의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.11.05.</td><td>접수번호</td><td>20210217205, 20210182298</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품
5. 새로운 용법·용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로)(정제, 캡슐제 → 서방성 정제)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">알보젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">그랠리즈서방정300밀리그램(가바펜틴)
그랠리즈서방정600밀리그램(가바펜틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">가바펜틴(원료의약품 등록번호 : 20120725-142-I-66-04(A))</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(714.0밀리그램) 중 가바펜틴 300.0밀리그램
1정(1020.0밀리그램) 중 가바펜틴 600.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">말초 신경병증성 통증의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 동일 성분의 다른 약물과 교차 사용하지 않는다.
이 약은 1일 1회 저녁 식사와 함께 복용하며, 표 1에 따라 1800mg 용량까지 점진적으로 증량한다.
이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다.
이 약의 투여용량 감소, 투여 중단하거나 다른 약물로 대체하는 경우, 적어도 1주일 이상에 걸쳐 점진적으로 이루어져야 한다. (처방자의 판단에 따른다.)

성인: 이 약의 단계적 적정투여는 다음과 같이 한다.
표 1: 이 약 권장 적정 일정
<table>
<tr><td></td><td>1일</td><td>2일</td><td>3~6일</td><td>7~10일</td><td>11~14일</td><td>15일</td></tr>
<tr><td>일일
복용량</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td><td>900 mg</td><td>1200 mg</td><td>1500 mg</td><td>1800 mg</td></tr>
</table>

1. 신장애 환자
신기능이 안정적인 환자에서 크레아티닌 청소율은 Cockcroft & Gault 공식을 사용해 합리적으로 추정할 수 있다.

여성의 경우 크레아티닌청소율=(0.85)(140-나이)(체중)/[(72)(SCr)],
남성의 경우 CCr=(140-나이)(체중)/[(72)(SCr)]
여기서 나이는 만나이, 체중은 kg, SCr은 혈청 크레아티닌(mg/dL)이다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">신장애 환자에 대해 표 2에 따라 이 약의 용량을 조정해야 한다. 신장애 환자는 이 약 일일 용량 300 mg으로 시작해야 한다. 이 약은 표 1에 제시된 일정에 따라 적정해야 한다. 신장애 환자의 일일 용량은 내약성 및 임상 유익성에 기초하여 개별화되어야 한다.

표 2: 신기능에 근거한 복용량
<table><tr><td colspan="2">1일 1회 투여</td></tr><tr><td>크레아티닌 청소율(mL/min)</td><td>이 약 용량(저녁 식사와 함께 1일 1회 투여)</td></tr><tr><td>≥ 60</td><td>1800 mg</td></tr><tr><td>30~60</td><td>600 mg~1800 mg</td></tr><tr><td>< 30</td><td>이 약 투여 금지</td></tr><tr><td>혈액투석 환자</td><td>이 약 투여 금지</td></tr></table>
이 약의 복용을 잊은 경우, 생각난 즉시 식사와 함께 복용한다. 다음 복용 시간에 가까워진 경우, 누락한 용량은 건너뛰고, 정해진 시간에 다음 용량을 복용한다. 두 용량을 동시에 복용하지 않는다.</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김연수 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유)순환신경계약품과
(기시)첨단의약품품질심사과
(RMP)의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장
(기시) 김현지 주무관, 강진욱 연구관, 강나루 연구관, 이경신 연구관, 손경훈 과장
(RMP) 김보라 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>경인지방식품의약품안전청</td><td>GMP 담당자</td><td>강애란 주무관, 강상호 주무관, 조철호 주무관, 김준규 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과 : 대상포진 후 신경병증성 통증

○ 용법·용량

이 약은 동일 가바펜틴 성분의 다른 약물과 교차 사용하지 않는다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다.

1. 성인

이 약은 1일 1회 저녁 식사와 함께 복용한다. 공복에 복용하는 경우, 가바펜틴의 흡수가 크게 낮아질 수 있다. 성인 권장용량은 1일 1회 1800 mg이다. 표 1에 따라 2주간에 걸쳐 1800mg 용량까지 점진적으로 증량한다.

표 1: 이 약 권장 적정 일정

	1일	2일	3~6일	7~10일	11~14일	15일
일일 복용량	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg

이 약의 투여용량을 감소하거나, 투여를 중단하거나 다른 약물로 대체하는 경우에는, 처방자의 판단에 따라 적어도 1주일 이상에 걸쳐 점진적으로 감량이 이루어져야 한다. (처방자의 판단에 따른다.)

이 약의 복용을 잊은 경우, 생각난 즉시 식사와 함께 복용한다. 다음 복용 시간에 가까워진 경우, 누락한 용량은 건너뛰고, 정해진 시간에 다음 용량을 복용한다. 두 용량을 동시에 복용하지 않는다.

가바펜틴의 신경병증성 통증의 치료에서 5개월 이상의 투여기간에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

2. 신기능 장애 환자

신기능 장애 환자에 대해 표 2에 따라 이 약의 용량을 조정해야 한다. 신장애 환자는 이 약 일일 용량 300 mg으로 시작해야 한다. 이 약은 표 1에 제시된 일정에 따라 적정해야 한다. 신장애 환자의 일일 용량은 내약성 및 임상 유익성에 기초하여 개별화되어야 한다.

표 2: 신기능에 근거한 복용량

1일 1회 투여	
크레아티닌 청소율(mL/min)	1일 총 투여량(저녁 식사와 함께 1일 1회 투여)
≥ 60	1800 mg
30-60	600 mg-1800 mg
< 30	이 약 투여 금지
혈액투석 환자	이 약 투여 금지

신기능이 안정적인 환자에서 크레아티닌 청소율은 Cockcroft & Gault 공식을 사용하여 추정할 수 있다.

여성의 경우 크레아티닌청소율=(0.85)(140-나이)(체중)/[(72)(SCr)],

남성의 경우 CCr=(140-나이)(체중)/[(72)(SCr)]

여기서 나이는 만나이, 체중은 kg, SCr은 혈청 크레아티닌(mg/dL)이다.

3. 고령자

신기능이 저하된 고령자의 경우에는 용량 감소가 필요할 수도 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

이 약의 유효성분인 가바펜틴을 포함하여 항전간제를 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항전간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

2) 발암성

표준 비임상 생체내 발암성 연구에서 췌장세엽선암종이 수컷에게 매우 높게 발생했으나 랫드 암컷에서는 그렇지 않았다('5. 일반적 주의' 및 '14. 전문가를 위한 정보 3) 독성시험 정보' 참고). 이것에 대한 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다. 이 약과 동일한 성분의 가바펜틴의 판매전 임상시험에서는 인체에서 종양을 일으키는 잠재력을 평가하는 직접적인 방법이 없다. 2,085명을 비교한 임상시험에서는 10명에서 새로운 종양이 발생했고 (유방암 2, 뇌암 3, 폐암 2, 부신암 1, 비호드킨씨 임파종 1, 자궁내막암 1), 가바펜틴 투여를 중지한 후 2년동안 전에 있던 종양이 더욱 악화된 경우는 11명이었다. 가바펜틴으로 치료받지 않은 환자에서의 발생율을 알지 못한 상태에서 이런 발생율이 가바펜