).

임상시험 1과 임상시험 2에서 이 약을 100mg/day로 무작위 배정받은 환자의 31%, 이 약을 200mg/day로 무작위 배정받은 환자의 36%, 이 약을 400mg/day로 무작위 배정받은 환자의 57%가 이러한 이상반응 중 하나 이상 보고된 반면, 위약군에서는 19%가 보고되었다. 졸림 및 피로 관련 중대한 이상사례는 이 약 투여군에서 0.4%가 보고된 반면, 위약군에서는 보고되지 않았으며, 투여 중단율은 이 약 투여군에서 2%, 위약군에서 1%였다.

(2) 어지러움, 보행, 협응 장애

이 약은 어지러움, 보행, 협응 장애 관련 이상반응(어지러움, 현기증, 균형 장애, 운동실조, 안진, 보행 장애 및 비정상적인 협응)의 용량 의존적 증가를 유발할 수 있다(‘4. 이상반응’항 참조). 임상시험 1과 임상시험 2에서 이 약을 100mg/day로 무작위 배정받은 환자의 21%, 이 약을 200mg/day로 무작위 배정받은 환자의 31%, 이 약을 400mg/day로 무작위 배정받은 환자의 52%가 이러한 이상반응 중 하나 이상 보고된 반면, 위약군에서는 18%가 보고되었다. 어지러움, 보행, 협응 장애 관련 중대한 이상사례는 이 약 투여군에서 2% 보고된 반면에 위약군에서는 보고되지 않았으며, 투여 중단율은 이 약 투여군에서 5%, 위약군에서 1%였다.

(3) 인지 기능 장애

이 약은 인지 기능 장애 관련 이상반응(기억장애, 주의력 장애, 건망증, 혼란 상태, 실어증, 언어 장애, 사고 속도 저하, 방향 감각 상실, 정신 운동 지연)를 유발할 수 있다(‘4. 이상반

응'항 참조). 임상시험 1과 임상시험 2에서 이 약을 100mg/day로 무작위 배정받은 환자의 6%, 이 약을 200mg/day로 무작위 배정받은 환자의 6%, 이 약을 400mg/day로 무작위 배정받은 환자의 9%가 이러한 이상반응 중 하나 이상 보고된 반면, 위약군에서는 2%가 보고되었다. 이 약 투여군이나 위약군에서 중대한 이상사례는 보고되지 않았으며, 투여 중단은 이 약 투여군에서 0.4%가 보고된 반면에 위약군에서는 보고되지 않았다.

(4) 시각적 변화

이 약은 복시, 시야 흐림, 시력 장애를 포함한 시각적 변화 관련 이상반응을 유발할 수 있다('4. 이상반응'항 참조). 임상시험 1과 임상시험 2에서 이 약을 100mg/day로 무작위 배정받은 환자의 9%, 이 약을 200mg/day로 무작위 배정받은 환자의 9%, 이 약을 400mg/day로 무작위 배정받은 환자의 18%가 이러한 이상반응 중 하나 이상 보고된 반면, 위약군에서는 2%가 보고되었다. 이 약 투여군이나 위약군에서 중대한 이상사례는 보고되지 않았으며, 투여 중단은 이 약 투여군에서 0.4%가 보고된 반면에 위약군에서는 보고되지 않았다.

(5) 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향

이 약은 졸림, 어지러움, 피로, 시야 장애 및 기타 중추 신경계(CNS) 관련 증상을 유발할 수 있으며, 이는 운전이나 기계조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 이 약이 이러한 작업을 수행하는 능력에 영향을 미치는지 확인되기 전까지 운전이나 기계조작 등의 활동을 피하는 것이 권장된다.

(6) 투여 중단

이 약 중단 시 발작빈도가 증가할 수 있으므로 다른 항뇌전증약과 마찬가지로 점진적으로 중단해야 한다('용법·용량'항 참조).

다만, 중대한 이상사례로 인해 중단이 필요한 경우, 신속한 중단을 고려할 수 있다.

6. 약물상호작용

표 2는 이 약이 다른 약물에 미치는 영향을 요약한 것이다.

표 2 : 약동학적 약물 상호작용

약물 또는 기질	이 약이 다른 약물에 미치는 영향	임상적 권고사항
항뇌전증약		
라모트리진	혈중 농도 감소	이 약과 병용할 경우 해당 약물들의 효능이 감소할 수 있으므로, 필요에 따라 라모트리진 또는 카르바마제핀의 용량을 증량해야한다.
카르바마제핀	혈중 농도 감소	
페니토인	혈중 농도 증가	페니토인 수치가 2배까지 증가할 수 있으므로, 이 약을 증량하는 동안 페니토인 용량을 최대 50%까지 서서히 줄여야 한다.
페노바르비탈	혈중 농도 증가	이 약과 병용할 경우 해당 약물들로 인한 부작용 위험이 증가할 수 있으므로, 임상적으로 적절한 경우 페노바르비탈 또는 클로바잠의 복용량을 줄이는 것을 고려해야 한다.
데스메틸클로바잠(클로바잠의 활성 대사체)	혈중 농도 증가	

CYP2B6 기질	혈중 농도 감소	이 약과 병용할 경우 해당 약물들의 효능이 감소할 수 있으므로, 이 약과 병용할 경우 필요에 따라 CYP2B6 또는 CYP3A4 기질의 용량을 늘릴 수 있다.
CYP3A 기질	혈중 농도 감소	
CYP2C19 기질	혈중 농도 증가	이 약과 병용할 경우 해당 약물들로 인한 이상 반응 위험이 증가할 수 있으므로 CYP2C19 기질의 용량을 줄이는 것을 고려해야 한다.
경구 피임약	혈중 농도 감소	경구 피임약의 효능이 감소할 가능성이 있으므로, 여성은 이 약을 복용하는 동안 추가 또는 대체 비호르몬적 피임법을 사용해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 임부 투여에 대한 적절한 자료가 없다. 동물실험에서 이 약이 랫드의 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 동물실험에서는 임상 노출 수준 이하에서도 생식독성이 나타났다 (‘12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보’항 참조). 이 약은 임상적으로 필요한 경우 (모체에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 명확하게 상회하는 경우)를 제외하고 임신 중에는 투여해서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 투여 중단 후 4주까지 효과적인 피임을 실시해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이나 그 대사물이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 랫드 시험에서 이 약이 모유로 분비되는 것이 확인되었으므로, 수유 중인 아기에게 위험이 있을 수 있음을 배제할 수 없다. 예방 조치로 이 약 치료 중에는 모유 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약 투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상 연구는 65세 이상 환자를 충분히 포함하지 않았다. 일반적으로 고령환자에게 용량을 선택할 때는 주의가 필요하며, 간, 신장, 또는 심장 기능 감소와 동반 질환 또는 병용 약물 치료의 빈도가 더 높으므로 보통 낮은 용량에서 시작하는 것이 바람직하다 (‘12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보’항 참조).

10. 과량투여시의 처치

이 약 과다복용에 대한 사람에서의 임상 경험은 제한적이다. 이 약 과다복용에 대한 특별한 해독제는 없다. 과다복용이 발생한 경우, 과다복용에 대한 표준 의학적 처치를 사용해야 한다. 적절한 기도 확보, 산소 공급 및 환기를 보장해야 하며, 심박수 및 리듬, 활력징후를 모니터링하는 것이 권장된다. 투석을 사용해서 이 약을 제거했다는 정보는 없다.

11. 저장상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약이 부분 발작 환자에게 치료 효과를 나타내는 정확한 작용기전은 알려져 있지 않다. 이 약은 전압 개폐 나트륨 전류를 억제하면서 반복적인 신경세포 발화 (neuronal firing)를 감소시키는 것으로 확인되었다. 또한 이 약은 γ -아미노부티르산(GABA_A) 이온 통로의 양성 다른자리 입체성 조절자(positive allosteric modulator)로 확인되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 AUC는 5mg에서 750mg(최대 권장 용량의 0.0125~1.88배)까지 단일 경구 투여 시 용량 비례 보다 더 증가한다. 이 약의 C_{max}는 용량 비례적으로 증가한다. 항정 상태 혈장 농도는 1일 1회 투여 시에 약 2주 후에 도달한다. 이 약의 약동학은 부분발작 치료를 위한 단독요법이나 보조요법으로 투여 시에 유사하나, 페니토인과 병용 투여 시 이 약의 다중복용량 노출(C_{max}, AUC)이 27~28% 감소했다.

(1) 흡수

이 약은 경구 투여 후 최소 88%가 흡수되며, T_{max} 중앙값은 1~4시간 범위이다. 이 약을 부수어 물과 혼합하여 경구 또는 비위관을 통해 투여하는 경우, 혈장 C_{max} 및 AUC는 이 약을 통째로 투여한 경우와 유사했다. 부수어진 정제를 복용한 경우의 T_{max} 중앙값은 0.5 시간이다.

식이영향

고지방 식사(800~1000칼로리, 50% 지방)와 병용 투여 시, 이 약의 흡수율과 흡수 정도에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 분포

경구 투여 후 이 약의 겉보기 분포용적(V_d/F)은 약 40~50L이다. 이 약의 혈장 단백질 결합률은 시험관 내 이 약의 농도와 무관하게 60%이다. 이 약은 주로 사람 알부민 단백질과 결합한다.

(3) 소실

이 약의 겉보기 말단 반감기는 50~60시간이고, 겉보기 경구 청소율은 1일 100~400mg 복용량 범위에서 약 0.45~0.63L/시간이다.

① 대사

이 약은 광범위하게 대사된다. 주요 대사 경로는 UGT2B7을 통한 글루쿠론산화이며, UGT2B4를 통한 글루쿠론산화와 CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6을 통한 산화는 UGT2B7을 통한 글루쿠론산화보다 덜하다. CYP2C19 및 CYP3A4/5를 통한 산화는 CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6을 통한 산화보다 덜하다. 이 약을 방사성 동위원소로 표지하여 투여했을 때 이 약

의 미변화체는 혈장 내 총 방사능 총 AUC의 98% 이상을 차지했다. 미변화체는 투여량의 6.8%를 차지했으며, 이는 주로 소변으로 배설되었다(6.4%).

② 배설

이 약을 방사성 동위원소로 표지하여 투여했을 때, 총 방사능량의 평균 93.0%가 소변(87.8%)과 대변(5.2%)에서 회수되었다. 방사능의 50% 이상이 투여 후 72시간 이내에 배설되었다.

(4) 특수 환자군

이 약은 연령(만18~77세), 성별, 인종(아시아, 흑인, 백인, 히스패닉 등)에서 임상적으로 유의미한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

① 신장애 환자

이 약 200mg 단회 경구 투여 시 이 약의 혈장 AUC는 경증(CL_{Cr} 60 ~ <90mL/min) 및 중등도 (CL_{Cr} 30 ~ <60mL/min) 신장애 환자에서 건강한 시험대상자에 비해 1.4~1.5배 더 높았다. 중증 (CL_{Cr} <30mL/min) 신장애 환자에서 이 약의 혈장 AUC는 이 약 100mg 단회 경구 투여 후 건강한 시험대상자에 비해 크게 변하지 않았다. 혈액투석이 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

② 간장애 환자

이 약 200mg을 경증 및 중등도 간장애 환자에게 투여하고 이 약 100mg을 중증 간장애 환자에게 투여했을 때, 건강한 시험대상자 대비 이 약의 혈장 AUC는 경증 간장애 환자 (5~6 점, Child-Pugh 등급 A), 중등도 간장애 환자 (7~9점, Child-Pugh 등급 B), 중증의 간장애 환자 (10~15점, Child-Pugh C)에서 각각 1.9배, 2.3배, 4.2배 더 높았다.

(5) 약물상호작용

① 알코올

이 약과 알코올을 동시에 투여했을 때, 임상적으로 유의미한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.

② 이 약이 항뇌전증약의 약동학에 미치는 영향

이 약 200mg을 1일 1회 다른 항뇌전증약과 병용하여 반복 투여 시, 페니토인의 평균 C_{max} 및 AUC가 각각 70% 및 84% 증가했고, 페노바르비탈의 평균 C_{max} 및 AUC는 각각 34% 및 37% 증가했으며, 카르바마제핀의 경우 평균 C_{max} 및 AUC가 각각 23% 감소했다.

발프로산, 레비티라세탐 또는 라코사미드와 같은 약물과 이 약을 병용 투여 시, 임상적으로 유의미한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.

집단약동학 분석을 기반으로, 이 약 100~400mg/day 용량 범위 내에서 치료하는 동안 라모트리진 농도는 21~52% 감소할 것으로 예상된다. 레비티라세탐 농도는 4~13% 감소할 것으로 예상되지만 이는 임상적으로 유의미할 것으로 예상되지 않는다.

임상시험 1과 임상시험 2에서 이 약을 투여한 시험대상자에서 유효성과 옥스카르바제핀 병용 사이에는 명확한 관계가 없었다. 따라서 임상시험 1과 임상시험 2의 유효성 데이터는 이 약이 옥스카르바제핀에 대해 임상적으로 유의미한 상호작용을 유발한다는 것을 뒷받침하지 않는다.

③ 항뇌전증약이 이 약의 약동학에 미치는 영향

페니토인과 이 약을 반복 병용투여 시 이 약의 혈장 노출 (Cmax, AUC)은 27~28% 감소했다. 그러나 발프로산, 페노바르비탈 및 카르바마제핀의 반복 병용투여는 이 약의 반복 투여 시 혈장 노출에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

④ CYP기질

이 약 200mg을 1일 1회 다음 약과 병용하여 반복 투여 시, 부프로피온(CYP2B6 기질)의 평균 Cmax 및 AUC가 각각 23% 및 39% 감소했고, 미다졸람(CYP3A 기질) 평균 Cmax 및 AUC가 각각 61% 및 72% 감소했다. 이 약 200mg을 1일 1회 오메프라졸과 병용하여 반복 투여 시, 오메프라졸(CYP2C19 기질)의 평균 Cmax 및 AUC가 각각 83% 및 107% 증가했다. 이 약과 병용투여 시 와파린(CYP2C9 기질)에서 임상적으로 유의미한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

④ 항뇌전증약과의 병용이 이 약의 약동학에 미치는 영향

페니토인과 이 약을 반복 병용투여 시 이 약의 혈장 노출 (Cmax, AUC)은 27~28% 감소했다. 그러나 발프로산, 페노바르비탈 및 카르바마제핀의 반복 병용투여는 이 약의 반복 투여 시 혈장 노출에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

⑤ In vitro 시험 - CYP 효소

이 약은 CYP2B6, CYP2C19, CYP3A를 억제하지만, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6는 억제하지 않는다. 이 약은 CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4를 유도하지만, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19는 유도하지 않는다.

⑥ In vitro 시험 - 수송체 시스템

이 약은 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K의 기질은 아니었으며, P-gp, OAT1, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, OAT3, OATP1B1을 억제하지 않았다.

3) 임상시험 정보

부분 발작 치료에 대한 이 약의 유효성은 성인 환자를 대상으로 한 두 건의 다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험을 통해 입증되었다 (임상시험 1과 임상시험 2). 시험에 등록된 환자들은 1~3개의 항뇌전증약을 병용하고 있음에도 적절하게 조절되지 않는 부분 발작 (2차성 전신발작 유무와 관계없이) 환자였다. 8주 간의 베이스라인 기간 동안 시험대상자들은 28일 동안 최소 3~4회의 부분 발작을 경험하고, 발작이 없는 기간이 3~4주를 넘기면 안 되었다. 이 시험에서 환자들의 평균 유병 기간은 약 24년, 기준 발작 빈도의 중앙값은 28일당 8.5회였다. 80% 이상의 환자들은 2개 이상의 항뇌전증약을 병용하고 있었다.

임상시험 1에서는 이 약 200mg/day와 위약을 비교했다. 임상시험 2에서는 이 약 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day를 위약과 비교했다.

두 시험 모두 기준 발작 빈도를 설정하기 위해 8주간의 베이스라인 기간을 거친 후 환자를 치료군에 무작위로 배정했다. 환자들은 초기 증량단계(6주)와 후속 유지 단계(임상시험 1의 경우 6주, 임상시험 2의 경우 12주)로 구성된 치료 기간에 들어갔다. 임상시험 1에서 환자들은 현재 권장되는 용량보다 높은 일일 용량인 50mg으로 복용을 시작한 후, 최종 일일 목표 용량인 200mg에 도달할 때까지 2주마다 50mg/day씩 증량했다. 임상시험 2에서 100mg/day 또는 200mg/day로 무작위 배정된 환자들은 매일 50mg(현재 권장 용량보다 높

은 시작 용량)으로 투여를 시작한 후 매주 50mg/day(현재 권장 용량보다 빠른 증량)씩 100mg/day 또는 200mg/day에 도달할 때까지 증량하였으며, 400mg/day로 무작위 배정된 환자들은 200mg/day까지 동일한 방법으로 증량한 후 최종 일일 목표 용량인 400mg에 도달할 때까지 매주 100mg/day씩 증량했다.

임상시험 1과 임상시험 2의 1차 유효성 결과는 치료 기간 중 28일 동안 발작 빈도가 기준치 대비 변화한 비율이다. 표 3에서는 각 시험에서의 이 약의 1차 유효성 결과가 요약되어 있다.

표 3. 치료 기간 중 28일당 발작 빈도의 기준치 대비 변화율 (임상시험 1 및 임상시험 2)

	N	28일당 발작 빈도의 기준치 대비 변화율의 중앙값 (%) [*]	P 값 (위약과 대조)
임상시험 1			
위약	108	-21.5	--
이 약 200mg/day	113	-55.6	<0.0001 ^{**}
임상시험 2			
위약	106	-24.3	--
이 약 100mg/day	108	-36.3	0.006 ^{**}
이 약 200mg/day	109	-55.2	<0.001 ^{**}
이 약 400mg/day	111	-55.3	<0.001 ^{**}

* 발작 빈도의 기준치 대비 음의 백분율 변화는 기준치 대비 발작 빈도가 감소를 나타낸다.

** 위약과 비교하여 통계적으로 유의미함.

그림 1과 그림2는 각각 임상시험 1과 임상시험 2의 유지 단계에서 기준치 대비 감소율이 다른 환자의 비율을 보여준다. 발작 빈도가 증가한 환자 비율의 경우 가장 왼쪽의 막대인 “악화”로 나타났다. 발작 빈도가 감소한 환자 비율의 경우 나머지 4개의 막대로 나타났다.

그림 1. 임상시험 1의 유지단계에서 기준치 대비 다른 비율의 감소를 보인 환자의 비율

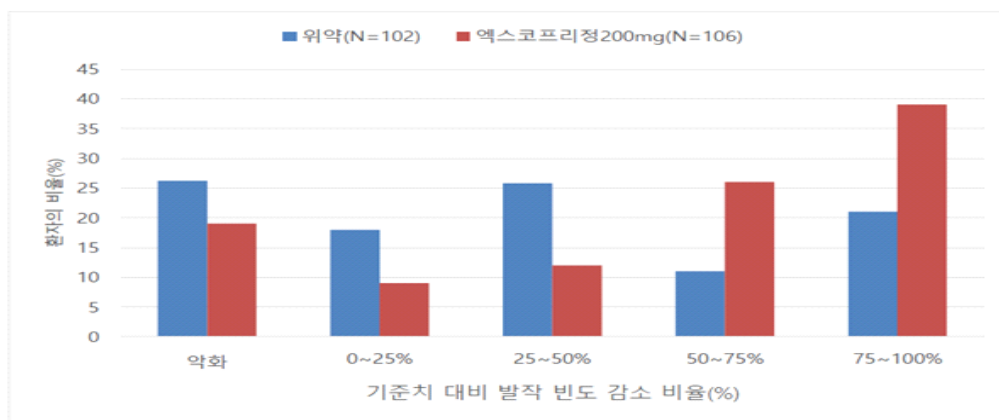
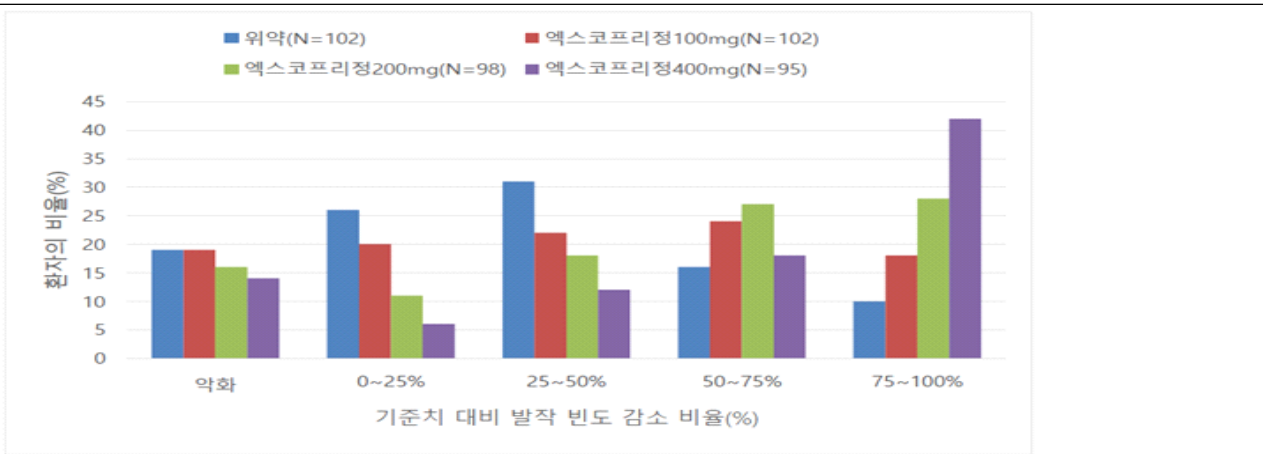


그림 2. 임상시험 2의 유지단계에서 기준치 대비 다른 비율의 감소를 보인 환자의 비율



임상시험 3은 아시아 3국(중국/일본/한국)에서 부분 발작 치료에 대한 임상시험으로 수행되었으며, 성인 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 기준 발작 빈도의 중앙값은 28일당 10회였고, 90% 이상의 환자들은 2개 이상의 항뇌전증약을 병용하고 있었다.

임상시험 3은 기준 발작 빈도를 설정하기 위해 8주간의 베이스라인 기간을 거친 후 환자를 치료군에 무작위로 배정했다. 환자들은 초기 증량단계(18주)와 후속 유지 단계(6주)로 구성된 치료 기간에 들어갔으며, 환자들은 권장 용법·용량에 따라 12.5mg/day로 투여를 시작한 후 100mg/day, 200mg/day 또는 400mg/day에 도달할 때까지 2주마다 증량했다. 임상시험 3에서의 치료 기간 중 28일 동안 발작 빈도가 기준치 대비 변화한 비율이 표 4에 요약되어 있다.

표 4. 치료 기간 중 28일당 발작 빈도의 기준치 대비 변화율 (임상시험 3)

	N	28일당 발작 빈도의 기준치 대비 변화율의 중앙값 (%)*	P 값 (위약과 대조)
임상시험 3			
위약	130	-16.87	--
이 약 100mg/day	127	-38.81	<0.001**
이 약 200mg/day	129	-58.27	<0.001**
이 약 400mg/day	128	-61.98	<0.001**

* 발작 빈도의 기준치 대비 음의 백분율 변화는 기준치 대비 발작 빈도가 감소를 나타낸다.

** 위약과 비교하여 통계적으로 유의미함.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약 (0, 5, 15, 또는 35mg/kg/day)을 최대 26주 동안 Tg.rasH2 마우스에 경구 투여한 결과 종양 증가가 관찰되지 않았다. 수컷 및 암컷 랫드에게 각각 최대 87주 또는 90주 동안

이 약 (0, 4, 8, 또는 20mg/kg/day)을 경구 투여한 결과, 중량이 증가하지 않았다. 랫드를 대상으로 최고 용량에서 시험했을 때 혈장 노출은 사람 최대 투여 권장량(MRHD)인 400mg/day에서의 혈장 노출보다 낮았다.

(2) 돌연변이성

이 약은 시험관 내(Ames, 마우스 림프종) 및 생체 내(랫드의 골수 소핵) 분석 시험에서 유전독성을 보이지 않았다.

(3) 생식발생독성

수컷과 암컷 랫드에게 교미 전과 교미 기간 동안, 그리고 암컷 랫드의 경우 임신 6일차까지 이 약 (0, 11, 22, 또는 44mg/kg/day)을 경구 투여한 결과, 생식력, 일반적인 생식 능력, 또는 초기 배아 발달에 부정적인 영향이 관찰되지 않았다. 랫드를 대상으로 최고 용량에서 시험했을 때 혈장 노출량 (AUC)은 사람 최대 투여 권장량 (MRHD)에서 사람의 혈장 노출량보다 낮았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 60개월

○ 제조원

자사제조: 동아에스티(주), 인천광역시 연수구 지식기반로 45 주2,6,7,8동

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 세노바메이트

- DMF 등록번호: 940-2-ND

- 제조원: 에스케이바이오텍(주)

- 소재지: 세종시 연동면 명학산단로 80, 대한민국

1.4 허가조건

○ (신약)

○ (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.02.20.	2025.02.20.	2025.02.20.	2025.02.20.	2025.02.20.
보완요청 일자	2025.05.15.	2025.05.07.	2025.05.08.	2025.07.10.	2025.05.15.
보완접수 일자	2025.09.11.	2025.09.10.	2025.09.10.	2025.09.10.	2025.09.10.
최종처리 일자	2025.11.03.	2025.11.03.	2025.11.03.	2025.11.03.	2025.11.03.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고								
		2								3				4				5					6		7	8				
		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	가	나	7	8				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																														

- 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) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
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
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(엑스코프리정)은 성인 부분발작 뇌전증 치료제로서, 전압 개폐성 나트륨 채널을 억제함으로써 반복적인 신경세포의 발화(neuronal firing)를 감소시키며, 동시에 GABAA 이온 통로에 대해 양성 알로스테릭 조절자로 작용하여 억제성 신경전달을 강화하는 약리기전을 가지며, 국외에서는 미국 2019년, 유럽 2021년, 캐나다 2023년에 허가됨
- 비임상시험 자료로써 독성에 관한 자료는 단회투여독성(10건), 반복투여독성(12건), 유전독성, 발암성(2건), 생식 발생독성(발육기독성 포함 10건), 의존성, 기타 독성시험(불순물) 자료를 제출하였고, 약리작용에 관한 자료는 *in vitro* 효력(과흥분성 신경세포 상태에서 나타나는 지속적 Na⁺ 전류(INaP)에 대한 선택적인 차단 등), *in vivo* 효력(다양한 동물 발작 모델에서 항경련 효과 입증), 안전성약리, 흡수·분포·대사·배설(ADME) 자료를 제출함
- 임상시험 자료는 총 28건(1상 23건, 2상 3건, 3상 2건(장기연장 1건, 아시아 3상 1건))를 제출하였으며, 주요 임상시험인 013(2상), 017(2b상), 021(공개 3상), 035(아시아 3상)에서 신청 품목의 유효성 및 안전성이 확인되었음. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성 평가 및 한국인이 참여하여 얻은 가교자료(안전성·유효성 확증시험 참여)로 작성한 가교자료 설명서를 제출하였고, 민족적 특성 비교 분석 자료 검토 결과, 민족적 요인의 차이는 확인되지 않음
 - 한국인이 포함된 다국가 임상자료에서 한국인과 비한국인간의 민족적 특성 비교분석하였으며, 동 자료를 검토하였을 때, 전체 분석군과 유사하게 한국에서도 용량 비례적인 개선 효과(발작 빈도 감소 및 반응을 비율 증가)가 관찰되었으며, 안전성 프로파일도 유사한 것으로 사료됨
- 안전성·유효성 심층검토(Peer-Review)를 통해 동료 심사자 간 임상 자료에 대해 논의하였을 때, 신청품목(엑스코프리정)에 대한 외국 임상시험자료는 국내에 적용 가능할 것으로 결론 내려짐

[약어 및 정의]

AE	Adverse event 이상사례
AED	Anti-epileptic drug 뇌전증치료제
AESI	Adverse event of special interest 특별 관심 대상 이상사례
ALP	Alkaline phosphatase 알칼리 인산분해효소
ALT	Alanine aminotransferase 알라닌 아미노전달효소
AST	Aspartate aminotransferase 아스파르트산 아미노전달효소
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 혈장농도-시간 곡선 아래 면적
BID	Twice daily 하루에 두 번
BMI	Body mass index 체질량 지수
BSA	Body surface area 체표면적
CI	Confidence interval 신뢰 구간
CL/F	Oral clearance 청소율
Cmax	Maximum concentration 최대 농도
CNS	Central nervous system 중추 신경계
CYP	Cytochrome P450 사이토크롬 P450
DB	Double-blind 이중 눈가림
DDI	Drug-drug interaction 약물 간 상호작용
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응
ECG	Electrocardiogram, 심전도
EDD	Estimated date of delivery, 출생 예정일
EEG	Electroencephalograph, 뇌전도

EOP	End of Phase 임상 종료 후
GABA	Gamma-aminobutyric acid, 감마 아미노부틸산
GCP	Good Clinical Practice, 의약품 임상시험 관리기준
GGT	Gamma-glutamyl transferase, 감마 글루타밀 전이효소
IPS	Intermittent photic stimulation 간헐적 광자극
ISS	Integrated Summary of Safety 안전성 통합 요약
ITT	Intent-to-treat 배정의도 분석
LOCF	Last Observation Carried Forward, 마지막 관찰 이월
LTE	Long-term extension 장기 연장
LFT	Liver function test 간 기능 시험
M1	N-glucuronide of cenobamate N-글루쿠로니드 세노바메이트
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities 국제의약용어
MES	Maximal Electroshock Induced Seizures, 최대 전기충격에 의해 유발된 발작
MITT	Modified intent-to-treat 수정 배정의도 분석
MTD	Maximum Tolerated Dose, 최대 내약용량
NA	Not applicable 해당 없음
OC	Oral contraceptive 경구 피임약
OLE	Open-label extension 오픈라벨 연장시험
PBO	Placebo 위약
PK	Pharmacokinetic(s) 약물동태학
PO	Oral 경구
POS	Partial-onset seizure 부분발작
PPR	Photoparoxysmal response, 광발작성 반응
PT	Preferred term 대표용어
QAM	Every morning 매일 아침
QD	Once daily 하루에 한 번
QTc	QT interval corrected for heart rate 심박수에 따라 보정된 QT 간격
QTcF	Fridericia법을 사용해 심박수에 따라 보정된 QT 간격
QW	Every week 매주
Q2W	Every 2 weeks 격주
ROW	Rest of the world 기타 국가
SAE	Serious adverse event 중대한 이상사례
SOC	System organ class 기관계 분류
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
VNS	Vagal Nerve Stimulator, 미주신경 자극제
VPA	Valproic acid (divalproex sodium), 발프로산

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [113] 항전간제
- 약리작용 기전 : 나트륨 경로의 억제제 및 GABA 방출 조절제
- 신청품목은 나트륨 채널 차단과 GABA 방출 조절에 모두 작용하는 품목임

1.2. 기원 및 개발경위

- 테트라아졸 알킬 카바메이트 유도체인 세노바메이트(YKP3089)는 SK Biopharmaceuticals Co., Ltd에 의해 발견되었고, 뇌전증에 처방될 수 있는 새로운 신경치료제임. 세노바메이트는 제품명 엑스코프리 (XCOPRI®)로 2019년 11월에 미국식품의약국 (FDA)에서, 그리고 제품명 온투즈리 (ONTOZRY®)로 2021년 3월에 유럽의약품청 (약물사용자문위원회)에서 성인 부분발작(POS)을 위한 치료제로 승인 받았음.
- 부분 발작이 있는 환자에서 세노바메이트가 치료 효과를 나타내는 정확한 작용기전은 알려져 있지 않으나, 세노바메이트는 전압 개폐 나트륨 전류를 억제하면서 반복적인 신경세포 발화 (neuronal firing)를 감소시키는 것으로 확인되었으며, γ -아미노부티르산(GABAA) 이온 통로의 양성 다른자리 입체성 조절자 (positive allosteric modulator)로 확인되었음.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 허가(2019.11.21.), 유럽 허가(2021.03.26.), 캐나다 허가(2023.06.12.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 뇌전증 개요
 - 세계보건기구(WHO)에 따르면 뇌전증은 전 세계적으로 5000만 명 이상 환자가 있음(WHO,2001). 우리나라의 뇌전증 환자 수는 30~40만 명으로 추산됨(Korean Epilepsy Society, 2020). 뇌전증은 사고로 인한 손상 위험을 증가시키고 사망률을 증가시키며, 삶의 질에 유의한 영향을 미칠 수 있음. 1세대 뇌전증치료제 (AEDs)은 다양한 중대한 이상반응 (SAEs)을 발생할 수 있지만 여전히 흔히 사용되고 있음. 1990년대 초 이후 허가된 새로운 AEDs는 내약성 프로파일이 개선되었으나, 뇌전증 환자 특히, 부분발작 환자의 약 30%가 요법에 대해 불응적인 것으로 확인됨
- 현행 표준 치료
 - 제1세대 AED는 다양한 중대한 부작용(SAE)을 일으키는데도 불구하고 부분 발작 치료에 여전히 흔히 사용되고 있음. 새로운 AED들이 승인되었고, 이들은 내약성이 개선된 것으로 보였으나, 많은 환자들은 현재 사용 가능한 약이 발작을 제대로 제어하지 못하거나 견디기 어려운 부작용을 일으키기 때문에 기존 치료법을 받는 동안 삶의 질이 계속 떨어지고 있음. 내약성을 개선하기 위한 기본적인 접근법은 저용량으로 AED를 시작하고 유효성과 내약성의 균형에 도달할 때까지 더 높은 용량으로 증량하는 것임(Karczeski et al., 2018).
 - Beyenburg et al. (Beyenburg et al., 2010)은 난치성 뇌전증을 대상으로 새로 출시된 AED의 부가요법이 가진 위약 보정 순효능을 평가하기 위해, 여러 출판된 무작위 위약 대조 연구를 체계적으로 검토하고 메타 분석을 실시하였을 때, 성인과 소아를 포함한 전체 샘플에서 무발작 달성에 대해 AED가 위약보다 우위에 있다는 전체적인 가중합산 위험 차이는 불과 6%였음.
 - 현재 새로운 뇌전증치료들이 더 나은 안전성/내약성/개선된 효과를 위해 개발되고 있으나, 새로운 AED 개발을 바라는 명확한 미충족 요구가 존재함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 (※민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

- 국내 임상시험 승인 이력
 - 신청 민원과 관련된 임상시험 승인은 총 4건임(YKP3089C013, YKP3089C017, YKP3089C021, YKP3089C035)

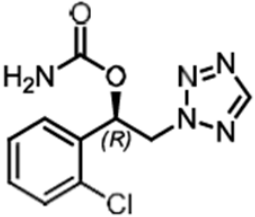
일련번호/ 승인일	계획서 번호	제목

일련번호/ 승인일	계획서 번호	제목
201005022/ 2011-11-09	YKP3089C013	치료 저항성 부분 발작이 있는 시험대상자에서 YKP3089의 유효성과 안전성을 평가하기 위한, 공개 연장을 수반하는 제 2상, 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 부가적 위약-대조 임상시험
201300527/ 2013-11-11	YKP3089C017	부분 발작 대상자에서 부가 요법으로서 YKP3089의 다기관, 이중-눈가림, 무작위 배정, 위약-대조, 용량-반응 임상시험과 선택적 라벨 공개 연장 시험
201500536/ 2015-10-23	YKP3089C021	부분 발작 시험대상자에서 보조 요법으로서 YKP3089의 공개, 다기관, 안전성 및 약동학 임상시험
201800009/ 2018-01-10	YKP3089C031	건강한 일본인을 대상으로 Cenobamate(YKP3089)의 안전성과 약동학을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 단회투여 단계적증량 임상시험
202000762/ 2020-09-09	YKP3089C035	부분 발작 시험대상자에서 세노바메이트 보조요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 선택적 라벨 공개 연장 단계가 포함된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험
■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
세노바메이트	$C_{10}H_{10}ClN_5O_2$ 267.67 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
------	--------	--

순도시험 (유연물질 잔류용매시험 중금속 기타)
 건조감량/강열감량/수분 강열잔분/회분/산불용성회분
 특수시험 기타시험(입도, 미생물한도) 정량법 표준품/시약·시액
 *시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

정상 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	이중 PE 백/ HDPE 드럼	기준에 적합함
가속시험	40°C/75% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성 (※민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	[REDACTED]	기준에 적합함
가속시험	40°C/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	
단회투여독성시험	CF-1 마우스	경구	단회 (24, 48시간 관찰)	0, 100, 150, 200	×	
	CD-1 마우스	경구	단회 (7일 관찰)	0, 10, 30, 90, 130	○	
	CF-1 마우스	정맥(inj)	단회 (5시간 관찰)	0, 8, 10	×	
	CD-1 마우스	정맥(bolus)	단회 (7일 관찰)	0, 1, 3, 5, 8	○	
	SD 랫드	경구	단회	0, 200, 250, 300	×	
	SD 랫드	경구	단회 (3일 관찰)	150	×	
	SD 랫드	경구	단회 (14일 관찰)	0, 30, 60, 100, 150	○	
	SD 랫드	정맥(inj)	단회 (24시간 관찰)	30, 50	×	
	SD 랫드	정맥(bolus)	단회 (14일 관찰)	0, 1, 5, 15, 45	○	
	Cynomolgus 원숭이	경구	단회	10, 20, 40, 80, 160	○	
반복투여독성시험	CD-1 마우스	경구	5일	100, 150/50 (D2 감량)	×	
	CD-1 마우스	경구	14일	0, 30, 60, 120/100 (D3 감량)	×	
	CByB6F1 마우스	경구	5일	0, 5, 25, 50, 75, 100	○	
			28일	0, 15, 35, 75	○	
	CD-1 마우스	경구	13주	0, 10, 30, 60, 120/90	○	
	SD 랫드	경구	28일	0, 10, 30, 100/60 (D6 감량)	○	
	SD 랫드	경구	13주 (4주 회복기간의 중간 희생)	0, 12, 24, 48	○	
			26주 (8주 회복기간)	0, 12, 24, 48		
	NZW 토끼 (비임신)	경구	2~7일	그룹1	(D 0-1) 25 (D 2-7) 50	○
				그룹2	(D 0-1) 40 (D 2-3) 80 (D 4) 65	
				그룹3	(D 0-6) 50	
	Cynomolgus 원숭이	경구	7일	120	○	
	Cynomolgus 원숭이	경구	14일	0, 10, 30, 60/40 (D3 감량)	×	
	Cynomolgus 원숭이	경구	두 14일 주기 (14일 휴지기로 구분)	Cycle 1: 24 Cycle 2: 30	○	
Cynomolgus 원숭이	경구	28일	0, 4, 12, 36/24 (D7 감량)	○		
Cynomolgus 원숭이	경구	13주 (4주 회복기간의 중간 희생)	0, 3, 9, 18	○		
		26주 (중간 희생)	0, 3, 9, 18			
		52주 (3개월 회복기간)	0, 9, 18, 27/22 (D11 감량)			

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	
유전독성 시험	복귀 돌연변이	S.typhimurium	in vitro		최대 5,000µg/plate, ±S9	○	
		S.typhimurium	in vitro		최대 5,000µg/plate, ±S9	○	
	염색체이상	마우스 림프구 (L5178Y TK+/-)	in vitro	4h (-S9)	87-5,000µg/mL	○	
				4h (+S9)	87-5,000µg/mL		
				24hr (-S9)	1.7-5,000µg/mL		
		마우스 림프구 (L5178Y TK+/-)	in vitro	4h (-S9)	87-5,000µg/mL	○	
				4h (+S9)	87-5,000µg/mL		
				24hr (-S9)	1.7-5,000µg/mL		
소핵	SD 랫드	경구	단회	0, 30, 53, 94, 168, 300	○		
발암성시험		SD 랫드	경구	104주	0, 4, 8, 20 MRHD 200mg보다 낮은 노출이 예상되나 랫드 26주 시험 48mg/kg 그 이상은 사망등이 관찰예상되어 최고 용량을 20mg으로 설정함	○	
		Tg.rasH2 마우스	경구	26주	0, 5, 15, 35	○	
생식·발생 독성 시험	Seg I	SD 랫드	경구	(수컷) 교배 4주 전 ~교배 기간 (암컷) 교배 2주 전 ~교배 기간~GD6	0, 11, 22, 44	○	
		SD 랫드	경구	GD6~GD17	0, 20, 40, 60	×	
	Seg II	SD 랫드	경구	GD6~GD17	0, 10, 30, 60	○	
		SD 랫드	경구 1일 2회 투여 (8시간 간격), (허가조건)	GD6~GD17	0, 5, 15, 25	○	
		NZW 토끼	경구	GD6~GD19	0, 20, 30, 40	○	
		NZW 토끼	경구	GD6~GD19	0, 4, 12, 36	○	
		NZW 토끼	경구	GD6~GD19	0, 4, 12, 36	○	
	Seg III	SD 랫드	경구	GD6~LD20	0, 11, 22, 44	○	
	발육기 독성시험	SD 랫드	경구	PND 21~35	0, 10, 30, 60	×	
		SD 랫드	경구	Set 1	PND7	20/15, 40/30, 80/60a	○
				Set 2	PND7~22	0/0, 20/15, 40/30, 60/45	
Set 3	PND7~38			(PND7~22) 0/0, 20/15, 30/25, 40/35 (PND23~38) 0/0, 20/15,			

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP			
			Set 4	PND7~54	40/35, 60/50			
					(PND7~22) 0/0, 20/15, 30/25, 40/35 (PND23~38) 0/0, 20/15, 40/35, 60/50 (PND39~54) 0/0, 30/20, 60/40, 80/60			
			Set 5	PND7~70	(PND7~22) 0/0, 20/15, 30/25, 40/35 (PND23~38) 0/0, 20/15, 40/35, 60/50 (PND39~54) 0/0, 30/20, 60/40, 80/60 (PND55~70) 0/0, 40/20, 80/60, 100/80			
					PND7~22		0/0, 20/15, 30/25, 40/35a	
			SD 랫드	경구	PND23~38		0/0, 20/15, 40/35, 60/50	○
					PND39~54		0/0, 30/20, 60/40, 80/60	
					PND55~70		0/0, 40/20, 80/50, 120/80	
의존성	의존성과 금단가능성	SD 랫드	경구	14일 후 7일 투여 중지	0, 6, 24, 60	×		
	금단가능성	SD 랫드	경구	14일 후 7일 투여 중지	0, 60, 100	×		
	자가투여	SD 랫드	정맥	변수 (자가투여)	0, 0.02, 0.05, 0.20, 1, 2	×		
	경구약물 감별 남용 가능성	SD 랫드	경구	훈련용 반복 투여, 시험용 단일 투여	0, 2, 8, 20, 60, 180	×		
	복강내약물 감별 남용 가능성	CD 랫드	복강내	훈련용 반복 투여, 시험용 단일 투여	0, 10, 20, 30	○		
	Conditioned place preference	SD 랫드	복강내	컨디셔닝 단계(2, 3주차) 동안 Chlordiazepoxide와 함께 4가지 CS+ 페어링	Chlordiazepoxide: 5, 10, 20	×		
기타 독성시험	불순물	LSMA,DEREK,SARAH	in silico	NA	NA	×		
	광독성	UV-VIS Spectro-photometer	In vitro	단일 농도	35.49µM	×		

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드 단회투여시험 최대 200mg/kg까지 내약성이 우수한 것으로 나타남
- 원숭이 단회투여시험 최대 160mg/kg까지 내약성이 우수한 것으로 나타남

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드 26주 반복투여시험(0, 12, 24, 48mg/kg) ≥ 12 mg/kg에서 미세한 중심소엽 간세포 비대가 관찰되었으나 8주 회복기간 후 회복되었으며 적응성 변화로 간주되어 NOAEL은 12mg/kg로 결정됨
- 원숭이 52주 반복투여시험(0, 9, 18mg/kg) ≥ 9 mg/kg에서 용량과 관련된 간 무게 증가, 간세포 비대, 대퇴골과 흉골 골수 림프성 응집체/난포 축적이 관찰되었으나 회복기간 이후 해소되어 NOAEL은 18mg/kg로 결정됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 세노바메이트는 대사활성계 유무와 관계없이 최대 5,000 μ g/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음
- 마우스 림프구를 이용한 염색체이상시험에서 세노바메이트는 최대 5,000 μ g/mL까지 염색체이상을 유발하지 않음
- 랫드 체내 소핵시험 골수에서 세노바메이트는 최대 300mg/kg까지 소핵을 유도하지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫드 수태능 및 초기배발생시험(11, 22, 44mg/kg) ≥ 11 mg/kg에서 용량에 따른 중심소엽 간세포 비대 및 그 중증도 증가가 관찰되었으나, 약물에 대한 적응적 반응으로 간주되어 수컷과 암컷 전신 독성에 대한 NOAEL은 44mg/kg, 수컷 및 암컷 생식 능력·초기 배아 발달에 대한 NOEL은 44mg/kg로 결정됨

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫드 배·태자 발생시험(10, 30, 60mg/kg) 60mg/kg에서 마른 외모, 창백함, 행동 저하, 기력 상실(prostration), 균형 감각 상실, 솟아오른 털 등의 징후를 보인 후 암컷 5마리의 폐사 및 혼수상태가 관찰되었으며, 30mg/kg 모체에서 먹이 섭취 감소(-11%), 체중 증가 감소(-14%), 태아에서 심장 기형(심실 커짐)이 관찰되어 모체 독성 NOEL은 10mg/kg로 간주됨
- 60mg/kg의 무안중(2건), ≥ 30 mg/kg 심장 기형(2건)은 SD 랫드 품종에서 나타난 변화의 일부로 세노바메이트와는 관련이 없는 것으로 판단되어 배태자 독성 NOEL은 30mg/kg로 간주됨
- 토끼 배·태자 발생시험(4, 12, 36mg/kg) 36mg/kg에서 먹이 섭취 및 체중 감소, 분변량 감소가 관찰되어 MTD는 36mg/kg로 간주됨.
- 36mg/kg에서 대조군 대비 평균 살아있는 태아 수(mean live litter size)가 약간 감소하여 모체 및 배태자독성 NOEL은 12mg/kg로 결정됨

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫드 출생전후발생 및 모체기능시험(11, 22, 44mg/kg)은 임신 6일째부터 수유 20일째까지 투여한 결과, 44mg/kg 암컷에서 일시적 먹이 섭취 감소(-41%), 체중 증가 및 체중 감소(-8.4%)가 관찰되어 모체 NOAEL은 22mg/kg로 간주됨
- 암컷 생식 능력 저하, F1 수컷 체중 감소 및 행동 변화, Mean Litter Weights 감소로 F1 출생 전후 발달 NOAEL은 22mg/kg로 간주됨

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- Tg.rasH2 마우스를 이용한 26주 발암성시험(5, 15, 35mg/kg) ≥ 15 mg/kg에서 원심성 간세포 비대가 관찰되었으나 적응성 변화로 간주되었고, 간 병변에 대한 NOEL은 수컷 5mg/kg, 암컷 15mg/kg로 확인되었으며 최대 35mg/kg까지 발암 가능성이 없는 것으로 간주됨
- 랫드를 이용한 104주 발암성시험(4, 8, 20mg/kg)은 FDA 승인 기준에 따라 각 대조군 생존자 20마리에 도달했을 때(수컷 87주차, 암컷 90주차) 시험이 종료되었으며, 최대 20mg/kg까지 용량에 따른 생존율 및 발병률 증가가 관찰되지 않음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 광독성시험

- 세노바메이트는 태양 광과민 반응을 일으키는 파장(290~700nm)을 흡수하지 않기 때문에 광독성 시험을 실시하지 않음.

4.2.6.2 의존성시험

- 랫드를 대상으로 14일 동안 세노바메이트(0, 6, 24, 60mg/kg)을 경구 투여한 후 7일간 금단하여 약물 의존성 및 금단 증상을 확인한 결과, 최대 60mg/kg(Cmax 19.5µg/mL)까지 신체적 의존성이나 금단 증상을 나타내지 않음.
- 랫드를 대상으로 14일 동안 세노바메이트(0, 60, 100mg/kg)을 경구 투여한 후 7일동안 금단 증상을 평가한 결과, 최대 100mg/kg까지 지속적, 중증, 비일시적 금단 효과가 나타나지 않아 세노바메이트가 의존성 및 금단 증상을 인간에서 보일 가능성이 낮음을 시사함.
 - 100mg/kg 투여 시 정상 상태 인간 임상 용량인 200mg/day의 1.57배 노출 수준을 보임.
- 미다졸람 (0.005~0.125mg/kg)을 자가 투여하도록 훈련된 SD 랫드를 대상으로 세노바메이트 (0.02~2.0mg/kg)의 잠재적 강화 특성을 확인한 결과, 미다졸람에 비해 강화 효과가 없어 약물 남용 가능성이 낮은 것으로 판단됨.
- 랫드를 대상으로 약물 감별 시험을 통한 남용 가능성 평가 결과, 세노바메이트(60, 180mg/kg PO)는 남용이 알려진 벤조디아제핀인 미다졸람(3mg/kg PO)에 대한 부분적 대체(partial substitution; 44~64%)를 나타냄.
- 랫드를 대상으로 한 복강 내(IP) 약물 구별 시험에서 세노바메이트는 클로르디아제폭사이드(CDP, 5.6mg/kg)와 유사한 주관적 인식(행동 및 심리 반응 패턴)을 유도하여 완전 일반화(complete generalization; ≥80%)를 보였으며, d-암페타민(0.32mg/kg)과는 부분적인 일반화(partial generalization; 20~80%)를 나타냄.
 - 이는 세노바메이트가 GABA 수용체 관련 작용 뿐 아니라, 도파민계에도 부분적으로 작용할 가능성을 시사함.

4.2.6.2 불순물

- in silico 프로그램을 사용하여 DS에서 발견될 가능성이 있는 물질의 잠재적인 유전 독성 활성을 평가한 결과, 두 가지 불순물(DBDCAP, DBCAP)이 잠재적 유전 독성 물질로 분류됨.
 - 임계값(0.15%) 이하로 지정된 한도로 관리됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 반복투여독성시험에서 CNS 관련 이상 징후(운동저하, 떨림, LORR, 조정되지 않은 걸음걸이, 부동, 호흡 감소)의 유형과 심각성은 투여량이 증가함에 따라 증가했으며, 회복기간 동안 해결되는 양상을 보여 항전간제의 과도한 약리작용과 일치하는 증상이라 판단됨.
 - 인체 투여량 수준인 200mg/day 및 MRHD인 400mg/day와 비교했을 때 안전역이 1 미만인 경우가 발견되었으나 신청한 용법용량은 임상시험에 근거하여 저용량부터 2주간격으로 증량하도록 하고 있으므로 과도한 약리작용에 기인한 신경독성은 모니터링하면서 관리될 수 있을 것으로 사료됨
 - 랫드 13주 반복투여시험에서 수컷 한정 나타난 신장 변화는 α2u-globulin 메커니즘 관련으로 이는 ICH S1C(R2)에서도 사람과 무관한 종 특이적 반응으로 분류됨.
- '표준조합1' 유전독성시험 결과, 세노바메이트는 음성으로 관찰되었으며, 6개월 Tg.rasH2 마우스 및 2년(104주) 랫드 발암성시험에서 종양 발현빈도의 증가는 관찰되지 않음.
- 랫드 수태능 및 초기배 발생시험에서 최대 44mg/kg까지 시험약 관련 영향이 관찰되지 않아 전신 독성

NOAEL 및 생식 능력·초기 배아 발달 NOEL이 44mg/kg로 결정됨

- 랫드 배·태자 발생시험 60mg/kg에서 모체의 먹이 섭취 감소, 체중 감소, 착상 후 손실 비율 증가(4배), 평균 생존 태아 수 감소(-25%), 무안증, 불완전 골화, 태아 체중 감소(-13%) 및 5건의 폐사·혼수상태가 관찰되어 모체 독성 NOEL은 10mg/kg, 배태자 독성 NOEL은 30mg/kg로 결정됨
- 60mg/kg의 무안증(2건), ≥ 30 mg/kg 심장 기형(2건)은 SD 랫드 품종에서 나타난 변화의 일부로 세노바메이트와는 관련이 없는 것으로 판단되어 배태자 독성 NOEL은 30mg/kg로 간주됨.
- 토끼 배·태자 발생시험 36mg/kg에서 먹이 섭취 감소, 체중 증가 및 체중 감소, 분변량 감소, 암컷 발생률 증가가 관찰되어 모체 및 배태자 독성 NOAEL은 12mg/kg로 결정됨
- 랫드 출생 전·후 발생 및 모체기능시험 44mg/kg 암컷에서 초기 흡수율, 착상 전·후 소실률 증가, 황체·착상·태아 수 감소, 수컷에서 기억 회상 시간/오류 횟수 증가가 관찰되어 모체 NOAEL 22mg/kg, 출생 전·후 발달 NOAEL 22mg/kg로 결정됨
- 5건의 의존성 시험에서 ≥ 60 mg/kg 경구 투여한 경우 미다졸람(3mg/kg)을 부분적으로 대체(44~64%) 하며 Cmax는 임상 권장 용량 200mg 노출 대비 1.5배로 나타났고, 미다졸람을 자가 투여하도록 훈련된 동물에서 남용 가능성이 낮은 것으로 관찰됨.
- 랫드 복강내 약물 구별 시험에서 세노바메이트는 클로르디아제폭사이드(5.6mg/kg)와 유사한 주관적 인식을 유도하며 용량 및 시간 의존성을 보였으며 d-암페타민(0.32mg/kg)과는 부분적인 일반화를 나타내어 약물 남용 또는 의존성을 일으킬 가능성이 있음으로 간주됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1. 시험관 내 시험

시험항목	시험계
1) 나트륨 채널에 대한 세노바메이트의 효과	
Na+채널 (site2) 억제	Na+채널(site2) (랫드 대뇌피질, 길항제 방사성 리간드) 분석
Na+채널 (site2) 억제	Na+채널(site2) (랫드 대뇌피질, 길항제 방사성 리간드) 분석
전압 의존성 나트륨 이온 채널 Nav1.7	HEK-293 세포에서 발현되는 Nav1.7 나트륨 채널; Ion Works Quattro electrophysiology 플랫폼을 사용한 전기생리학 분석
hNav1.7 및 말초 감각 나트륨 채널	HEK-293 세포에서 안정적으로 발현된 hNav1.7; SD 랫드의 후근신경절 신경 세포; 전세포 패치-클램프 방식
나트륨 채널 hNav 1.5 억제	인간 Nav 1.5를 안정적으로 발현하는 HEK-293 세포; 전세포 패치-클램프 방식
복제된 전압 의존성 나트륨 채널 (Nav 1.1-1.7 및 1.8/ $\beta 3$)	ScreenPatch®분석
나트륨 채널 hH1a(Nav 1.5) 억제	hH1a cDNA(SCN5A, Nav1.5) 전이시킨 CHO 세포 전압 클램프 기법
2) GABA 수용체에 대한 세노바메이트 효과	
GABAB 억제	GABAB(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO 세포)) 억제
GABAB 수용체 기능적분석	GABAB(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO 세포)) 억제
GABAA 수용체의 2가지 아류형	Xenopus 난모 세포에서 발현된 GABAA 수용체 ($\alpha 1\beta 3\gamma 2S$, $\alpha 4\beta 3\delta$)
GABA 아미노전달효소 억제	GABA 아미노전달효소(랫드 뇌) 분석
3가지 GABAA 수용체의 억제	포유류 세포에서 발현되는 인간 GABA 수용체 GABAA1($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) GABAA2($\alpha 2\beta 2\gamma 2$) GABAA5($\alpha 5\beta 2\gamma 2$)
hGABAA $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 이온 채널	GABAA $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 이온 채널 전류 IonFlux HT 전기생리학 플랫폼
GABAA $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 이온 채널	GABAA $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 이온 채널 전류 PatchXpress시스템

시험항목	시험계
일차 신경 세포 배양 전압 및 수용체-의존성 이온 채널	마우스 피질 뉴런의 GABA 매개 전류 (planting 후 2-3주 후에 사용된 임신 15일 SW 태아)
hGABAA 이온 채널의 5가지 아류형	이온 채널에 대한 IonFluxHT 전기생리학 플랫폼: hGABAA $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$, $\alpha 4\beta 3\gamma 2$, $\alpha 5\beta 3\gamma 2$, $\alpha 6\beta 3\gamma 2$
3) 칼륨 채널에 대한 세노바메이트의 효과	
칼륨 이온 채널	IKr을 담당하는 복제된 hERG 칼륨 채널(HEK-293 세포); 복제된 SK2 칼륨 채널(CHO 세포); 복제된 SK3 칼륨채널(CHO 세포); 복제된 hKv4.2/KChIP2.2 칼륨 채널(HEK-293 세포)
	복제된 hKv1.3 칼륨 채널 (CHO세포); 복제된 hKv1.4 칼륨 채널 (HEK-293세포); 복제된 BK(hKCa1.1) 칼륨 채널 (CHO 세포)
hHCN1 칼륨 채널 억제	hHCN1 칼륨 채널(인간 HCN1 유전자; HEK-293 세포)
hHCN2 칼륨 채널 억제	hHCN2 칼륨 채널(HCN2 유전자; CHO 세포)
KCNQ3/KCNQ5 이온 채널	복제된 KCNQ3/KCNQ5 채널 (HEK-293세포)
KCNQ2 수용체	CHO-K1 세포에 발현된 KCNQ2 수용체
KCNQ2/KCNQ3 이온 채널	복제된 KCNQ2/KCNQ3 칼륨 채널(인간 KCNQ2, KCNQ3 유전자; HEK-293 세포)
BK 칼륨 이온 채널	복제된 BK (hKCa1.1/ $\beta 1$) 칼륨 채널(인간 KCNMA1, KCNMB1 유전자; CHO 세포)
4) 칼슘 채널에 대한 세노바메이트의 효과	
칼슘이온채널들	복제된 P/Q-type (hCav2.1) 칼슘 채널(HEK-293 세포); ICaT 낮은 역치의 칼슘 전류를 담당하는 복제된 T-type (hCav3.2) 칼슘 채널(HEK-293 세포)
칼슘이온채널들	복제된 L-type 칼슘 채널(hCav1.2/ $\beta 2/\alpha 2\delta 1$) (CHO 세포)
칼슘이온채널들	복제된 T-type 칼슘 채널(Cav3.2)(HEK-293 세포)
5) 5-HT 수용체에 대한 세노바메이트의 효과	
5-HT2C 억제	5-HT2C(작용제/길항제효과) (인간 재조합(CHO 세포)) 활성화/억제
5-HT1A 수용체	인간 5-HT1A 수용체 기능적 분석들
5-HT3A 수용체	5-HT3A 수용체(HEK-293세포)
6) 기타 수용체에 대한 세노바메이트의 효과	
A2A, 아데닐산고리화효소 수용체 기능적 분석	A2A(작용제/길항제효과)(인간재조합(HEK-293 세포)) 활성화/저해
A3 수용체 기능적 분석	A3(작용제/길항제효과)(인간재조합(CHO 세포)) 활성화/저해
sst1 및 sst5 수용체 기능 분석	sst1(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO 세포)) 활성화/저해 sst5(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO 세포)) 활성화/저해
CRF1 수용체 기능적 분석	CRF1(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO 세포)) 분석
CB1 수용체 억제	CB1(길항제효과) (인간재조합(CHO세포))억제
CB2 GTP γ S 결합, 수용체 기능적 분석	CB2(작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO-K1세포)) 활성화/억제
아편제 μ (OP3, MOP) GTP γ S 결합, 수용체 기능적 분석	아편제 μ (작용제/길항제효과) (인간재조합(CHO-K1세포)) 활성화/억제
$\beta 1$ 아드레날린수용체	인간 $\beta 1$ 수용체 기능적 분석 (인간재조합(HEK-293 세포))
TrkA, TrkB 키나아제	TrkA, TrkB 키나아제 바이오센서분석(셀기반분석)
7) 해마 연구	
해마 절편에서의 시냅스 전달	C57BL/6 마우스의 해마 절편
해마 CA1 신경세포	수컷 C57BL/6 마우스의 해마 절편
해마 CA3 추체로 신경 세포에서 발현되는 전위 의존성 Na ⁺ 채널의 비활성화	SD 랫드의 해마 절편
해마 CA1 신경 세포의 GABA 매개 신경전달	C57BL/6 마우스의 해마 절편
해마 CA3 추체로 신경 세포에서 발현되는 전위 의존성 Na ⁺ 채널	SD 랫드 유래 해마 CA3 추체로 신경세포

5.2.2. 생체 내 시험

시험항목	시험계	투여경로
PTZ 유도발작시험(PTZ CD97 SC 95.2mg/kg)	ICR 마우스	복강내 경구
PTZ 유도발작시험(PTZ SC 85mg/kg)	CF-1 마우스	복강내
비쿠쿨린 유도경련시험(비쿠쿨린 CD97 SC 95.2mg/kg)	ICR 마우스	복강내
비쿠쿨린 유도경련시험(비쿠쿨린 SC 3.5mg/kg)	CF-1 마우스	복강내
피크로톡신 유도경련시험(피크로톡신 CD97 SC 4.47mg/kg)	ICR 마우스	복강내
비쿠쿨린 유도발작시험(비쿠쿨린 SC 2.7mg/kg)	CF-1 마우스	복강내
피크로톡신 유도발작시험(피크로톡신 SC 2.5mg/kg)	CF-1 마우스	복강내
메트라졸시험(0.34mL/min, iv)	CF-1 마우스	복강내
메트라졸 유도발작시험(메트라졸 SC 85mg/kg)	CF-1 마우스	복강내
최대전기충격 발작시험	CF-1 마우스	복강내
6Hz 부분정신운동발작시험	CF-1 마우스	복강내
메트라졸시험이용 항경련제 스크리닝(0.34mL/min, iv)	알비노 마우스	복강내
최대전기충격 발작시험(MES)	ICR 마우스	복강내 경구
최대전기충격 발작시험(MES)	CF-1 마우스	복강내
최대전기충격 발작시험(내성평가)	CF-1 마우스	복강내
PTZ 유도발작시험(PTZ CD97 SC 105.8mg/kg)	SD 랫드	경구
PTZ 유도발작시험(70mg/kg, sc)	SD 랫드	경구
최대전기충격 발작시험(MES)	CD IGS 랫드	경구
메트라졸 유도발작시험(메트라졸 SC 56.4, 68mg/kg*) *랫드의 유래에 따른 용량	SD 랫드	경구 복강내
최대전기충격 발작시험(MES)	SD 랫드	경구 복강내
최대전기충격 발작시험(3배치)	CD IGS 랫드	경구
필로카르핀 난치성 발작시험 (탄산리튬 126mg/kg 투여 25시간 후 필로카핀 40mg/kg IP)	SD 랫드	복강내
급속 해마 킨들링모델(hippocampal kindling model)	SD 랫드	복강내
랫드의 급속 해마 킨들링 모델에서 메트라졸시험 항경련제 스크리닝 (Proconvulsant screening metrazol test (after discharge threshold test)in the rat rapid hippocampal kindling model)	SD 랫드	복강내

5.3. 안전성약리시험

5.3.1 심혈관계에 대한 영향

5.3.1.1 시험관 내 시험

- HEK-293 세포 발현 hERG 채널(IKr 내부 전류 칼륨 전류)에 대한 세노바메이트(3, 10, 30, 100, 300, 1000 μ M)의 영향을 패치 클램프로 평가한 결과, 세노바메이트는 복제된 hERG 칼륨 채널을 억제하지 않았으며 IC50은 >1000 μ M (267.68 μ g/mL)로 관찰됨.
- 암컷 알비노 토끼에서 추출한 좌심실 심내막 푸르킨예(Purkinje) 섬유에 대한 세노바메이트(1, 10, 100, 1000 μ M)의 효과를 평가한 결과, 100 μ M(26.77 μ g/mL), 1000 μ M(267.68 μ g/mL)에서 APD(active potential duration)를 단축, 활동 전위의 형태(스파이크 및 덩)의 변화를 일으켰으며, 1000 μ M에서 AAP(활동 전위 진폭)와 Vmax를 감소시킴이 관찰됨.
- HEK-293 세포 발현 hERG 채널(IKr)에 대한 세노바메이트(60, 200, 600, 2000 μ M)의 영향을 전세포 패치-클램프로 확인한 결과, \geq 200 μ M에서 hERG 매개 칼륨 전류 억제의 농도 의존적 증가가 관찰되었으며 2000 μ M에서 52% 억제가 확인됨. (IC50 약 1,600 μ M)

5.3.1.2 생체 내 시험

- 의식이 있는 수컷 Cynomolgus 원숭이를 대상으로 세노바메이트(4, 12, 36mg/kg, po)가 심혈관계에 미치는 영

향을 확인한 결과, 최대 36mg/kg까지 심장 기능(ECG) 및 순환 기능(심박수(HR), 이완기, 수축기 및 평균 동맥압(MAP))에 영향을 미치지 않음.

- 세노바메이트 투여 후 모든 그룹에서 약간의 심박수 감소가 관찰되었으나, 기준치 및 24시간 수집 동안 감소한 사실에 기반하여 동물이 투여 절차에 익숙해진 것과 관련이 있다고 기술함.

5.3.2 호흡기계에 대한 영향

- 의식이 있고 구속되지 않은 SD 랫드를 대상으로 기압성 폐활량 측정을 사용하여 세노바메이트(10, 30, 60mg/kg, po)가 호흡 기능에 미치는 영향을 확인한 결과, 최대 60mg/kg에서 랫드의 호흡수, 흡기 시간, 호기 시간, 이완 시간, 조석량, 최대 흡기량, 최대 호기량 및 기관지 수축 상태의 지표인 Penh에 영향을 미치지 않음.

5.3.3 중추신경계에 대한 영향

5.3.3.1 자율 및 운동기능 영향 평가

- 수컷 SD 랫드를 대상으로 수정된 Irwin 테스트를 통해 MTD(Maximum Tolerated Dose)에 근접한 용량에서 자율, 행동 및 운동 기능을 평가한 결과, $\geq 200\text{mg/kg}$ 세노바메이트 투여 군에서 안검하수, 근긴장도 감소, 각성 감소, 실조성 보행, 부동, LORR, 경사진 스크린에 머물지 못함, 꼬리 꼬집음 반응 부족, 심각한 저체온 증 등의 용량 및 시간 관련 증상의 변화를 보였고 24시간 후에도 회복되지 않아 MTD는 200mg/kg로 간주 됨.
- 수컷 SD 랫드를 대상으로 수정된 Irwin 테스트를 통해 세노바메이트(10, 30, 100mg/kg, po)가 자율, 행동 및 운동 기능에 미치는 영향을 평가한 결과, 100mg/kg에서 체중 증가 감소, 직장 온도 감소, 급성 저체온증이 관찰되었고, 용량 및 시간 관련 증상의 변화(운동 실조증, 타액 분비, 안검하수 증가, 이동운동 활동, 근긴장, 꼬리 꼬집기 반응 감소)가 관찰됨.
- 마우스 대상 로타로드 시험(Rotarod test)을 통해 중간 신경독성 용량(TD50)을 계산한 결과,
 - 수컷 ICR 마우스에 세노바메이트를 복강 내(45, 50, 60, 80mg/kg) 및 경구(80, 90, 100, 120mg/kg) 투여 시 TD50은 복강 내 투여 0.5시간 후 52.0mg/kg, 경구 투여 2시간 후 85.6mg/kg로 계산됨.
- CF-1 마우스를 대상으로 근육 이완 시험(경사 스크린 & 와이어 견인)을 수행한 결과, 세노바메이트(30, 45, 60, 75mg/kg, ip) 용량이 증가함에 따라 실패하는 마우스의 수가 증가하며 용량 의존적인 진정 작용을 보임.
- SD 랫드의 최소 운동 장애(MMI, minimal motor impairment)에 대해 평가한 결과, 세노바메이트, YKP3090(S-거울상 이성질체), YKP1983(라세미체) 10mL/kg를 복강 내 또는 경구투여한 후 운동실조, 비정상적인 걸음걸이에 의해 TD50은 38.9mg/kg(IP), 50.7mg/kg(PO)로 확인됨.

5.3.3.2 의식 및 반사 관련 CNS 억제 평가

- 수컷 CF-1 마우스를 대상으로 최면에 대한 평가로 LORR(직립 반사 소실, Loss of Righting Reflex)를 확인한 결과, 세노바메이트(75, 100, 130mg/kg, ip) 투여량이 증가함에 따라 LORR이 증가하는 양상이 관찰되었고 ED50값은 0.5시간과 1시간 후 각각 118.8mg/kg, 105.6mg/kg로 결정됨.

5.3.3.3 뇌파 기반 신경 독성 평가

- Cynomolgus 원숭이를 대상으로 무선원격측정(Radiotelemetry)으로 기록된 뇌파검사 (electroencephalography) 기반 신경독성 시험을 시행한 결과, 세노바메이트(60mg/kg, po)는 진정, 전정 증후군(말초, 중추) 및 근간대성 또는 간대성 경련을 유발하였고 발작은 관찰되지 않음.
 - 강대성 경련을 보인 원숭이에 세노바메이트 투여 후 정상적인 ECG, 정맥동 리듬을 나타내어 간대성 경련은 세노바메이트의 심혈관계 이상사례와 관련이 없는 것으로 간주됨.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 랫드를 대상으로 단회 피하 투여(SC; 15, 60mg/kg) 및 복강 내 투여(IP; 15, 40mg/kg) 약물동력학을 확인한 결과, SC와 IP 모두 용량 증가에 비례하여 노출량이 증가하였고, SC($t_{1/2}=4.31\sim 11.1hr$)에 비해 IP($t_{1/2}=4.49\sim 23.0hr$)에서 더 긴 제거 반감기가 관찰됨.
- 마우스에서 14일 및 13주 반복 경구 투여 시 AUC 및 C_{max} 가 소폭 감소하거나 일정하게 유지되었으며, 초기 (1일차) t_{max} 는 1~24시간으로 다양했으나 반복 투여 후(13주차)에는 1~4시간으로 짧아져 흡수의 안정화가 시사됨.
- 원숭이에서 52주 반복 경구 투여 시 약 1.1~2.2 범위에서 세노바메이트가 약간 축적(13주 및 26주에서는 1일 차 대비 유의한 축적이 관찰되지 않음)되며, 성별에 따른 노출량은 암컷 대비 수컷이 0.6 내지 1.9로 일관된 차이를 보이지 않음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 마우스, 랫드, 개, 원숭이의 항정상체 분포용적(V_{ss})은 각각 0.533, 0.67, 0.39, 0.567~0.631L/kg였으며, 이는 각종의 보고된 혈장 용적보다 더 큰 혈관 외 분포를 나타냄.
- 1 μ g/mL에서 세노바메이트는 사람 혈청 단백질에 61.0%가 결합되었고, 시험된 동물 종의 혈청 단백질에 35.4 내지 65.0%가 결합됨. 사람 알부민 단백질(66.7%)에는 결합했지만 AGP(α 1-acid glycoprotein)에는 결합하지 않음.
- 원숭이 혈장 내 단백질에 대한 세노바메이트(0.5~50.0 μ g/mL)의 체외 결합을 한외여과법 (Ultrafiltration)으로 확인한 결과, 체외 혈장 단백질 결합의 범위는 60.7에서 70.7%로 관찰됨.
- 공복상태의 SD 랫드에 15mg/kg(45 μ Ci/kg) [14C]-세노바메이트 경구 투여 후 방사능의 조직 분포를 확인한 결과, 뇌(1.14)를 포함한 평균 조직 대 혈장 비율은 1.0에 가까워 신체 전체에 균일한 조직 분포를 나타냈으며, 신장(3.31)과 간(2.39)이 높은 조직 대 혈장 비율을 나타냄.
 - 48시간 후 전체 조직에 남은 선량은 1.9%로 조직에 방사능이 잔류하지 않는 것으로 간주됨.($<2.0\%$)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 세노바메이트는 개의 간 마이크로솜에서 더 빠른 대사를 보였으며($t_{1/2}=81.6$ 분), 인간, 개, 원숭이, 랫드 네 종 모두에서 대조군인 테스토스테론(20 μ M), 프로프라놀롤(5 μ M)보다 간 마이크로솜에서 더 안정적임.
- 인간, 원숭이, 랫드, 토끼, 마우스에서 [14C]-세노바메이트 단회 경구 투여 후 대사를 비교한 결과, 세노바메이트는 모든 동물에서 광범위하게 대사되었고, 인체에서 총 8가지의 대사 산물이 확인되었으며 원숭이가 인간의 프로필에 가장 근접한 것으로 관찰됨.
 - 인간 대사 산물: 세노바메이트의 N-글루쿠로니드(M1, 39.4%) > 방향족 고리 산화 후 O-글루쿠로니드(M2b, 17.5%) > 세노바메이트(6.8%) > M2a, M3, M6, M7, M5, M11
- 세노바메이트는 인간 및 비임상 종의 혈장 내 주요 방사선 성분으로 인체 총 방사능 AUC의 98% 이상을 차지했으며, N-글루쿠로니드(M1)는 인체 혈장에서 확인된 유일한 대사체임

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 수컷 CD-1 마우스에 [14C]-세노바메이트(15mg/kg; 45 μ Ci/kg) 단회 경구투여 후 168시간 동안 평균 회수율은 99.18%였고 소변에서는 70%, 대변에서는 20%로 나타남.
- 랫드에 [14C]-방사성 표지(15mg/kg; 45 μ Ci/kg) 및 비표지 세노바메이트의 혼합물을 단회 경구 또는 정맥 투여한 결과, 최대 168시간까지 용량의 107~111%가 회수되었으며, 배설 프로필이 성별에 따라 다름을 관찰함. (경구투여와 정맥투여 간 차이는 없음)
 - 경구 투여 후 48시간 동안 수컷과 암컷 각각 소변 59%/48%, 대변 74%/33% 배설
 - 정맥 투여 후 48시간 동안 수컷과 암컷 각각 소변 61%/78%, 대변 49%/32% 배설

- 수컷 *Cynomolgus* 원숭이에 [14C]-세노바메이트(14.9~15.8mg/kg; 52.2~55.7 μ Ci/kg) 단회 경구 투여 후 최대 168시간까지 용량의 94.0%가 회수되었으며, 투여량의 62.3%가 소변으로(케이지 세척 샘플 포함 시 78.6%), 15.3%가 대변으로 배설됨.

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- CYP 효소 억제 : HLM에서 세노바메이트는 CYP2B6, CYP2C19 및 CYP3A4/5를 직접 억제하였으며, IC50값은 각각 280 μ M, 170 μ M, 890 μ M, 720 μ M로 관찰됨.
 - CYP2B6 및 CYP2C19 억제제를 함께 처리한 결과, 세노바메이트는 CYP2B6의 경쟁적 억제제(Ki=82 μ M; 21.95 μ g/mL)이며 CYP2C19의 혼합 억제제(Ki=110 μ M;)인 것으로 나타남.
- 트랜스포터(Transporter) 억제 : 세노바메이트(400 μ M)는 각각 35.9%, 24.1%, 10.3%의 저해율로 OAT3, OATP1B1 및 BCRP에 의한 프로브 기질의 수송을 억제함.
- CYP 효소 및 트랜스포터 유도 : 인간 간세포에서 기질의 대사율을 지표로 세노바메이트(4, 40, 400 μ M)의 CYP 유도 활성을 평가한 결과, 세노바메이트는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4를 유도함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 시험관 내 시험에서 세노바메이트는 전압의존성 나트륨 채널의 느린 비활성화 상태(inactivated)에 결합하여 농도 의존적으로 hNav1.7 채널을 차단(IC50=2.81 μ M)하였고, GABAA(α 1 β 2 γ 2)에서 양성 알로스테릭 조절 효과(+283%)를 나타내었으며, 해마 연구에서 유도된 억제성 시냅스 후 전류(eIPSC)의 소멸(decay)을 지연시키고 지속적 Na⁺ 전류에 대한 선택적 차단을 나타냄.
 - 이는 고주파 발화(high-frequency firing) 시 채널의 가용성을 감소시키고, 뇌전증성 방전을 억제하며 과흥분성 신경세포에서 항뇌전증 효과를 발휘할 수 있음을 시사함.
- 안전성 약리시험에서 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계, 소화기계에 대한 평가에서,
 - 중추신경계에 대한 영향은 전압의존성 나트륨 채널 차단 및 GABA 시스템 강화와 같은 약리작용으로 인한 진정 효과로 사료되며 좁은 안전역을 고려하여 신중한 용량 조절 및 투여가 권장됨.
 - 심혈관계 in vitro 시험 결과, 세노바메이트는 차단 회복 상수 및 지연 전류 차단 특성을 통해 심장 나트륨 채널(Class I b, I d) 특성을 나타냈지만, Nav1.5 피크 전류 차단 회복 동역학에는 유의한 영향을 미치지 않아 QRS 연장, 부정맥 유발 가능성은 낮은 것으로 판단되었고, 원숭이를 대상으로 한 세노바메이트 투여 시 나타난 심박수 감소 외에 독성학적 징후는 없었음
 - 세노바메이트 투여 시 호흡기계에서 분당 용적 감소가 관찰되었으나, 다른 평가 항목에서는 유의한 변화가 나타나지 않아 세노바메이트가 호흡기계에 미치는 영향은 제한적인 것으로 판단하였음.
 - 소화기계에서 장내 수송 지연이 확인되었으나, 랫드 조직 분포 분석 결과 뇌에서의 tmax값은 1시간으로 나타나 흡수 지연이 뇌 약물 농도에 미치는 영향은 미미할 것으로 예상됨.
- 마우스, 랫드, 원숭이의 세노바메이트의 경구 생체이용률은 \geq 60%로 보통에서 높은 수준으로 나타났으나 개에서는 11%로 낮게 관찰됨.
- 세노바메이트의 사람 혈장단백결합률은 61.0%이며, 인간 알부민 단백질(66.7%)에는 결합했지만 AGP(α 1-acid glycopeptide)에는 결합하지 않음.
 - 알부민이 낮은 환자에서 유리 약물 농도가 증가하여 약효 증가 또는 독성 위험이 커질 수 있음.
- 시험관 내 시험에서 BHV-3000은 CYP3A4에 대한 시간 의존적 억제제로 관찰되어, 임상에서 CYP3A4 기질인 미다졸람과의 병용투여시험(CN170007)을 수행하였으며, 관련 정보를 전문가를 위한 정보 항에 반영함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음
- * 자료제출증명서(미국 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 28건, 1상 23건, 2상 3건, 3상 2건(장기연장 1건, 아시아 3상 1건)

	임상시험 제목	시험번호	참여 환자수	투여용량 및 투여기간
1상	5.3.1.2. 비교생체이용률(BA)과 생물학적동등성(BE) 시험보고서			
식이 영향	건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 YKP3089 300mg 투여 후의 비교, 무작위, 단회 투여, 2-way 교차 음식 영향 연구	AA39450 (SK07044)	건강한 성인 16명	캡슐, 300mg, 공복/식후, 단회투여
BE	건강한 시험대상자를 대상으로 YKP3089의 두 제형의 오픈라벨, 무작위, 단회 경구 투여, 생물학적 동등성 평가	YKP3089 C019	건강한 성인 14명	캡슐vs정제, 100mg, 단회투여
BA, 식이 영향	건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 세노바메이트 (YKP3089) 경구 정제 신규 용량에 대한 상대 생체 이용률, 음식 영향 및 시험대상자내 변동성을 평가하기 위한 단일 기관, 오픈 라벨, 무작위, 교차 연구	YKP3089 C032	코호트1: 18명(100mg 2정 vs 200mg 1정), 코호트2: 18명(200mg, 공복/식후) 코호트3: 24명(50mg 2정 vs 100mg 1정)	
BE	분쇄 정제 또는 비위관을 통한 분쇄 정제로 경구 투여되는 200mg 세노바메이트의 상대적 생체이용률을 온전한 세노바메이트 200mg 정제와 비교 평가하기 위한 무작위, 오픈라벨, 3방향 교차 연구	YKP3089 C045	건강한 성인 31명, 정제, 200mg 치료 A: 경구투여 치료 B: 분쇄 후 경구투여 치료 C: 분쇄 후 비위관 투여	
	5.3.3.1. 건강한 시험대상자 PK와 최초 내약성 시험보고서			
SAD	건강한 시험대상자를 대상으로, YKP3089의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 경구 단일용량상승 시험	AA22780	건강한 성인 110명 (활성 77명, 위약 33명)	캡슐, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 750mg 또는 위약, 단회투여
MA D	건강한 여성 및 남성 시험대상자를 대상으로 YKP3089의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 다중용량상승 시험	AA24143 (SK07043)	그룹 당 10명 (활성 7명, 위약 3명)	캡슐, 50, 100, 150, 200mg 또는 위약, 14일 QD
MA D	건강한 시험대상자를 대상으로, YKP3089 (250 mg, 300 mg QD)의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 다중용량상승 시험	YKP3089 C009	그룹 당 10명 (활성 7명, 위약 3명)	캡슐, 250, 300 또는 위약, 17일 QD
MA D	건강한 시험대상자를 대상으로, 용량 적정 방법을 사용한 YKP3089의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 다중용량상승 시험	YKP3089 C018	그룹 당 10명 (활성 7명, 위약 3명)	캡슐, 용량 적정, 400, 500, 600mg 15일 QD
AD ME	건강한 남성 시험대상자를 대상으로, 14C-표지 YKP3089의 배치를 분석하기 위한 오픈라벨, 단회 투여, 물질수지 시험	AA41857 (SK07071)	건강한 남성 6명	캡슐, 50 µCi 14C/400 mg 단회투여
	5.3.3.3. 내인성인자를 검토한 PK 시험보고서			
	정상 간 기능 시험대상자와 중증 간장애 시험대상자를 대상으로 한 1상, 오픈라벨, 약동학, 안정성 및 내약성 시험	YKP3089 C038	정상 8명: 100mg 중증 7명: 100mg, 200mg	
	정상 간 기능 시험대상자와 경도 및 중등도 간장애 시험대상자를 대상으로 한 세노바메이트(YKP3089) 단회 경구 투여의 1상, 오픈라벨, 약동학, 안전성 및 내약성 시험	YKP3089 C027	정상 8명, 경증 8명, 중등도 8명	정제, 단회투여, 200mg

임상시험 제목	시험번호	참여 환자수	투여용량 및 투여기간
정상 신장 기능 시험대상자와 중증도 및 중증 간장애 시험대상자를 대상으로 한 세노바메이트(YKP3089) 단회 경구 투여의 1상, 오픈라벨, 약동학, 안전성 및 내약성 시험	YKP3089 C028	정상 8명, 경증 8명, 중증도 7명 중증 8명	정제, 단회투여, 정상&경증 200mg, 중증도& 중증 100mg
세노바메이트(YKP3089) 200 mg 단회 경구 투여 후 연령이 YKP3089의 약동학에 미치는 영향 평가	YKP3089 C030	젊은 14명 고령자 12명	정제, 단회투여, 200mg
5.3.3.4. 외인성인자를 검토한 PK 시험보고서			
약물상호작용			
공복 상태의 건강한 성인 여성 시험대상자를 대상으로 한 YKP3089와 경구 피임약의 상호효과를 평가하는 약동학적 상호작용 연구	YKP3089 C006	건강한 여성 28명, 캡슐, 100mg 기간1(1~6일): 피임제 기간2(7~21일): 피임제 +시험약 기간3(22일~35일): 시험약	
평범한 시험대상자를 대상으로 한 YKP3089와 디발프로엑스 나트륨 (Depakote® ER) 간의 상호효과를 평가하는 오픈 라벨, 약동학적 상호작용 연구	YKP3089 C010	건강한 남성 16명, 캡슐, 150mg 기간1(1~5일): 디발프로엑스 기간2(6~19일): 디발 +시험약 기간3(20일~25일): 시험약	
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 하는 다회 경구 투여 후 YKP3089와 카르바마제핀 간의 상호효과를 평가하는 오픈 라벨, 약동학적 상호작용 연구	YKP3089 C011	건강한 성인 16명, 캡슐, 200mg 기간1(1~14일): 카르바마제핀 기간2(15~28일): 카르 +시험약 기간3(29일~39일): 시험약	
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 하는 다회 경구 투여 후 YKP3089가 카르바마제핀에 미치는 영향을 평가하는 오픈 라벨, 약동학적 상호작용 연구	YKP3089 C014	건강한 성인 16명, 캡슐, 200mg 기간1(1~28일): 카르바마제핀 기간2(29~42일): 카르 +시험약	
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 하는 경구 투여 후 YKP3089와 페니토인 간의 상호효과를 평가하는 오픈 라벨, 약동학적 상호작용 연구	YKP3089 C016	건강한 성인 16명, 캡슐, 200mg 기간1(1~14일): 페니토인 기간2(15~28일): 페니 +시험약 기간3(29~56일): 휴약기간 기간3(57일~70일): 시험약	
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 YKP3089가 페노바르비탈에 미치는 영향을 평가하기 위한 오픈 라벨, 다회 투여, 약동학적 약물 상호작용 연구	YKP3089 C022	건강한 성인 16명, 정제 기간1(1~21일): 페노바르비탈 기간2(22~56일): 페노 +시험약 (50mg 7일, 100mg 7일, 150mg 7일, 200mg 7일)	
세노바메이트(YKP3089)의 다회 투여가 Cytochrome P450 기질 (미다졸람, 와파린, 오메프라졸 및 부프로피온)의 단회 경구 투여 약동학에 미치는 영향을 평가하는 건강한 대상자를 대상으로 한 오픈 라벨, 1-sequence 시험	YKP3089 C026	건강한 성인 24명, 정제 110일 동안 CYP 탐지약물과 시험약(12.5mg 14일, 25mg 14 일, 50mg 14일, 100mg 14일, 150mg 14일, 200mg 14일) 병 용	
알코올 영향			
건강한 시험대상자를 대상으로 한 세노바메이트(YKP3089)와 알코올 간의 약력학 (PD) 및 약동학 (PK) 상호작용을 조사하기 위한 이중 눈 가림, 무작위, 단회 투여, 4 period, 교차 연구	YKP3089 C029	건강한 성인 32명, 정제, 200mg 단회투여, 시험약+알코올, 시험약+알코올 위약, 위약+알코올, 위약+위약	
5.3.4.1. 건강한 시험대상자 PD와 PK/PD 시험보고서			

	임상시험 제목	시험번호	참여 환자수	투여용량 및 투여기간
QT 평가				
	건강한 대상자를 대상으로 한 YKP3089의 다회 경구 투여가 심전도 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약 및 양성 대조, 평행, 중첩된 교차 연구	YKP3089 C020	건강한 성인 108명, 정제 치료 A: 목시플록사신 위약 (1일, 64일)+시험약(1~63일) 치료 B: 목시플록사신(1일)+시험약 위약(1~63일) 치료 C: 목시플록사신(64일)+시험약 위약(1~63일)	
약물 남용 위험 평가				
	진정제 복용 경험이 있는 비존존적인 기분전환용 약물 복용자를 대상으로 세노바메이트의 남용 가능성을 알프라졸람 및 위약과 비교 평가하기 위한 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 5-way 교차 연구	YKP3089 C024	기분전환용 약물 복용자 53명, 정제, 단회투여 시험약 위약+알프라졸람 위약, 시험약 위약+ 알프라 1.5mg, 시험약 위약+ 알프라 3.0mg, 시험약 200mg+알프라 위약, 시험약 400mg+알프라 위약	
5.3.4.2. 환자 PD와 PK/PD 시험보고서				
2상	광유발성 발작 EEG 반응을 가진 뇌전증 환자에서 YKP3089의 약력학 평가: 개념 증명	AA40616 (SK07051)	뇌전증 환자 7명 캡슐, 단회투여, 100, 250, 400mg	
5.3.5.1. 신청 적용중에 대한 대조 임상시험결과보고서				
2상	난치성 부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 YKP3089의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다중 기관, 이중 눈가림, 무작위, 부가 위약 대조 시험 및 오픈 라벨 연장 연구	YKP3089 C013	부분 발작 환자, 222명 캡슐, 50~400mg, 12주(증량 6주, 유지 6주), 선택적 공개 연장 가능	
2b상	부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 하는 부가 요법으로서의 YKP3089의 다중 기관, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 용량-반응 시험 및 선택적 오픈 라벨 연장	YKP3089 C017	부분 발작, 437명 정제, 50~400mg, 18주(증량 6주, 유지 12주), 선택적 공개 연장 가능	
5.3.5.2. 비대교 임상시험결과보고서				
3상	부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 하는 부가 요법으로서의 YKP3089의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 오픈 라벨, 다중 기관 연구	YKP3089 C021	부분 발작, 1347명, 정제 12주 적정, 12개월 공개 치료 12.5, 25, 50, 100, 150, 200mg을 2주 간격으로 증량, 최대 400mg까지 투여	
추가 제출 (자료제출증명 미해당 아시아 임상시험)				
3상	부분 발작 시험대상자에서 세노바메이트 보조요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 선택적 라벨 공개 연장 단계가 포함된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험	YKP3089 C035	부분 발작, 691명, 정제, DB: 24주(증량 18주, 유지 6주), OLE: 52주(전환 20주, 유지 32주)	

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/서널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 YKP3089 300mg 투여 후의 비교, 무작위, 단회 투여, 2-way 교차 음식 영향 연구								
1상	AA39450	세노바메이트 300mg (3×100mg캡슐)을 단일 경구 투	단일기관, 무작위배정, 단회투여, 공	건강한 성인 16명	· 치료 A(식후) : 하룻밤 금식 후 표준 고지방 식사 약 30분 후	단회	<약동학> 세노바메이트의 AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, t1/2	<약동학> 식이 영향 없음. 공복 투여용법과 식후 투여용법은 생물학적동

단계	시험 (번호/서 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		여한 후 음식이 세노바메이트의 PK 특성에 미치는 영향을 평가	개, 2x2 교차 시험		세노바메이트 300mg(3 x 100mg 캡슐) 투여 · 치료 B(공복) : 하룻밤 금식 후 세노바메이트 300mg(3 x 100mg 캡슐) 투여		등 <안전성> 임상실험실 검사, 신체검사, ECGs, 활력징후	등성을 입증함 <안전성> 사망, SAE 없었으며, TEAE는 식후 투여군은 4명(25%(4/16))에서 9건, 공복 투여군은 7명(46.7%(7/15))에서 13건 보고되었으며, 대부분의 TEAE는 경증이었음.
건강한 시험대상자를 대상으로 YKP3089의 두 제형의 오픈라벨, 무작위, 단회 경구 투여, 생물학적 동등성 평가								
1상	YKP308 9C019	세노바메이트 캡슐 100mg과 세노바메이트 정제 100mg의 생물학적 동등성 평가	단일기관, 무작위배정, 단회 투여, 공개, 2x2 교차 시험	건강한 성인 14명	· 치료 A(정제) : 하룻밤 금식 후 세노바메이트 100mg(1 x 100mg 정제) 투여 · 치료 B(캡슐) : 하룻밤 금식 후 세노바메이트 100mg(1 x 100mg 캡슐) 투여	단회	<약동학> 세노바메이트의 AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, t1/2 등 <안전성> 임상실험실 검사, 신체검사, ECGs, 활력징후	<약동학> 공복 상태에서 세노바메이트 100mg 정제와 캡슐은 생물학적동등성을 입증함 <안전성> 사망, SAE 없었으며, TEAE는 캡슐제 투여군에서 2명(29%(2/7))에서 5건 보고됨
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 세노바메이트 (YKP3089) 경구 정제 신규 용량에 대한 상대 생체 이용률, 음식 영향 및 시험대상자내 변동성을 평가하기 위한 단일 기관, 오픈 라벨, 무작위, 교차 연구								
1상	YKP308 9C032	신규 용량(50mg, 200mg)에 대한 상대 생체 이용률, 음식 영향 및 시험대상자내 변동성을 평가	단일기관, 무작위배정, 공개, 교차 시험	· 코호트 1: 건강한 성인 18명 · 코호트 2: 건강한 성인 18명 · 코호트 3: 건강한 성인 24명	· 치료 A : 금식 후 200mg(2 x 100mg 정제) · 치료 B : 금식 후 200mg(1 x 200mg 정제) · 치료 C : 금식 후 200mg(2 x 100mg 정제) · 치료 D : 음식과 함께 200mg(1 x 200mg 정제) · 치료 E : 금식 후 200mg(1 x 200mg) · 치료 F : 금식 후 100mg(1 x 100mg 정제) · 치료 G : 금식 후 100mg(2 x 50mg 정제)	단회	<약동학> 세노바메이트의 AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, t1/2 등 <안전성> 임상실험실 검사, 신체검사, ECGs, 활력징후	<약동학> · 코호트 1: 두 세노바메이트 정제제형 (2x100mg 및 1x200mg) 생물학적동등성을 입증 · 코호트 2: 200mg 정제식이 영향 없음 · 코호트 3: 두 세노바메이트 정제제형 (2x50mg 및 1x100mg) 생물학적동등성을 입증 <안전성> 사망, SAE 없었으며, TEAE는 투여용량 (100mg 투여군(치료 F, G) vs 200mg 투여군(그외)), 식이 영향(공복(치료 C, E) vs 식후(치료 D))에서 크게 차이 나지 않음
분쇄 정제 또는 비위관을 통한 분쇄 정제로 경구 투여되는 200mg 세노바메이트의 상대적 생체이용률을 온전한 세노바메이트 200mg 정제와 비교 평가하기 위한 무작위, 오픈라벨, 3방향 교차 연구								
1상	YKP308 9C045	세노바메이트 정제 200mg 경구 투여와 분쇄하여 경구 또는 비위관 투여 시와 BA 및 BE 평가	단일기관, 무작위배정, 단회 투여, 공개, 3x6 교차 시험	건강한 성인 31명	· 치료 A(경구) : 세노바메이트 200mg 정제 경구 투여 · 치료 B(분쇄, 경구) : 세노바메이트 200mg 정제 분쇄 후 현탁액 상태로	단회	<약동학> 세노바메이트의 AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, t1/2 등 <안전성> 임상실험실 검사, 신체검사, AE,	<약동학> 공복 상태에서 세노바메이트 200mg 정제를 경구투여, 분쇄 후 비위관 투여 용법에서 생물학적동등성을 입증 <안전성>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					경구투여 · 치료 C(분쇄, 비위관) : 세노바메이트 200mg 정제 분쇄 후 현탁액 상태로 비위관 투여		ECGs, 활력징후	사망, SAE 없었으며, 비위관 투여에서 감염, 구인두 통증이 보고되었고 그 외 유사함

6.4. 임상약리시험

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

● 캡슐제 단회투여 약동학 [시험 AA22780]

- 세노바메이트 5, 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 750 mg(캡슐 제형) 또는 위약(7명은 시험약, 3명은 위약)을 투여하는 무작위배정, 이중눈가림, 1상 단일 증량 연구였음. 모든 시험대상자는 투여 전 최소 10시간, 투여 후 4시간 동안 금식함
- 5mg~750mg 범위에서 Cmax, AUC 용량 비례성을 보임, Tmax의 중앙값은 0.75~6.0시간, t1/2는 30~76시간이었음

● 캡슐제 다회투여 약동학 (1일 1회, 14일 연속) [시험 AA24143]

- 세노바메이트 50 mg/일, 100 mg/일, 150 mg/일, 200 mg/일(캡슐 제형) 또는 위약(7명은 시험약, 3명은 위약)을 14일 반복 투여하는 무작위배정, 이중눈가림, 1상 다중 용량 상승 연구였음. 모든 시험대상자는 1일째와 14일째에 투여 전 최소 10시간, 투여 후 4시간 동안 금식함
- 1일차 Cmax, AUC 용량 비례성을 보임. Tmax의 중앙값은 1.0~3.0시간, 성별 차이는 적음
- 14일차 Cmax, AUC 용량 비례성을 보임. Tmax의 중앙값은 2.5~3.5시간, 약 5배 추적 관찰됨

● 캡슐제 다회투여 약동학 (1일 1회, 17일 연속) [시험 YKP3089C009]

- 세노바메이트 250 mg/일, 300 mg/일(캡슐 제형) 또는 위약(7명은 시험약, 3명은 위약)을 17일 반복 투여하는 무작위배정, 이중눈가림, 1상 다중 용량 상승 연구였음. 모든 시험대상자는 1일째와 17일째에 투여 전 최소 10시간, 투여 후 4시간 동안 금식함
- 1일차 Cmax, AUC 용량 비례성을 보임. Tmax의 중앙값은 3.0~3.5시간
- 17일차 Cmax, AUC 용량 비례성을 보이며, Tmax의 중앙값은 2.0~3.5시간이며, 약 13일째에 항정상태에 도달하며, 약 5.4배 추적 관찰됨

● 캡슐제 다회투여 약동학 (1일 1회, 29일~35일 연속) [시험 YKP3089C018]

- 단계별 증량을 통해 시험대상자는 아래의 적정 방식을 사용하여 3가지 용량(400mg; 29일 반복, 500mg; 30일 반복, 600mg; 35일 반복) 코호트 중 하나로 무작위 배정되어 세노바메이트 또는 위약을 투여받음
- 코호트 2에서 2명의 시험대상자가 AE로 참여 중단, 코호트 3은 조기 종료됨
- 15일차 Cmax, AUC 용량 비례성을 보이며, Tmax의 중앙값은 2.5~3.5시간, 약 11일째 항정상태 도달
- 3건의 MAD 결과(AA24143, YKP3089C009, YKP3089C018) 통합 분석 시, 세노바메이트는 50mg~500mg 용량 범위에서 용량 비례성을 보임을 확인

● [14C]-세노바메이트의 단회투여 흡수, 분포, 대사, 배설 [시험 AA41857]

- 시험대상자들은 [14C]-YKP3089 캡슐 4개(각 캡슐 당 세노바메이트 100mg과 12.5 µCi 14C 포함)을 1회 경구 투여

받았으며, 혈장 내 세노바메이트 농도와 혈장 및 전혈 내 방사능을 분석하기 위해 투여 후 312시간(13일)까지 연속 혈액 샘플을 채취하였고, 소변 및 대변 샘플도 투여 후 최대 312시간까지 수집함

- 50 μCi 를 함유한 세노바메이트(400 mg)를 단일 용량으로 투여한 후, 빠른 흡수가 관찰되었으며, 총 방사능에 대한 t_{max} 는 변하지 않은 세노바메이트(1.25시간~1.50시간)와 비슷한 수준으로 나타났음. 평균 혈장 C_{max} 값은 세노바메이트와 총 방사능 간에 유사했으며, 이는 대부분의 세노바메이트가 초회통과효과 없이 그대로 혈장에 도달했음을 나타냄. 미변화체 세노바메이트와 비교하여 혈장에서 관찰된 총 방사능의 반감기가 더 길다는 것은 제거 과정이 더 느린 대사 산물이 존재한다는 것을 시사함. 혈액:혈장 총 방사능 비율을 기준으로 세노바메이트와 그 대사체는 적혈구에 대한 관련 결합을 나타내지 않음.
- 모든 배설물(소변 및 대변)에서 방사능 총 회복량의 산술평균은 투여선량의 93.0%였다. 총방사능의 일차 제거경로는 소변이었고, 투여 후 312시간(13일)까지 회복된 방사성 선량의 산술평균은 87.8%였다. 투여 후 312시간까지 대변에서 회수된 방사능 선량의 산술평균은 5.2%였다.
- 혈장에서는 변하지 않은 세노바메이트가 전체 방사능의 98%를 차지하는 주요 방사성 성분이었고, 혈장에서 검출된 유일한 대사산물은 N-글루쿠로니드 대사산물(M1)로 총 방사능의 1.73%를 차지했으며, 소변에서는 10개의 대사산물이 검출됨(M1, M2a, M2b, M3, M5, M6, M7, M11, P2, P5)
- 세노바메이트는 배설물에 소량의 모약물이 존재하는 것(예: 사람의 경우 6.8%)에서 알 수 있듯이 광범위하게 대사되는 것으로 나타났으며, N-글루쿠로니드(M1)는 39.43%로 인체에서 세노바메이트의 주요 배설 경로를 차지했음.
- 소변 샘플에서 11가지 방사성 성분(세노바메이트, 대사체 10종)이 관찰되었으며 N-글루쿠로니드(M1)이 37.68%, 페놀 글루쿠로니드(M2b)가 17.52%로 절반 이상을 차지했으며, 모든 방사성 성분의 소변 내 평균 누적 회수율은 약 87.5%였음
- 대변 샘플에서 6가지 방사성 성분(세노바메이트, M1, M3, M6, M7, M11)이 관찰되었으며 회수율은 투여 용량의 1.72%에서 6.98% 사이였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

● 연령의 영향 [시험 YKP3089C030]

- YKP3089 200mg 단회 투여는 고령 시험대상자에서 총 혈장 노출의 미미한 증가를 나타냈으나, t_{max} 와 C_{max} 에는 영향을 미치지 않았다.(AUC_{∞} 90% 신뢰구간(CI)이 기준 구간(0.80-1.25) 내에 완전히 포함되지 않음)

● 신장에 환자 [시험 YKP3080C028]

- 정상, 경증 또는 중등도 신장장애가 있는 시험대상자에게 YKP3089 200mg을 단회투여하고, 중증 신장장애가 있는 시험대상자에게 YKP3089 100mg을 단회투여한 결과, YKP3089 노출은 AUC_{∞} 기준 정상 대비 경증 및 중등도에서 각각 1.4(90% CI; 1.11~1.70), 1.5배(90% CI; 1.17~1.86) 증가하였으나, YKP3089 노출은 AUC_{∞} 기준 정상(200mg) 대비 중증(100mg)에서 0.9(90% CI; 0.711~1.09)로 영향이 없는 것으로 관찰됨

● 간장애 환자 [시험 YKP3080C027, YKP3080C038]

- 정상, 경증 또는 중등도의 간 장애가 있는 시험대상자에게 YKP3089 200mg을 단회투여한 결과, 간 기능 저하에 따라 YKP3089 평균 클리어런스가 감소하고 말단 반감기가 길어지는 것이 관찰되었으며, YKP3089 노출은 AUC_{∞} 기준 정상 대비 경증에서 1.9배, 중증에서 2.1-2.3배 증가하였고, C_{max} 기준 정상 대비 경증에서 1.2배, 중증에서 비슷한 수치였음
- 정상외의 간 장애가 있는 시험대상자에게 YKP3089 200mg을 단회투여하고, 중증 간장애가 있는 시험대상자에게 YKP3089 100mg, YKP3089 200mg을 단회투여한 결과, 간 기능 저하에 따라 YKP3089 평균 클리어런스가 감소하고 말단 반감기가 길어지는 것이 관찰되었으며, YKP3089 노출은 AUC_{∞} 기준 정상 대비 중증에서 4.1배 증가함

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- **약물-약물상호작용(DDI) : 경구피임제 [시험 YKP3089C006]**

- 경구피임약(노르에틴드론[NE] 1mg/에티닐 에스트라디올[EE] 35ug)을 1일 1회 다회 투여한 후 세노바메이트 100mg과 병용 투여했을 때 노르에틴드론의 AUC_{0-τ}가 약 37% 유의미하게 증가함

- **약물-약물상호작용(DDI) : 디발프로엑스 [시험 YKP3089C010]**

- 디발프로엑스 1,000mg을 1일 1회 다회 투여한 후 세노바메이트 150mg과 병용 투여했을 때 디발프로엑스 및 세노바메이트의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않음

- **약물-약물상호작용(DDI) : 카르바마제핀 [시험 YKP3089C011, YKP3089C014]**

- 카르바마제핀 100mg을 1일 2회(D1~3일은 100mg QD) 14일간 다회 투여한 후 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 카르바마제핀의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 -34%, -35% 감소함
- 카르바마제핀 100mg을 1일 2회(D1~3일은 100mg QD) 28일간 다회 투여한 후 카르바마제핀 노출량은 28일에서 14일 대비 11~13%가 증가하여 대사의 자체 유도가 완료됨을 확인하였으며, 세노바메이트 200mg과 병용 투여(D29~42일)했을 때 카르바마제핀의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 -23%, -24% 감소하였으며, 카르바마제핀의 CYP3A4 대사체인 카르바마제핀 에폭사이드의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 +28%, +20% 증가하여 세노바메이트가 CYP3A4를 유도함을 확인함

- **약물-약물상호작용(DDI) : 페니토인 [시험 YKP3089C016]**

- 페니토인 300mg을 1일 1회(D1~7일은 100mg TID) 14일간 다회 투여한 후 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 페니토인의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 +67%, +84% 증가했으며, 세노바메이트의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 -27%, -28% 감소함

- **약물-약물상호작용(DDI) : 페노바르비탈 [시험 YKP3089C022]**

- 페노바르비탈 90mg을 1일 1회(D1~7일은 30mg TID) 21일간 다회 투여한 후 세노바메이트를 50mg부터 7일마다 50mg씩 증량 조정하여 최종 200mg까지 병용 투여했을 때, 페노바르비탈의 C_{max} 및 AUC_{0-τ}가 각각 +34%, +37% 증가했다. 반면, 과거 세노바메이트 200mg을 14일 동안 경구투여했을 때와 비교하여 병용투여는 세노바메이트의 AUC_{0-τ}에 대한 90% CI가 무효범위(0.80-1.25)를 벗어나 세노바메이트의 PK에 미미한 영향을 미칠 수 있음을 시사함

- **약물-약물상호작용(DDI) : Cytochrome P450 기질 [시험 YKP3089C026]**

- 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 미다졸람과 부프로피온의 노출이 감소했고, 오메프라졸의 노출은 증가하여 세노바메이트는 CYP3A, CYP2B6를 통한 대사를 유도하고 CYP2C19를 통한 대사를 억제하는 것으로 확인됨
- 미다졸람 2mg/mL 시럽을 세노바메이트 100mg과 병용 투여했을 때 미다졸람의 C_{max} 및 AUClast가 -27% 감소했고, 200mg과 병용 투여했을 때 미다졸람 C_{max} 및 AUClast가 각각 -61%, -72% 감소함
- 와파린 5mg 정제를 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 와파린의 노출량에 변화가 없었음
- 오메프라졸 20mg DR 정제를 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 오메프라졸의 C_{max} 및 AUClast가 각각 +83%, +107% 증가함
- 부프로피온 150mg 정제를 세노바메이트 200mg과 병용 투여했을 때 부프로피온의 C_{max} 및 AUClast가 각각 -24%, -39% 감소함

- **약물-약물상호작용(DDI) : 알코올 [시험 YKP3089C029]**

- EtOH와 세노바메이트의 병용투여에서 유의미한 PK 상호작용은 관찰되지 않았다. EtOH은 세노바메이트 PK에 영향을 미치지 않았다. 남성과 여성 시험대상자 모두 세노바메이트+EtOH 및 세노바메이트 그룹에서 혈장 세노바메이트 평균 PK 매개변수(Cmax, AUC0-last, AUC0-∞, tmax)에는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.
- 1차 객관적 PD 평가 변수인 DV(Digit Vigilance) 검사에서 EtOH 단독 투여는 지속적 주의력을 손상시켰고, 2차 객관적 CNS 검사(CRT, CTT, NWM, SWM)는 EtOH 효과에 그다지 민감하지 않았으며 병용투여 시 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 1상 8건(SAD 1건, MAD 3건, DDI(여성), 간장애, 신장애, 고령자)과 2상/3상 3건(뇌전증 환자)을 대상으로 총 960명을 PK 모델링으로, 나이, 체중, 체표면적(BSA), 체질량지수(BMI), 인종/민족, 성별, CLcr, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소가 세노바메이트의 약리학적 특성에 영향을 줄 수 있는 공변량 분석 및 세노바메이트의 약리학적 변동성을 특성화 하고자 하였으며,
- 전반적으로 세노바메이트에 대한 혈장 노출에 대한 각 개별 공변량 효과는 ±20% 범위(0.80~1.25 한계) 내에 있는 것으로 나타났으며, 이러한 결과를 바탕으로 세노바메이트 용량을 조정할 필요성은 제한적인 가능성이 높음

6.4.5. 약력학시험(PD)

• QT 시험 [시험 YKP3089C020]

- 세노바메이트의 치료 용량(200 mg/일)과 suprathereapeutic dose(500 mg/일)가 심박수에 따른 보정 QT 간격(QTc)을 Fridericia의 QT 간격 보정(QTcF)을 사용하여 기준값 조정 후, 위약 대조로 평가한 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였을 때, 세노바메이트에 대한 평균 ΔQTcF는 모든 투여 후 시점에서 짧아졌으며, 투여 후 0.5시간에 -12.0ms(200mg), -22.5ms(500mg) 감소 관찰됨

• 약물남용 가능성 [시험 YKP3089C024]

- 세노바메이트의 치료 용량(200 mg/일)과 suprathereapeutic dose(400 mg/일)에서 모두 알프라졸람에 비해 유의하게 낮은 남용 가능성 프로파일을 보였으며, 저용량 세노바메이트(200mg)는 1차 평가변수 (Drug Liking, Emax)과 주요 2차 평가변수(Take Drug Again, Emax)에서 위약과 유사한 결과를 보임

• 환자에서의 PD 및 PK/PD [시험 AA40616]

- 세노바메이트의 PD 효과와 지속 시간을 평가하기 위해 광 과민성 뇌전증 환자 7명(남성 2명, 여성 5명)에게 눈 감은 상태, 눈 감음, 눈 뜬 상태에서 시험대상자에게 2Hz~60Hz 범위의 14가지 주파수로 광 섬광을 투여하고, 광간질 반응은 뇌파를 통해 측정함.
- -1일(위약) 결과와 비교 시 전체적으로 세노바메이트 100mg 투여 그룹은 3명 중 1명(33%)에서 IPS 민감도가 부분적으로 억제되었음. 세노바메이트 250mg 용량 그룹은 4명 중 1명(25%)에서 IPS 민감도가 완전히 억제되었고, 4명 중 4명(100%)에서 최소 한 가지 이상의 눈 조건에서 부분적으로 억제되었음. 세노바메이트 400mg 용량 그룹은 4명 중 1명(25%)의 시험대상자에서 IPS 민감도가 완전히 억제되었고, 4명 중 2명(50%)의 시험대상자가 최소 한 가지 이상의 눈 조건에서 부분적으로 억제되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																												
난치성 부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 YKP3089의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다중 기관, 이중 눈가림, 무작위, 부가 위약 대조 시험 및 오픈 라벨 연장 연구 (2011~2021년)																																																																				
2상 pivot al	YKP30 89C013 미국, 한국, 인도, 폴란드 40개 기관	부분 발작 치료에 대한 부가 요법으로서 YKP3089 유효성, 안전성 및 내약성을 평가, YKP3089의 장기적인 안전성과 내약성 평가	무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 다기관	부분 발작이 있는 뇌전증 환자 222명 무작위배 정, 201명 완료 (OLE; 149명)	투여방법 : 경구투여, 투여용량: 세노바메이트 50mg 또는 위약을 2주마다 50mg/day씩 증량, 최대 200 mg/day 또는 일치하는 위약 연장시험: 최대 용량 400 mg/일	BL: 8주 DB: 12주 (6주 증량, 6주 유지) 감량 1주 추적 관찰 3주 OLE	<유효성> - 일차 평가변수 : 치료 기간 동안의 28 일당 발작 빈도를 베이스라인과 비교한 백분율 변화 - 이차 평가변수 : 50% 이상 발작 빈도 감소한 반응자 비율 등 <안전성> 이상반응, 신체검사, 활력 징후, 실험실 검사, 심전도, 자살경향평가(C-SSR C), 수면척도 등	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>무작위 배정</th> <th>완료</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>109명</td> <td>99명</td> </tr> <tr> <td>시험약</td> <td>113명</td> <td>102명</td> </tr> </tbody> </table> <유효성> - 일차 평가변수: 세노바메이 트 55.6%, 위약 21.5%로 통계적 유의성 입증 (p<0.0001) - 반응자 비율: 세노바메이트 50.4%, 위약 22.2%로 통계 적 유의성 입증(p<0.0001) <안전성> - AE 발현율:세노바메이트 76.1%, 위약 63.3% - 사망 보고되지 않음. - SAE 11명(약물 투여 전 4 명, 시험약 3명, 위약 4명) - AE로 인한 투여중단: 시험 약 5명, 위약 2명		무작위 배정	완료	위약	109명	99명	시험약	113명	102명																																																			
	무작위 배정	완료																																																																		
위약	109명	99명																																																																		
시험약	113명	102명																																																																		
부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 하는 부가 요법으로서의 YKP3089의 다중 기관, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 용량-반응 시험 및 선택적 오픈 라벨 연장 (2013~2021년)																																																																				
2b상 pivot al	YKP30 89C017 미국, 영국, 프랑스, 한국 등 16개국 107개 기관	부분 발작 치료에 대한 부가 요법으로서 YKP3089 유효하고 안전하며 허용 가능한 용량 범위 결정, YKP3089의 장기적인 안전성과 내약성 평가	무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 다기관	부분 발작이 있는 뇌전증 환자 437명 무작위배 정, 360명 완료 (OLE; 356명)	투여방법 : 경구투여, 투여용량: 세노바메이트 50mg 또는 위약을 매주 50mg/day씩 증량, 100 mg/day 또는 200 mg/day 도달 400mg/day에 무작위 배정된 시험대상자는 200mg/day 도달 후부터 매주 100mg/day 증가 연장시험: 최대 용량 400 mg/일	BL: 8주 DB: 18주 (6주 증량, 12주 유지) 전환 2주 OLE: 감량 3주	<유효성> - 일차 평가변수 : 치료 기간 동안의 28 일당 발작 빈도를 베이스라인과 비교한 백분율 변화 - 이차 평가변수 : 50% 이상 발작 빈도 감소한 반응자 비율 등 <안전성> 이상반응, 신체검사, 활력 징후, 실험실 검사, 심전도, 자살경향평가(C-SSR C) 등	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>무작위 배정</th> <th>완료</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>108명</td> <td>94명</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>108명</td> <td>95명</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>110명</td> <td>90명</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>111명</td> <td>81명</td> </tr> </tbody> </table> <유효성> - 일차 평가변수: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>변화량</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>-24.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>-35.5</td> <td>0.007</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>-55.0</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>-55.0</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> - 반응자 비율: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>변화량</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>25.5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>40.2</td> <td>0.036</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>56.1</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>64.2</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <안전성> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TEAE</th> <th>SAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>70.4%</td> <td>5.6%</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>64.8%</td> <td>9.3%</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>76.4%</td> <td>3.6%</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>90.1%</td> <td>7.2%</td> </tr> </tbody> </table>		무작위 배정	완료	위약	108명	94명	100mg	108명	95명	200mg	110명	90명	400mg	111명	81명		변화량	p값	위약	-24.0	-	100mg	-35.5	0.007	200mg	-55.0	<0.001	400mg	-55.0	<0.001		변화량	p값	위약	25.5	-	100mg	40.2	0.036	200mg	56.1	<0.001	400mg	64.2	<0.001		TEAE	SAE	위약	70.4%	5.6%	100mg	64.8%	9.3%	200mg	76.4%	3.6%	400mg	90.1%	7.2%
	무작위 배정	완료																																																																		
위약	108명	94명																																																																		
100mg	108명	95명																																																																		
200mg	110명	90명																																																																		
400mg	111명	81명																																																																		
	변화량	p값																																																																		
위약	-24.0	-																																																																		
100mg	-35.5	0.007																																																																		
200mg	-55.0	<0.001																																																																		
400mg	-55.0	<0.001																																																																		
	변화량	p값																																																																		
위약	25.5	-																																																																		
100mg	40.2	0.036																																																																		
200mg	56.1	<0.001																																																																		
400mg	64.2	<0.001																																																																		
	TEAE	SAE																																																																		
위약	70.4%	5.6%																																																																		
100mg	64.8%	9.3%																																																																		
200mg	76.4%	3.6%																																																																		
400mg	90.1%	7.2%																																																																		
부분 발작을 가진 시험대상자를 대상으로 하는 부가 요법으로서의 YKP3089의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 오픈 라벨, 다중 기관 연구 (2015~2021년)																																																																				
3상	YKP30	부분 발작	공개,	부분	투여방법 :	12주	<안전성>	1,345명 등록,																																																												

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																														
	89C021 미국, 영국, 프랑스, 한국 등 17개국 137개 기관	치료를 위한 부가 요법으로 투여된 경우 YKP3089 및 병용 AED 안전성과 PK를 평가	다기관	발작이 있는 뇌전증 환자 1,347명	경구투여, 투여용량: 세노바메이트 2주 간격으로 증량하여 목표 용량인 200mg/day에 도달하면 50mg/day씩 증량하여 최대 400mg/day까지 증량 가능	증량, 12개 월 공개 치료 후 재평 가에 따라 추가 사용	이상반응, 신체검사, 활력 징후, 실험실 검사, 심전도, 자살경향평가(C-SSR C), DRESS 발생 등 <약동학> 세노바메이트, 페니 토인, 페노바르비탈, 다른 병용 AED	안전성 분석군 1,340명, 약동 학 분석군 484명 ⇒집단약동학(SK16006)에서 분석 <안전성> - 24개월 노출: 958명(71.5%) - AE 발현율 <table border="1"> <tr> <td>전체(n=1,340)</td> <td>90.7%</td> </tr> <tr> <td>페니토인 병용군 (n=83)</td> <td>91.6%</td> </tr> <tr> <td>페노바르비탈 병 용군(n=37)</td> <td>94.6%</td> </tr> <tr> <td>다른 AED 병용 군(n=1,220)</td> <td>90.5%</td> </tr> </table>	전체(n=1,340)	90.7%	페니토인 병용군 (n=83)	91.6%	페노바르비탈 병 용군(n=37)	94.6%	다른 AED 병용 군(n=1,220)	90.5%																						
전체(n=1,340)	90.7%																																					
페니토인 병용군 (n=83)	91.6%																																					
페노바르비탈 병 용군(n=37)	94.6%																																					
다른 AED 병용 군(n=1,220)	90.5%																																					
부분 발작 시험대상자에서 세노바메이트 보조요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 선택적 라벨 공개 연장 단계가 포함된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험 (2021~2024년) * OLE 진행중																																						
3상 추가 자료	YKP30 89C035 한국, 중국, 일본	부분 발작 치료를 위한 부가 요법으로서 YKP3089 유효성, 안전성 및 내약성을 평가,	무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 설계, 다기관	부분 발작이 있는 뇌전증 환자 519명 무작위배 정, 425명 완료	투여방법 : 경구투여, 투여용량: 2주 간격으로 증량, 목표용량 (100mg, 200mg, 400mg)에서 유지	BL 8주 DB: 24주 (18주 증량, 6주 유지) OLE: 52주 (20주 전환, 32주 유지)	<유효성> 일차 평가변수 : 치료 기간 동안의 28 일당 발작 빈도를 베이스라인과 비교한 백분을 변화 <안전성> 이상반응, 신체검사, 활력 징후, 실험실 검사, 심전도, 자살경향평가(C-SSR C) 등	<유효성> 일차 평가변수: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>변화량</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>-25.86</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>-42.56</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>-78.29</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>-100.00</td> <td><0.01</td> </tr> </tbody> </table> <안전성> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TEAE</th> <th>SAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위약</td> <td>66.2%</td> <td>2.3%</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>78.9%</td> <td>3.1%</td> </tr> <tr> <td>200mg</td> <td>85.4%</td> <td>3.8%</td> </tr> <tr> <td>400mg</td> <td>96.1%</td> <td>8.6%</td> </tr> </tbody> </table>		변화량	p값	위약	-25.86	-	100mg	-42.56	<0.01	200mg	-78.29	<0.01	400mg	-100.00	<0.01		TEAE	SAE	위약	66.2%	2.3%	100mg	78.9%	3.1%	200mg	85.4%	3.8%	400mg	96.1%	8.6%
	변화량	p값																																				
위약	-25.86	-																																				
100mg	-42.56	<0.01																																				
200mg	-78.29	<0.01																																				
400mg	-100.00	<0.01																																				
	TEAE	SAE																																				
위약	66.2%	2.3%																																				
100mg	78.9%	3.1%																																				
200mg	85.4%	3.8%																																				
400mg	96.1%	8.6%																																				

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. 세노바메이트 200mg/day의 안전성 및 유효성 [시험 YKP3089C013]

1) 시험 설계

- 1~3개의 동반 AED로 치료에도 불구하고 완전히 통제되지 않은 POS 환자에서 세노바메이트를 50mg/day에서 200mg/day까지 용량 적정하여 투여할 때, 베이스라인과 비교하여 발작 빈도를 감소시키는 효과를 평가하고자 함
- 동 임상군 ①8주 베이스라인 평가, ②12주 이중 눈가림(위약군, 200mg/d군), ③1주 감량+3주 추적관찰 구성으로 구성, 최초 계획서(2011.04.13.)에는 공개연장(OLE)이 포함되어 있지 않았으나, 변경2(2011.11.01.)을 통해 OLE를 추가, 변경4(2012.09.10.)에서 DB에서 반응을 보인 시험대상자는 감량 단계 없이 OLE를 진입 가능

2) 시험 모집단

- 치료 저항성 POS 환자 285명을 screening하였으며, 이 중 선정기준을 만족(1개월당 최소 3회의 부분발작)하는 환자 222명을 무작위 배정, 201명 완료, 149명 OLE 참여
- (안전성 모집단, 222명) 1회 이상 IMP 투여한 시험대상자, 안전성 평가 분석군
- (ITT 모집단, 221명) 1회 이상 유효성 평가가 있는 시험대상자, 유효성 평가 분석군
- (PP 모집단, 213명) 중대한 계획서 위반이 없고, 약물 순응도 80% 이상인 시험대상자

- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음
- 무작위 배정된 모집단의 시험대상자(n=222)의 평균 연령은 36.9세(18세~61세)였으며, 115명(51.8%)은 백인이었고, 94명(42.3%)은 아시아인(한국, 인도)였으며, 113명(50.9%)이 남성이었으며, 2개의 AED를 병용하는 환자 비율(47.3%)이 제일 높았으며, 28일 당 기준 발작 빈도 중앙값은 6.5였음
- 시험대상자의 대부분은 복합부분발작(78.8%), 이차성부분발작(63.1%) 환자였으며, 20% 이상 다빈도 병용 AED를 분석하였을 때, 군 당 유사한 비율로 배정됨
- 두 투여군 모두 노출의 중앙값은 91일(13주)였으며, 200mg까지 증량하고 유지한 것으로 확인됨(200mg의 중앙값은 41일로 5.9주이며, 동 임상의 유지기간은 6주임)

3) 유효성 결과

- 일차 평가변수인 28일간 발작 빈도의 변화율에서 위약군은 베이스라인 5.5건/28일에서 DB동안 5.0건/28일로 21.5% 감소하였으나, 시험군은 베이스라인 7.5건/28일에서 DB동안 3.8건/28일로 55.6% 감소하여 통계적 유의성 입증함 ($p < 0.0001$)
- 이차 평가변수인 반응자 비율(50% 감소)에서 위약군은 22.2%, 시험군은 50.4%로 통계적 유의성 입증하였으며 ($p < 0.0001$), 75%, 90%, 100% 반응자 비율을 분석하였을 때, 위약군 보다 시험군의 비율이 높음

4) 안전성 결과

- 시험군과 위약군은 유사한 정도의 TEAE, 투여중단으로 이어진 AE, SAE가 관찰됨
- 가장 빈번하게 발생한 TEAE($\geq 10\%$)는 졸림(22.1%) > 어지러움(21.1%) > 두통(12.4%) > 구역(11.5%)이었음. 대부분은 경증 또는 중등도의 TEAE였음(시험군; 경증 39.8%, 중등도 34.5%, 중증 1.8%, 위약군; 경증 33.0%, 중등도 23.9%, 중증 6.4%)
- 약물 관련 이상반응(ADR)은 졸림(22.1%) > 어지러움(20.4%) > 피로(10.6%) > 안진(9.7%) > 구역(7.1)이었음.
- 사망은 보고되지 않았고, 11건의 SAE가 보고되었으나, IMP 투여 이후에는 7건의 SAE가 보되었고, 시험군 3명(50mg; 약물 과민증, 100mg; 뇌전증 지속 상태, 150mg; 요로 감염), 위약군 4명(2명; 뇌전증 지속 상태, 1명; 경련, 1명; 관상동맥 조영상 정상)이었음
- 투여중단으로 이어진 AE는 50mg 투여군에서 4명(빈맥, 복통, 안진, 약물 과민증), 100mg 투여군에서 1명(우울) 보고됨
- C-SSRC를 통한 자살 경향 평가에서 시험약은 관련성이 확인되지 않음
- 실험실 검사(혈액학, 임상화학, 뇨검사), 신체검사, ECG에서 대부분 정상범위 내였으며, 임상적으로 의미있는 비정상 수치는 확인되지 않음

6.5.2.2. 세노바메이트 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day의 안전성 및 유효성 [시험 YKP3089C017]

1) 시험 설계

- 1~3개의 동반 AED로 치료에도 불구하고 8주의 베이스라인 기간 동안 8회 이상 부분발작이 있는 POS 환자에서 세노바메이트의 효과적인 용량 범위를 결정하고자 함
- 동 임상은 ①8주 베이스라인 평가, ②18주 이중 눈가림(위약군, 100mg/d군, 200mg/d군, 400mg/d군, ③2주 전환, ④공개연장(OLE)로 구성

2) 시험 모집단

- POS 환자 533명을 screening하였으며, 이 중 선정기준을 만족(8주당 최소 8회의 부분발작)하는 환자 437명을 무작위 배정, 360명 완료, 356명 OLE 참여
- (안전성 모집단, 437명) 1회 이상 IMP 투여한 시험대상자, 안전성 평가 분석군
- (MITT 모집단, 434명) 1회 이상 유효성 평가가 있는 시험대상자, 유효성 평가 분석군
- (PP 모집단, 398명) 중대한 계획서 위반이 없고, 약물 순응도 80% 이상인 시험대상자

- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음
- 무작위 배정된 모집단의 시험대상자(n=437)의 평균 연령은 39.8세(19세~70세)였으며, 372명(85.1%)은 백인이었고, 41명(9.4%)은 아시아인(한국, 인도)였으며, 221명(50.6%)이 남성이었음.
- 시험대상자의 대부분은 복합부분발작(78.9%), 이차성부분발작(60.0%) 환자였으며, 2개의 AED를 병용하는 환자 비율(47.6%)이 제일 높았으며, 20% 이상 다빈도 병용 AED를 분석하였을 때, 군 당 유사한 비율로 배정됨
- 복약 순응도는 96.31%~98.47%로 매우 높은 복약 순응도가 관찰됨

3) 유효성 결과

- 일차 평가변수인 28일간 발작 빈도의 변화율에서 3개 용량 모두에서 통계적 유의성 입증. 변화율에서 200mg qd과 400mg qd에서 유사한 효과를 보임(100mg; p=0.007, 200mg; p<0.001, 200mg; p<0.001)
- 이차 평가변수인 반응자 비율(50% 감소)은 200mg qd 보다 400mg qd에서 더 높은 효과 관찰되었으며(100mg; p=0.036, 200mg; p<0.001, 200mg; p<0.001), 75%, 90% 반응자 비율에서 200mg qd 보다 400mg qd에서 더 높은 효과 관찰됨
- 유효성 평가를 DB 기간(18주)이 아닌 유지기간(12주)으로 분석하였을 때, 400mg qd 개선 효과는 더 크게 관찰됨을 확인할 수 있음
- 시험대상자는 DB 종료 후에 2주동안 눈가림된 시험약 전환기간을 거쳐 목표용량인 300mg/d (100mg 정제 3정)로 전환하였을 때, 대부분의 투여군에서 약 - 50%의 '28일간 발작 빈도의 변화율'을 유지함

4) 안전성 결과

- 400mg/d에서 확연하게 높은 TEAE, 투여중단으로 이어진 AE가 관찰됨
- 가장 빈번하게 발생한 TEAE는 졸림> 어지러움> 피로> 복시> 두통> 변비> 구역> 구토였음. 용량 비례적으로 중증도가 심각해짐을 확인할 수 있으며, 2명 이상에서 보고된 중증 AE는 졸림, 어지러움, 운동실조, 평행 장애였음
- 사망은 보고되지 않았고, 28명에서 37건의 SAE가 보고되었으며, 2명 이상에서 보고된 SAE는 발작, 운동실조, 어지러움, 안진, 자살생각(100mg 투여군)이었음
- 투여중단으로 이어진 AE는 용량 비례적으로 발생하였으며, 2명 이상에서 보고된 투여중단을 초래한 AE는 운동실조, 어지러움, 졸림, 안진, 현훈이었음
- 200 mg/day 그룹에서 3명의 시험대상자에게 과민성 부작용(호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS 증후군) 1명, 발진 1명, 소양성 발진 및 발열 1명) 보고됨. DRESS 증후군을 보인 시험대상자는 투여중단 및 프레드니솔론으로 치료하였으며, 다른 2명은 YKP3089 투여중단 후 자연 회복함
- 실험실 검사(혈액학, 임상화학, 뇨검사), 신체검사, ECG에서 대부분 정상범위 내였으며, 임상적으로 의미있는 비정상 수치는 확인되지 않음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. 대규모 공개 임상 [시험 YKP3089C021]

1) 시험 설계

- 최근 2년 내에 최소 1개의 AED로 치료받음에도 추가적인 AED 요법을 필요로 하는 조절되지 않는 POS 환자에서 최소 3주 동안 1~3개의 AED를 안정 용량으로 투여받는 경우에, YKP3089와 병용 AED(페니토인, 페노바르비탈 별도 분석)의 안전성 및 약동학을 평가하고자 함
- 동 임상은 ①스크리닝(V1), ②12주 적정단계(V2~V8), ③공개 유지단계(V9~V14), ④추적관찰방문(V15)으로 구성되어 있으며, 12개월 공개 치료기간 참여 후 시험대상자를 재평가하여 치료로 이익을 본 시험대상자는 약물 계속 사용 가능함
- 적정 단계에서 페니토인 또는 페노바르비탈을 투여중인 시험대상자는 YKP3089와 병용 AED(페니토인과 페노바르

비탈 제외)의 용량 조절은 허용되지 않으며, 유지 단계에서는 용량 조절이 허용됨

2) 시험 모집단

- 동 임상에서는 1,345명의 POS 환자가 참여하였으며, 이중 84명이 페니토인을 병용 투여하였고 37명이 페노바르비탈을 병용 투여함. 1,345명 중 263명(19.6%)이 동 임상을 완료함. 시험을 중단한 시험대상자(80.4%)의 절반 이상(46.6%)은 EAP(허가의 사용 프로그램) 등으로의 전환이었음
- (안전성 모집단, 1,340명) 1회 이상 IMP 투여한 시험대상자, 안전성 평가 분석군
- (약동학 분석군, 434명) 1회 이상 유효성 평가가 있는 시험대상자, 유효성 평가 분석군
- 페니토인 또는 페노바르비탈은 적정 단계(V4~V8) 중에 측정된 약동학 수치를 YKP3089 투여 전인 베이스라인(V2) 수치와 비교하며, 그 외 AED는 V8, V9에 측정하고 V2 수치와 비교함
- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음
- 무작위 배정된 모집단의 시험대상자(1,340명)의 평균 연령은 39.5세(18세~70세)였으며, 991명(81.2%)은 백인이었고, 65명(5.3%)은 아시아인(한국, 인도)였으며, 624명(51.1%)이 여성이었음.
- 시험대상자의 대부분은 복합부분발작(78.1%), 이차성부분발작(58.5%) 환자였으며, 평균 2.3개의 AED를 병용하였으며, 20% 이상 다빈도 병용 AED는 레비티라세탐(40.6%), 라모트리진(33.5%), 카르바마제핀(27.8%), 라코사미드(25.1%)임
- 동 임상에서의 YKP3089 노출 중앙값은 약 36개월(약 3년)이었으며, 200mg으로 유지한 것으로 확인됨. YKP3089와 병용 투여하면서 페니토인은 약 20%, 페노바르비탈은 약 17% 투여 용량을 감량하였음

3) 약동학 결과

- V8과 V9에 측정된 YKP3089의 혈중 농도는 페니토인 병용군과 페노바르비탈 병용군에서 11.8173~15.0070 ug/mL로 유사했으며, 그 외 AED 병용군에서는 14.6904~16.4892 ug/mL로 다소 높았음
- 페니토인의 혈중농도는 V2 11.80 ug/mL에서 V5 14.92 ug/mL로 증가하였고, 페노바르비탈의 혈중농도는 V2 24.11 ug/mL에서 유사한 수준으로 유지됨
- 그 외 AED는 V2와 비교 시 V8과 V9에서 레비티라세탐, 라코사미드, 토피라메이트는 유사한 수준으로 유지되었고, 라모트리진(30%), 클로바잠(50%), 페람파넬(20%) 감소하였고, 옥스카르바제핀은 15% 증가함

4) 안전성 결과

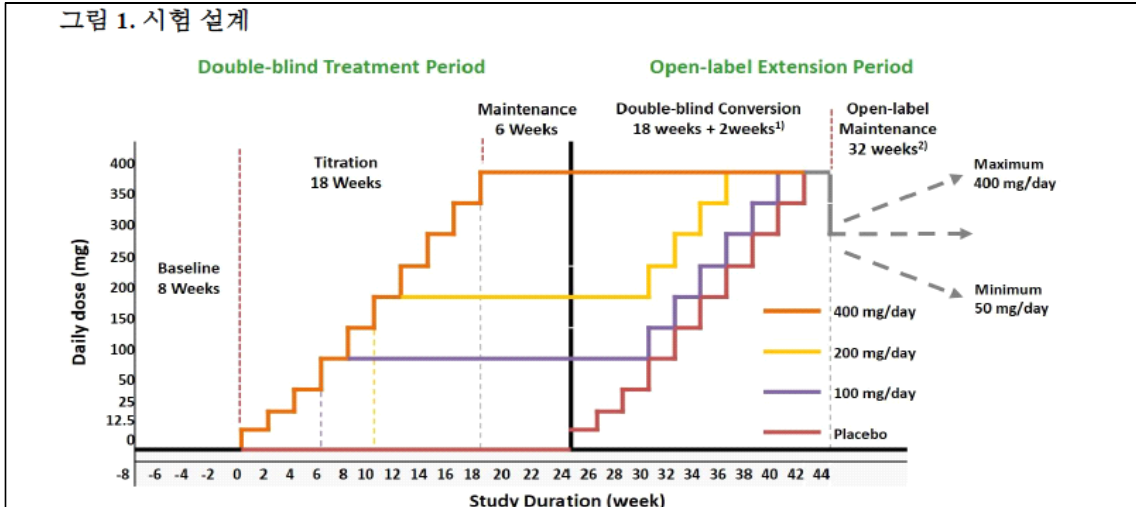
- YKP3089의 이상반응 발생에 병용 AED의 영향은 크지 않음
- 페니토인 병용군과 페노바르비탈 병용군의 시험대상자 예수가 적은 관계로 다소 편차는 있으나, 흔하게 보고된 TEAE는 졸림> 어지러움> 피로> 두통이었음
- 동 임상에서는 10건의 사망이 보고되었으며, 대부분 약물과 관련성이 없었으며, SAE 및 투여중단을 초래한 TEAE에서의 세노바메이트의 안전성 프로파일은 C013 및 C017 임상에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였음
- 실험실 검사(혈액학, 임상화학, 뇨검사), 신체검사, ECG에서 대부분 정상범위 내였으며, 임상적으로 의미있는 비정상 수치는 확인되지 않음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.4.1. 세노바메이트 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day의 안전성 및 유효성 [시험 YKP3089C035]

1) 시험 설계

- 1~3개의 동반 AED로 치료에도 불구하고 8주의 베이스라인 기간 동안 8회 이상 부분발작이 있는 POS 환자에서 세노바메이트의 유효성과 안전성을 평가하고자 함
- 동 임상은 ①8주 베이스라인 평가, ②24주 이중 눈가림(적정 18주, 유지 6주), ③공개연장(OLE) 52주(전환 20주, 유지



32주)로 구성되어 있으며, 현재 OLE 진행중임

2) 시험 모집단

- POS 환자 691명을 screening하였으며, 이 중 선정기준을 만족(8주당 최소 8회의 부분발작)하는 환자 519명을 무작위 배정, 425명 DB 완료, 410명 OLE 참여
- (ITT 모집단, 519명) 무작위배정된 시험대상자
- (안전성 모집단, 516명) 1회 이상 IMP 투여한 시험대상자, 안전성 평가 분석군
- (MITT 모집단, 514명) DB 기간 중 1회 이상 유효성 평가가 있는 시험대상자, 유효성 평가 분석군
- (MITT-M 모집단, 446명) DB의 유지기간 중 1회 이상 유효성 평가가 있는 시험대상자, 일차 유효성 평가 분석군
- 인구학적 정보 및 배이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음
- 무작위 배정된 모집단의 시험대상자(519명)의 평균 연령은 35.7세(18세~67세)였으며, 157명(30.3%)은 한국인이었고 (인종에서 unknown 1명(0.2%) 포함), 280명(53.9%)이 남성이었음.
- 시험대상자의 대부분은 복합부분발작(68.8%) 환자였으며, 20% 이상 다빈도 병용 AED를 분석하였을 때, 군 당 유사한 비율로 배정됨
- 복약 순응도는 96.587%~99.387%로 매우 높은 복약 순응도가 관찰됨

3) 유효성 결과

- 일차 평가변수인 '이중 눈가림 요법 기간의 유지 단계 중 28일간 발작 빈도의 변화율(MITT-M)'에서 3개 용량 모두에서 통계적 유의성 입증. 400mg qd에서 100% 감소 관찰($p < 0.001$)
- 이차 평가변수인 '이중 눈가림 요법 기간 중 28일간 발작 빈도의 변화율(MITT)'와 '이중 눈가림 요법 기간의 12주 투여기간* 중 28일간 발작 빈도의 변화율(MITT)'에서는 일차 평가변수 보다는 크지 않지만 3개 용량 모두에서 통계적 유의성 입증($p < 0.001$)
- * DB 중 12주 투여기간은 200mg 투여군까지는 적정 완료되었으며, 400mg 투여군은 300mg까지 적정
- 50%, 75%, 90%, 100% 반응자 비율은 'DB의 유지 단계'와 'DB의 12주 투여기간'에서는 모든 투여용량에서 통계적인 유의성을 입증했으며, 'DB 전체기간'에서는 200mg 투여군과 400mg 투여군에서 90% 반응자 비율까지 통계적인 유의성을 입증함

4) 안전성 결과

- 400mg/d에서 확연하게 높은 중증 TEAE, SAE, 투여중단으로 이어진 AE가 관찰됨
- 기존 임상(013, 017) 보다 어지러움, GGT, 구토, 운동실조 발생빈도가 높음. 흔하게 보고된 TEAE는 어지러움> 졸림> GGT 증가 > 복시> 구토> 두통> 구역> 운동실조였음

- 사망은 보고되지 않았고, 23명에서 SAE가 보고되었으나, 대부분 감염에 의한 SAE였으며, 이 중 약물과 관련된 SAE는 200mg 투여군 1명(뇌전증 지속 상태), 400mg 투여군 2명(관상 동맥 경화, 흡인성 폐렴)이었음
- 투여중단으로 이어진 AE는 용량 비례적으로 발생하였으며, 2명 이상에서 보고된 투여중단을 초래한 AE는 어지러움(200mg 투여군 6명, 400mg 투여군 18명), 졸림(400mg 투여군 6명), 운동실조(400mg 투여군 3명), 복시(400mg 투여군 3명), 현훈(200mg 투여군 3명)이었음
- 실험실 검사에서 임상적으로 의미있는 ALP, AST, ALT 증가는 관찰되지 않았으나, GGT의 경우 용량 비례적으로 증가함. 다만 대부분 경증이었음 중증 또는 SAE는 아니었으며, GGT 증가로 중도탈락 한 시험대상자는 1명이었던 점을 감안하여 안전성 우려가 높지 않은 것으로 판단함

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

1) 유효성 통합 결과

- 013 임상과 017 임상은 투여용량, 유지기간 등이 상이하여 유효성 통합 분석을 실시하지 않음

2) 안전성 통합 결과

(1) 안전성 통합 분석군

- 임상 안전성 통합 분석에서는 YKP3089를 투여한 28건 임상시험에서 24건의 임상결과(1상 21건, 013, 017, 021)가 포함되었음.

(2) 시험약 노출 범위

- DB pool은 세노바메이트를 투여받은 442명 중 368명(83.3%)이 완료, 74명(16.7%)이 중단(사유; AE 12.2%, 동의철회 2.7% 등)하였으며, 세노바메이트에 대한 평균 노출 기간은 15.09주였고, 대다수의 시험대상자(85.5%)는 세노바메이트를 12주 이상 투여받음(DB 기간: 013 12주, 017 18주)
- LT OLE pool은 분석시점에서 504명 중 313명(62.1%)는 진행중이었으나, 185명(36.7%)는 중단(사유; 유효성 부족 10.9%, 동의철회 10.1%, AE 7.5% 등)하였으며, 세노바메이트에 대한 평균 노출 기간은 156.1주(35.95개월, 약 3년)였으며, 시험대상자의 대다수(70.8%)가 \geq 96주 이상 동안 세노바메이트를 투여 받음 (OLE 목표 용량: 013 200mg/d, 017 300mg/d)
- 2/3상 전체 pool은 분석시점에서 1,944명에 대한 세노바메이트에 대한 평균 노출 기간의 중앙값은 42.79주(약 9.8개월)였으며, 1,575명의 시험대상자가 6개월 이상 동안 세노바메이트에 노출되었고, 710명의 시험대상자가 12개월 이상 세노바메이트에 노출되었고, 일일 복용량 중앙값은 200mg이었음

(3) 이상사례 분석

① 이상사례 요약

- DB pool과 2/3상 전체 pool을 비교 시에 SAE 비율이 다소 증가하였으나, 전반적으로 크게 증가하는 경향은 관찰되지 않음. DB pool에서 200mg/d 보다 400mg/d에서 확연하게 높은 AE, ADR, 중증 AE, SAE, 투여 중단을 초래한 AE를 확인할 수 있음

② 흔하게 보고된 이상사례

- DB pool에서 위약 대비 높게 보고된 TEAE는 졸림 > 어지러움 > 피로 > 복시였음

③ 약물 관련 이상사례

- 021 임상에서 ADR에서 유사한 경향이 관찰됨

④ 사망

- 임상 개발 프로그램에서 총 14건 보고. 뇌전증으로 인한 투여 전 사망 1건(116004) 보고

⑤ 중대한 이상사례(SAE)

- 세노바메이트(5.7%) 및 위약(4.6%)을 받은 시험대상자의 비슷한 비율이 최소 1회의 SAE를 경험했으며, 전체 치료군에서 경험한 가장 일반적인 SAE는 신경계 장애 SOC였음. 2명 이상의 대상자가 경험한 유일한 SAE는 발작(세노바메이트)

트를 투여 받은 대상자 4명 [0.9%]) 및 뇌전증 지속증(위약을 투여받은 대상자 3명 [1.4%])이었음

⑥ 투여중단을 초래한 이상사례

- AE로 인해 IMP 중단한 경우는 위약을 투여받은 경우(4.2%)보다 세노바메이트를 투여받은 경우(13.1%) 더 높게 관찰됨. 세노바메이트를 투여받은 1명 이상의 시험대상자에서 발생한 연구 약물 중단을 초래한 AE는 운동실조, 어지러움, 졸림, 현훈, 안진 및 복시였으며, 위약을 투여받은 1명 이상의 시험대상자에서 발생한 연구 약물 중단으로 이어지는 AE는 없었음

⑦ 증량 속도별 이상사례

- 1주 및 2주의 용량 조절 속도가 AE 발생률에 미치는 영향을 조사하였을 때, 중증 AE, SAE 및 약물중단을 초래한 AE의 발생률은 1주의 용량 조절 속도에서 높게 관찰됨

⑧ 특별관심 이상사례

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS)
 - 전체적으로 세노바메이트에 노출된 2,477명의 시험대상자에게서 확인된 DRESS 사례 3건 확인
 - 2/3상 전체 풀과 1상 풀에서 DRESS에 대한 수정된 RegiSCAR 기준을 충족하는 대상을 재검토하였으나, DRESS로 추가 확인된 사례는 없었음
- 피부 및 피하 조직 장애로 인한 특정 이상사례 SOC
 - DB Pool에서는 세노바메이트를 투여받은 시험대상자 17명(3.8%)과 위약을 투여받은 시험대상자 6명(2.8%)이 피부 및 피하 조직 장애를 경험함
 - 투여 중단으로 이어진 피부 및 피하 조직 장애 SOC는 세노바메이트를 투여받은 시험대상자의 1.6%, 위약을 투여받은 시험대상자의 1.4%였으며,
 - SAE는 세노바메이트를 투여 받은 시험대상자의 0.2%, 위약을 투여 받은 시험대상자의 0명이었음
- 신경학적 이상사례
 - 세노바메이트는 어지러움증 및 보행 및 협응 장애(어지러움증, 현훈, 균형 장애, 운동실조, 안진, 보행 장애 및 협응 이상)와 관련된 용량 의존적 이상사례가 보고됨(위약: 18.5%, 100mg/일: 21.3%, 200mg/일: 30.5%, 400mg/일: 52.3%)
 - 세노바메이트는 졸음 및 피로 관련 이상사례(피로, 무력증, 권태감, 수면과다, 진정 및 무기력)을 용량 의존적으로 증가(위약: 17.6%, 100mg/일: 30.6%, 200mg/일: 35.9%, 400mg/일: 56.8%)
 - 세노바메이트는 인지 기능 장애 관련 사건(예: 기억 장애, 주의력 장애, 기억 상실, 혼돈 상태, 실어증, 언어 장애, 사고 속도 저하, 방향 감각 상실 및 정신 운동 지체)과 관련된 이상사례를 유발(위약: 1.9%, 100mg/일: 6.5%, 200mg/일: 5.8%, 400mg/일: 8.1%)
 - 세노바메이트는 복시, 시야 흐림, 시력 장애 등 시력 변화와 관련된 용량 의존적 이상사례를 유발(위약: 2.3%, 100mg/일: 7.4%, 200mg/일: 6.7%, 400mg/일: 15.3%)

• 자살 행동 및 생각

- 임상 개발 프로그램에서 세노바메이트 치료는 자살 생각, 강도 또는 행동의 증가에 영향이 없는 것으로 확인됨

⑨ MedDRA 기관계 대분류별 이상사례 분석

- DB 풀의 모든 세노바메이트 그룹에서 가장 흔한 SOC($\geq 15\%$)는 신경계 장애, 전신 장애 및 투여 부위 상태, 위장 장애, 감염 및 감염병이었음
- 세노바메이트 치료 대상자 중 신경계 장애(졸림, 어지러움), 전신 장애 및 투여 부위 상태(피로, 보행장애), 위장장애(구역, 변비), 정신 장애(기억 장애, 불안), 눈 장애(복시, 흐릿한 시야), 귀 및 미로 장애(현훈) SOC에서 용량이 증가함에 따라 AE 발생률이 더 높은 것으로 관찰됨

(5) 임상실험실 평가

① 혈액학

- 혈액학 매개변수(헤모글로빈, 백혈구, 림프구, 호중구, 혈소판)는 일반적으로 기준선에서 치료군 전체에 걸쳐 유사하였으며, 적정 종료 및 DB 기간 종료 시 모든 치료 그룹에서 관찰된 기준선으로부터 임상적으로 의미 있는 중앙값 또는 평균 변화는 없었음.

② 임상화학

- 임상 화학 매개변수는 일반적으로 기준선에서 치료군 전체에 걸쳐 유사하였음. 모든 치료 그룹에서 기준선과 비교하여 눈에 띄는 변화가 관찰되지 않음. 기준선과 비교하여, 400mg 세노바메이트 그룹에서는 ALT 및 빌리루빈이 상승한 대상자의 비율이 약간 더 높았고, 200mg 및 400mg 세노바메이트와 위약군에서 AST가 상승하였음. 200mg 세노바메이트 그룹에서 혈당 상승; 세노바메이트 그룹에서는 ALP, 혈액요소질소(BUN) 및 칼륨이 증가하였음. 적정 종료 및 DB 기간 종료 시 100mg 세노바메이트 그룹에서 나트륨이 증가하였음.
- DB Pool에서, 세노바메이트를 투여받은 시험대상자 8명(1.8%)과 위약을 투여받은 시험대상자 2명(0.9%)이 간 기능과 관련된 AE를 경험하였고, 세노바메이트 400mg 투여군에서 약간 더 높게 관찰하였으나, Hy의 범칙은 총 빌리루빈 >2 x ULN과 동시에 AST 및/또는 ALT >3 x ULN 및 ALP <2 x ULN을 갖는 대상으로 정의하였으며, DB 풀, 2/3상 전체 풀, 1상 풀에서 Hy의 범칙 케이스가 발견되지 않음

(6) 활력징후, 신체검사, 심전도, 우울증 평가

① 혈압 및 심박수

- 적정 기간 종료 및 DB 기간 종료 시 모든 치료 그룹에 걸쳐 활력 징후 매개변수의 기준선에서 임상적으로 의미 있는 변화는 없었으며, 기립 및 앙와위 수축기 혈압과 이완기 혈압의 중앙값 변화는 모든 치료군에서 일반적으로 작았음. (<2mmHg)

② 심전도 평가

- DB 풀에서는 기준선 대비 ECG 매개변수의 중앙값 변화가 작았으며 일반적으로 치료군 간에 유사하였음. QTcF에서 심박수의 기준선 대비 가장 큰 중앙값 변화는 세노바메이트 200mg 및 400mg 투여군에서 각각 -3.0초 및 -3.5초였음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (※민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

- 최신의 정보가 포함된 시판 후 경험에 대한 보고서인 PSUR(PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT), DSUR(DEVELOPMENT~), PADER(PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT) 제출
- FDA에 제출된 'PADER_CENOBAMATE_통합본_21NOV2019-20NOV2024'을 제출하였으며, DRESS는 보고되지 않았으며, liver injury 경향도 없었음. XCOPRI approved product labelling (2025년 8월 18일 기준)에서 수정이 필요한 사항은 없음
- EMA에 제출된 'PSUR_CENOBAMATE_통합본_26MAR2021-26SEP2024'을 제출하였으며, '21년 6월 유럽 시판 이후 [REDACTED] 이 판매되었으며, 새로운 안전성 시그널은 확인되지 않았고, 세노바메이트의 benefit-risk balance는 변하지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- YKP3089C013에서 세노바메이트 200mg/day 용량은 베이스라인 대비 이중눈가림 투여 기간 동안 발작 빈도의 변화율과 발작 빈도의 50% 이상 감소율에서 위약 대비 우월성을 보임
- YKP3089C017에서 세노바메이트의 세 가지 용량(100mg/day, 200mg/day, 400mg/day) 모두 발작 빈도 감소 및 반응률에서 위약 대비 우월성을 보였으며, 200mg/day 용량은 100mg/day 용량군 및 위약군 대비 개선 효과를 보였고, 400mg/day 용량은 200mg/day 용량군 대비 더 큰 개선 효과가 관찰됨
- YKP3089C017의 이중눈가림 기간과 OLE 기간 동안 세노바메이트를 투여받은 환자에서 유효성이 지속되는 것을 확인했음

		100mg	200mg	400mg	Placebo
017임상	DB(18주)	35.5%/108명	55.0%/109명	55.0%/111명	24.0%/106명
	OLE(중앙값 63.8개월)	61.56%/355명			

- 아시아 3상 임상시험인 YKP3089C035에서 세노바메이트의 세 가지 용량(100mg/day, 200mg/day, 400mg/day)

		100mg	200mg	400mg	Placebo
035임상 (적정 18주+유지 6주)	전체(24주)	38.81%/127명	58.27%/129명	61.98%/128명	16.87%/130명
	DB 중 12주	42.63%/118명	77.12%/117명	89.16%/121명	20.05%/122명
	유지(6주)	42.56%/113명	78.29%/113명	100.00%/103명	25.86%/117명

모두 발작 빈도 감소 및 반응률에서 위약 대비 우월성을 보였으며, 200mg/day 용량은 100mg/day 용량군 및 위약군 대비 개선 효과를 보였고, 400mg/day 용량은 200mg/day 용량군 대비 더 큰 개선 효과가 관찰됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 부분 발작 치료를 위한 부가 요법으로 투여 시 세노바메이트와 병용 뇌전증치료제(AED)의 안전성과 약동학 평가를 위한 대규모 공개시험(n=1,339)을 포함하여,
 - 총 2,479명의 시험대상자(부분 발작이 있는 1,944명, 건강한 시험대상자 535명)가 임상 개발 프로그램에서 최소 1회 용량의 세노바메이트에 노출되었음
 - 데이터 마감일(2018년 4월 23일) 기준, 부분 발병 발작 환자 1,575명이 세노바메이트에 6개월 이상 노출되었고, 부분 발작 환자 710명이 12개월 이상 세노바메이트에 노출되었음
- 두 건의 핵심 임상시험 DB 기간 동안, 어지러움, 협조운동장애, 졸음 및 피로, 인지 기능 장애 및 시각 변화를 포함한 일반적인 신경학적 AE의 발생은 위약군보다 세노바메이트군에서 더 흔했으며 용량 비례적으로 증가 경향을 보임
 - OLE 단계에서 세노바메이트에 장기간 노출되는 동안 AE 패턴은 세노바메이트에 단기 노출되는 동안 보고된 AE 패턴과 유사하였음
- 세노바메이트 치료를 받은 부분 발작이 있는 모든 시험대상자 중에서 2주에 걸쳐 용량 적정을 한 시험대상자들은 1주에 걸쳐 용량 적정을 한 시험대상자에 비해 중대하거나 중증, 또는 투여중단으로 이어진 AE가 더 적은 것으로 확인되었음
- 세노바메이트 개발 중 특별 관심 대상 AE인 DRESS 증후군이 확인되었으나, 공개 안전성 연구(YKP3089C021, n=1,339)에서 더 낮은 초기 용량인 12.5mg/day를 2주 간 용량 적정하는 용법에서는 DRESS 사례가 확인되지 않음
- 전반적으로, 세노바메이트의 안전성 프로파일은 일반적으로 분석된 하위그룹 간에 유사했으며 전체 부분 발작 집단의 안전성 프로파일과 일관되었으며, 12.5mg/일로 시작하여 2주 기간동안 용량적정할 때 부분발작 치료의 보조 요법으로 안전하고 최대 400mg/일까지 내약성이 좋은 것으로 확인되었음

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 기존 항뇌전증약 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 성인 부분발작 치료의 부가요법으로서 세노바메이트의 유효성 및 내약성 프로파일은 임상적 유의성이 있을 것으로 판단됨

결정 요인	증거 및 불확실성	결론 및 이유
현재 치료 옵션	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라의 뇌전증 환자 수는 30~40만 명으로 추산됩니다 (Korean Epilepsy Society, 2020). • 부분발작은 성인과 어린이 모두에게 가장 일반적인 유형이며, 뇌전증 환자의 약 30%, 특히 부분발작을 동반한 경우는 난치성입니다(Chen et al., 2018; Kwan and Brodie, 2000). • 제1세대 AED는 다양한 중대한 부작용(SAE)을 일으키는데도 불구하고 부분 발작 치료에 여전히 흔히 사용되고 있습니다. 새로운 AED들이 승인되었고, 이들은 내약성이 개선된 것으로 보였으나, 많은 환자들은 현재 사용 가능한 약이 	<ul style="list-style-type: none"> • 여러 AED를 사용할 수 있음에도 불구하고 난치성 부분발작은 심각한 장애 및 사망과 관련되는 생명을 위협하는 질병으로 남아 있습니다. • 발작 완전 소실을 실현할 수 있는 새로운 AED에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 높습니다.

결정 요인	증거 및 불확실성	결론 및 이유
	<p>발작을 제대로 제어하지 못하거나 견디기 어려운 부작용을 일으키기 때문에 기존 치료법을 받는 동안 삶의 질이 계속 떨어지고 있습니다. 내약성을 개선하기 위한 기본적인 접근법은 저용량으로 AED를 시작하고 유효성과 내약성의 균형에 도달할 때까지 더 높은 용량으로 증량하는 것입니다(Karceski et al., 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 현재 사용 가능한 AED에 대한 여러 무작위 위약 대조 연구에 대한 메타 분석에서 난치성 부분발작이 있는 성인과 어린이 전체 샘플에서 무발작 달성에 대해 AED가 위약보다 우위에 있다는 전체적인 가중합산 위험 차이는 불과 6%였습니다(Beyenburg et al., 2010). 	
유익성	<ul style="list-style-type: none"> • 두 건의 핵심 임상시험에서 부분발작이 있는 성인 환자에게 세노바메이트 투여는 통계적, 임상적으로 부분발작 빈도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났습니다. • 두 건의 핵심 임상시험 모두에서 위약대비 무발작(발작빈도 기저치에서 100% 감소) 비율이 최대 20%에 달했습니다. • 연구 전반에 걸친 유효성 데이터는 용량 및 노출 반응성을 입증합니다. 이 환자군을 적절하게 치료하기 위해서는 100 mg/day ~ 400 mg/day 유지 용량 범위가 권장됩니다. • OLE에서 효능 지속성이 관찰되었으며, 대상자 60%는 최대 6년 기간 동안 치료를 유지하였습니다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 세노바메이트는 POS 빈도를 줄이고 발작 무발작률을 높이는 데 효과적입니다.
위해성	<ul style="list-style-type: none"> • 임상 개발 프로그램에서 총 2,479명의 시험대상자(부분발작이 있는 1,944명과 건강한 535명)가 세노바메이트를 최소 1회 이상 투여 받았습니다. 데이터 차단일(2018년 4월 23일) 기준으로 부분발작을 일으킨 1,575명 시험대상자가 6개월 이상, 부분발작을 일으킨 710명 시험대상자가 12개월 이상 동안 세노바메이트에 노출되었습니다. • 가장 흔한 부작용은 CNS와 관련이 있고 여러 AED를 복용하는 저항성 뇌전증 집단과 일치하였습니다. • 세노바메이트에 대한 장기 노출 시의 AE 패턴은 세노바메이트에 대한 단기 노출 시에 보고된 AE 패턴과 유사합니다. 세노바메이트 치료를 받은 부분발작을 가진 전체 시험대상자 중 매주 증량하는 시험대상자에 비해 2주마다 증량하는 시험대상자는 SAE나 중증 AE 및 시험약 중단으로 이어지는 AE가 적었습니다. • 세노바메이트에 노출된 최초 950명 시험대상자 중 3건(건강한 시험대상자 2건, 뇌전증 시험대상자 1건)의 DRESS가 확인되었습니다. DRESS 위험을 완화하기 위해 세노바메이트 12.5 mg/day로 시작하여 2주마다 증량하는 대규모 오픈라벨 연구 YKP3089C021이 수행되었습니다. 이 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • DRESS는 세노바메이트에서 관찰되는 중요한 안전성 신호이지만 권장되는 초기 용량 및 증량 일정으로 발생률이 최소화됩니다.

결정 요인	증거 및 불확실성	결론 및 이유
	에서는 6개월 이상 복용한 1,110명을 포함하여 적어도 1회 이상 세노바메이트 투여에 노출된 1,339명 시험대상자에서 DRESS 사례가 확인되지 않았습니다.	
위해성 관리	<ul style="list-style-type: none"> 세노바메이트 12.5 mg/day로 시작하여 2주마다 증량할 때 낮은 DRESS 비율로 연결되었습니다. YKP3089C021에서 이 증량속도에 노출된 1339명 시험대상자에서 DRESS가 발생하지 않았고, DRESS 발생비율에 대한 95% 신뢰 구간 상한은 0.003 미만으로 제한됩니다. 	<ul style="list-style-type: none"> 세노바메이트와 관련된 위험은 라벨링 및 일상적인 약물 안전성 모니터링 활동을 통해 적절하게 관리될 수 있습니다.
유익성-위해성 결론		
세노바메이트는 두 건의 핵심 임상시험에서 통계적, 임상적으로 부분발작 빈도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났습니다. 세노바메이트는 12.5mg/일로 시작하여 2주 기간동안 용량적정할 때 부분발작 치료의 보조 요법으로 안전하고 최대 400mg/일까지 내약성이 좋습니다. 임상 개발 프로그램에서 보고된 이상사례는 세노바메이트가 내약성이 우수하고 안전하다는 관점을 뒷받침합니다.		

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국인이 포함된 다국가 임상자료에서 한국인과 비한국인간의 민족적 특성 비교분석

구분	임상시험 번호	전체 시험대상자	한국 시험대상자	참여 비율
핵심시험 (안전성·유효성 비교)	YKP3089C013	222명	41명	18.5%
	YKP3089C017	437명	31명	7.1%
안전성 비교	YKP3089C021	1,345명	48명	3.6%
추가자료 (안전성·유효성 비교)	YKP3089C035	519명	157명	30.3%

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> 건강인을 대상으로 한 세노바메이트의 5~750mg까지 단회투여 시 약동학적 특성은 비선형적으로 증가함. 50~500 mg/day 반복투여 시 노출(AUC)은 용량-비례성을 초과하여 증가하며, 최대혈장농도(Cmax)는 용량-비례적으로 증가함.
Pharmacodynamic	Flat (유효성)	Steep (안전성)	<ul style="list-style-type: none"> 2건의 핵심 임상시험의 발작 횟수 감소에 대한 치료 효과는 혈중농도와 상관관계를 보이며, 100~400 mg/day 범위에서 약력학 효과가 완만하게 나타남. 일부 안전성 지표(오심, 구토, 혈압 상승)는 혈중 농도와 관련성이 있는 것으로 확인됨
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 핵심 임상시험에서 100~400 mg/day 용량범위에서 용량 의존적 유효성이 나타남.
Metabolism	Minimal Multiple	Extensive Single pathway	<ul style="list-style-type: none"> 경구투여 후 주로 대사에 의해 제거되고 대부분 신장으로 배설됨(87.8%). 신장 청소율은 전체 청소율의 88 %

	Less	More likely	Comments
	pathways	Genetic polymorphism	입. • UGT2B7을 통해 주로 대사되고, UGT2B4를 통한 낮은 정도 대사와 CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6를 통한 산화에 의해 광범위하게 대사됨.
Bioavailability	High	Low	• 마우스, 랫드, 원숭이에서 중간에서 높은 생체이용률이 확인됨(마우스 59.6%, 랫드 119.4%, 비글 10.8%, 원숭이 수컷 110%, 암컷 83.9%) • 50mg정제, 100mg정제, 200mg정제 제형에 대한 생물학적 동등성이 확인됨.
Protein binding	Low	High	• 혈장 단백질 결합은 60%로 중간 정도이며, 분포용적은 40~50L임.
Drug interaction	Little	High	• 식이영향은 없음 • 에탄올과의 상호작용은 없음. • 경구피임제: 에티닐에스트라디올 농도에는 영향을 주지 않았으나, 노르에틴드론 노출 증가(+37%) • CYP2B6 Substrates, CYP3A Substrates: 약물의 농도를 낮추므로, 용량 증량이 필요할 수 있음(부프로피온 - 39%, 미다졸람 - 72%) • CYP2C19 Substrates: 약물의 농도를 높이므로, 용량 감량이 필요할 수 있음(오메프라졸 +107%)
Mode of action	Non-systemic	Systemic	• 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	Little potential	High	• 전문의약품으로 의사의 감독 하에 사용해야 함
Multiple co-medication	Little	High	다른 뇌전증 치료제과 병용투여 가능성 매우 높음. • Divalproex의 경우, 용량 조절이 필요하지 않음. • Carbamazepine(-23%)의 약물 농도를 낮추므로, 용량 증량이 필요할 수 있음. • Phenytoin(+84%), Phenobarbital(+37%)의 약물 농도를 높이므로, 용량 감량이 필요할 수 있음.

6.6.3. 가교자료평가

1) 인구학적 정보 및 베이스라인

- 013 임상의 약 50%는 백인, 약 43%는 아시아인이며, 한국인은 약 18% 참여하였으며, 한국인에서 3개 이상 병용 AED를 투여한 환자비율이 다소 높았으며, 한국인 시험약 투여군에서 베이스라인 시점의 평균 발작 빈도(28일간 평균 발작 발생률)가 다소 높았음
- 017 임상의 80% 이상이 백인이었으며, 한국인은 약 7% 참여하였으며, 한국인에서 다소 남성 참여율이 높았으며, 비-한국인 100mg 투여군에서 베이스라인 시점의 평균 발작 빈도가 다소 높았음
- 035 임상에서 한국인이 약 30% 참여하였으며, 한국인에서 남녀 비율은 유사했으며, 약 80%에서 baseline AEDs 개수가 2개를 초과하였으며, 400mg 투여군에서 baseline 발작 빈도가 다소 높았음

3) 유효성 결과 요약

(1) 1차 평가변수 : 이중 눈가림 기간 동안 28일당 발작빈도에 대한 baseline 대비 백분을 변화

- 013 임상에서 한국인 200mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 높음. 시험군 결과만 비교했을 때, 한국인에서의 효과가 다소 작게 관찰되었으나, 위약간의 차이로 비교할 때, 한국인과 전체 및 비-한국인에서 관찰된 효과는 유사함
- 017 임상에서 한국인 100mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 낮고, 비-한국인 200mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 높음. 위약간의 차이로 비교할 때, 한국인 100mg에서 효과가 관찰되지 않았으나, 한국인 200mg과 400mg에서는 좀 더 큰 효과가 관찰됨
- 035 임상에서 한국인 위약군에서 다소 높은 개선이 관찰됨에 따라 위약 대비 각 투여군에서의 개선효과는 한국인 보다 비-한국인에서 높게 관찰되었으나, 한국인 투여군에서 용량이 증가할수록 개선효과가 커짐을 확인할 수 있음

(2) 2차 평가변수

① 이중 눈가림 기간의 유지단계 동안 28일당 발작빈도에 대한 baseline 대비 백분을 변화

- 013 임상에서 한국인 200mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 높음. 시험군 결과만 비교했을 때, 한국인에서의 효과가 다소 작게 관찰되었으나, 위약간의 차이로 비교할 때, 한국인은 전체 및 비-한국인 보다 다소 작은 효과가 관찰됨
- 017 임상에서 한국인 100mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 낮고, 비-한국인 200mg 투여군의 베이스라인 발작빈도가 다소 높음. 위약간의 차이로 비교할 때, 한국인 100mg에서 효과가 관찰되지 않았으나, 한국인 200mg과 400mg에서는 좀 더 큰 효과가 관찰됨
- 035 임상에서 한국인 위약군에서 다소 높은 개선이 관찰됨에 따라 위약 대비 각 투여군에서의 개선효과는 한국인 보다 비-한국인에서 높게 관찰되었으나, 한국인 투여군에서 용량이 증가할수록 개선효과가 커짐을 확인할 수 있음

② 이중 눈가림 기간동안 발작빈도에서 baseline 대비 50%, 75%, 90% 이상 및 100% 감소를보인 시험대상자의 비율

- 013 임상에서 한국인은 비-한국인 보다 다소 작은 효과가 관찰됨
- 017 임상에서는 한국인에서 100mg 투여군은 다소 낮은 효과가 관찰되었으며, 200mg과 400mg 투여군에서는 다소 높은 효과가 관찰됨
- 035 임상에서는 한국인에서 다소 낮은 효과가 관찰되었으나, 한국인에서 다소 높은 위약 효과가 관찰된 사유인 것으로 판단되며, 한국인 투여군에서 용량이 증가할수록 개선효과가 커짐을 확인할 수 있음

③ 이중 눈가림 기간의 유지단계 동안 발작빈도에서 baseline 대비 50%, 75%, 90% 이상 및 100% 감소를보인 시험대상자의 비율

- 013 임상에서 한국인은 비-한국인 보다 다소 작은 효과가 관찰됨
- 017 임상에서는 한국인에서 100mg 투여군은 다소 낮은 효과가 관찰되었으며, 200mg과 400mg 투여군에서는 다소 높은 효과가 관찰됨
- 035 임상에서는 한국인과 비한국인은 유사한 개선 효과가 관찰되었으며, 한국인 투여군에서 용량이 증가할수록 개선효과가 커짐을 확인할 수 있음

4) 안전성 결과 요약

(1) 안전성 통합 분석군

- 안전성 통합 분석에서는 YKP3089를 투여한 28건 임상시험에서 4건의 임상결과(013, 017, 021, 035)가 포함되었음.

분석군		포함된 임상시험
2/3상 전체 pool	2상 및 3상 임상에서 세노바메이트에 노출된 모든 시험대상자	YKP3089C013 YKP3089C017 YKP3089C021

		YKP3089C035-DB
DB pool	이중 눈가림 pool : 세노바메이트 또는 위약에 노출된 시험대상자	YKP3089C013-DB YKP3089C017-DB YKP3089C035-DB
LT OLE pool	장기 오픈 라벨 연장 : DB 완료하고 OLE 참여한 시험대상자	YKP3089C013-OLE YKP3089C017-OLE

(2) 이상사례 분석

① 이상반응 요약

• 2/3상 전체 pool

- 2/3상 전체 pool에는 2,332명 중 234명(약 10%)의 한국인이 포함되어 있었으며, 013 임상에 41명, 017 임상에 31명, 021 임상에 48명, 035 임상에 118명(위약군 제외)으로 세노바메이트 임상에 참여한 한국인(238명)의 대부분이 2/3상 전체 pool에 포함되었음
- 035 임상을 포함하면서 한국인 예수가 증가함에 따라 안전성 경향은 모시험과 유사한 경향을 보였으며, SAE, 약물 관련 SAE, 투여중단을 초래한 ADR은 모시험보다 낮게 보고됨

• DB pool

- DB pool에서 세노바메이트를 투여한 828명 중 163명(약 19.7%)의 한국인이 포함되어 있었으며, 위약을 투여한 346명 중 65명(약 18.8%)의 한국인이 포함되어 있음
- DB pool에 035 임상을 포함하면서 한국인 예수가 증가함에 따라 전체 결과와의 비교가 가능해졌으며, 전체 결과와 한국인의 안전성 경향을 비교 분석하였을 때, 두 집단간 안전성 경향은 유사함
- 모시험과 동일하게 한국인에서도 용량 비례적으로 이상사례 발생이 증가하는 경향이 관찰되었으며, 400mg 투여군에서는 다소 높은 TEAE가 관찰됨

• LT OLE pool

- LT OLE pool에서 한국인은 모시험 대비 낮은 AE가 보고됨

② 흔하게 보고된 이상반응

• 2/3상 전체 pool

- 한국인에서 '어지러움'이 다소 높게 관찰됨. 그 외에 한국인에서 높게 보고된 TEAE는 '졸림, 운동실조, 불면'으로 확인됨

• DB pool

- 전체 시험결과와 유사하게 용량 비례적으로 '어지러움, 졸림, 운동실조, 복시' 발생률이 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 한국인의 400mg 투여군에서는 '어지러움, 졸림, 두통, 운동실조' 발생률이 다소 높게 관찰됨.
- ADR 비교 결과에서도, 한국인의 400mg 투여군에서는 '어지러움, 졸림, 두통, 운동실조' 발생률이 다소 높게 관찰됨

• LT OLE pool

- LT OLE pool은 2/3상 전체 pool과 유사한 경향 관찰됨. 한국인에서 어지러움과 졸림이 다소 높게 관찰되었으며, 진전과 불면증에 다소 높게 관찰되었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 확인됨

③ 중증도

• 2/3상 전체 pool

- 035 임상을 포함하여 분석하였을 때, 한국인에서 어지러움, 졸림, 불면증, 복시는 중증도 TEAE가 높게 관찰됨.

• DB pool

- 400mg 투여군에서 '어지러움, 졸림'은 전체 집단과 비교 시 약 1.5배 이내 증가로 증가 경향이 크지 않으나, 운동실조는 한국인 5명(10.87%)에서 중증도 AE를 보고하였고 전체 결과에 비해 다소 높은 수치이나, 시험 예수가 적은 점을 고려해야 함

④ 사망

• 2/3상 전체 pool

- 2,332명 중 16명의 사망이 보고되었으며, 이 중 한국인은 1명이었음.

⑤ 중대한 이상사례

• 2/3상 전체 pool

- 임상시험 기간 동안 YKP3089를 적어도 한 번 이상 투여한 시험대상자의 중대한 이상사례 발생률은 전체 17.58%(410/2,332명, 657건), 비한국인 18.02%(378/2,098명, 608건), 한국인 13.68%(32/234명, 49건), 아시아인 9.54%(54/566명, 83건)이었다.
- 한국인에서 2건 이상 보고된 중대한 이상사례는 Seizure와 Skin laceration이었다.
- 중대한 약물이상반응 발생률은 전체 3.90%(91/2,332명, 118건), 비한국인 4.19%(88/2,098명, 114건), 한국인 1.28%(3/234명, 4건), 아시아인 1.77%(10/566명, 12건)이었다.
- 한국인에서 중대한 ADR은 3명(4건)으로 비한국인 집단보다 낮게 보고되었으며, 보고된 4건의 중대한 ADR은 ‘공격성, 안진, 현훈, 발진’이었고, 4건 모두 약물을 중단한 이후에 회복함을 확인함

⑥ 기타 안전성 평가변수

• 한국인 대상자에서 높게 보고된 이상사례(어지러움, 졸림, 운동실조)

다국가 임상시험 자료 통합 (YKP3089C013, YKP3089C017, YKP3089C035)

- DB pool에서 한국인에서의 용량 별 이상사례 발현 패턴을 확인하였을 때, ‘어지러움, 졸림, 운동실조, 복시’ 발생률이 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 한국인의 400mg 투여군에서는 ‘어지러움, 졸림, 두통, 운동실조’ 발생률이 다소 높게 관찰됨
- 또한 중증도를 비교하였을 때, 한국인에서 어지러움, 졸림, 운동실조는 중등도 TEAE가 높게 관찰됨을 확인할 수 있음
- 다만, 임상시험용 의약품 중단을 초래한 이상사례(어지러움, 졸림, 운동실조)를 분석하였을 때, 동 이상사례에서 전체 분석군과 한국인 분석군에서 크게 차이나지 않은 것을 확인할 수 있으며,
- 중대한 이상사례 발생률을 비교하였을 때, 한국인에서는 ‘어지러움, 졸림, 운동실조’ 관련 중대한 이상사례는 보고되지 않음을 확인함

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

• 한국인에서의 유효성 (※민원인의 요청에 의해 일부 비공개되었습니다.)

- 013 임상은 017 임상보다는 한국인 참여자 비율이 높았음. 200mg 투여군은 21명(19.8%), 위약군은 19명(18.6%)이 참여하였으며, 1차 평가변수인 ‘DB기간 동안 베이스라인 발작빈도 변화율’에서 위약 대비 유사한 개선효과(한국인; -31.4, 비-한국인; -34.29)가 관찰됨
- 017 임상은 군 당 8명(약 7.4%)의 한국인이 참여한 관계로 동 결과에서 명확한 패턴을 확인하는 것은 어려울 것으로 사료되나, [REDACTED], 200mg 투여군에서는 013임상과 반대로 한국인에서 더 높은 개선효과가 관찰되었음
- 035 임상은 군 당 38명 또는 39명(약 30%)의 한국인이 참여하였으며, 한국인 위약군에서 다소 높은 개선이 관찰됨에 따라 위약 대비 각 투여군에서의 개선효과는 한국인 보다 비-한국인에서 높게 관찰되었으나, 한국인 투여군에서 용량이 증가할수록 개선효과가 커짐을 확인할 수 있음
- 2건의 핵심 임상시험(013, 017)과 아시아 3상 임상시험(035) 결과를 종합적으로 검토하였을 때, 신청품목은 한국인에서 개선된 효과가 있는 것으로 판단되며, 한국인에서의 용량-유효성 상관관계가 있는 것으로 판단됨

• 한국인에서의 안전성

- ‘2.7.4 안전성의 요약’의 안전성 분석 집단과 가교자료 설명서의 안전성 분석 집단이 상이하므로, 가교자료 설명서의 안전성 분석 집단에 대한 상세 자료 제출 받음
- 035 임상을 포함한 안전성 분석 집단을 비교하였을 때, 대부분 전체 분석군과 한국인 분석군은 유사한 경향을 보임. 다만, 베이스라인 시점에 3가지 이상(>2)의 항뇌전증약물이 투여된 대상자 수와 백분율은 한국인에서 3가지 이상의

항뇌전증약물이 투여된 비율이 높음을 확인할 수 있으며, 아시아인에서도 다소 높음을 확인할 수 있음(전체 2/3상 pool; 전체 1,094명(46.91%), 비한국인 925명(44.09%), 한국인 169명(72.22%), 아시아인 342명(60.42%))

* 베이스라인 시점 항뇌전증 약물 개수는 유효성 하위분석 결과에서 영향이 없는 것으로 확인됨

- DB pool에 035 임상을 포함하면서 한국인 예수가 증가함에 따라 전체 결과와의 비교가 가능해졌으며(세노바메이트를 투여한 828명 중 163명(약 19.7%)의 한국인이 포함되어 있었으며, 위약을 투여한 346명 중 65명(약 18.8%)의 한국인이 포함), 전체 결과와 한국인의 안전성 경향을 비교 분석하였을 때, 두 집단간 안전성 경향은 유사하며, 모시험과 동일하게 한국인에서도 용량 비례적으로 이상사례 발생이 증가하는 경향이 관찰되었으며, 400mg 투여군에서는 다소 높은 TEAE가 관찰됨
- 또한 흔하게 보고된 TEAE 및 ADR을 비교하였을 때, 전체 시험결과와 유사하게 용량 비례적으로 '어지러움, 졸림, 운동실조, 복식' 발생률이 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 한국인의 400mg 투여군에서는 '어지러움, 졸림, 두통, 운동실조' 발생률이 다소 높게 관찰됨
- 이에 약물 중증도를 분석하였을 때, 400mg 투여군에서 '어지러움, 졸림'은 전체 집단과 비교 시 약 1.5배 이내 증가로 증가 경향이 크지 않으나, 운동실조는 한국인 10.87%(5명)에서 중등도 AE를 보고하였고 전체 결과에 비해 다소 높은 수치 이나, 시험 예수가 적은 점을 고려할 때 안전성 우려는 높지 않은 것으로 사료됨
- 추가적으로, 한국인에서의 성별 영향 분석을 위해 약물 중단을 초래한 이상사례를 분석하였을 때, 성별 영향은 없는 것으로 확인됨
- 또한 한국인에서 높게 보고된 '어지러움, 졸림, 운동실조' 추가 분석하였을 때, 동 이상사례에서 TEAE, ADR이 다소 높게 보고되었으며, 중증도도 다소 높게 보고되었으나, 동 이상사례로 인한 약물 중단 비율은 전체 분석군과 유사하였으며, SAE는 보고되지 않았으므로, '어지러움, 졸림, 운동실조'로 인한 안전성 우려는 높지 않은 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2건의 핵심 임상시험(013, 017)과 아시아 3상 임상시험(035) 결과를 종합적으로 검토하였을 때, 세노바메이트의 세 가지 용량(100mg/day, 200mg/day, 400mg/day) 모두 발작 빈도 감소 및 반응률에서 용량 비례적으로 위약 대비 개선 효과를 입증하였으며, 한국인에서도 용량 비례적 개선 효과가 관찰됨
- 또한, 12.5mg/일로 시작하여 2주 기간동안 용량적정할 때 부분발작 치료의 보조 요법으로 안전하고 최대 400mg/일까지 내약성이 좋은 것으로 확인되었으며, 한국인에서 '어지러움, 졸림, 운동실조'가 다소 높게 관찰되었으나, 이로 인한 안전성 우려는 크지 않은 것으로 사료됨
- 추가적으로 허가된 항뇌전증약물과의 안전성 및 유효성 결과를 비교하였을 때, 신청품목은 허가된 항뇌전증약물과 안전성 프로파일은 유사한 반면에 더 큰 개선 효과(발작 빈도 감소)가 관찰되므로, 신청품목의 안전성 및 유효성은 긍정적인 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA): XCOPRI® (cenobamate tablets) SK Life Science, Inc. (2019.11.21.)
- 유럽(EMA) : Ontozry® (cenobamate) Angelini Pharma S.p.A (2021.03.26.)
- 캐나다 : XCOPRI® (cenobamate tablets) Knight Therapeutics Inc. (2023.06.12.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 브리비액트정(브리바라세탐)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	동아에스티(주)	허가일	-
제품명	엑스코프리정(세노바메이트)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (Ver 1.1, 2025.9.22.)
주성분 및 함량	<ul style="list-style-type: none"> · 이 약 1정(100mg) 중 세노바메이트 12.5mg · 이 약 1정(206mg) 중 세노바메이트 25mg · 이 약 1정(412mg) 중 세노바메이트 50mg · 이 약 1정(412mg) 중 세노바메이트 100mg · 이 약 1정(618mg) 중 세노바메이트 150mg · 이 약 1정(824mg) 중 세노바메이트 200mg 		
효능·효과	성인 뇌전증 환자에서 기존 항뇌전증약으로 적절하게 조절이 되지 않으며 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응 (DRESS) · 자살 경향성 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨부문서 · 환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 과민반응 · QT단축 · 생식/태아 독성 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> · 첨부문서 · 환자용사용설명서
3. 부족정보		
-	-	-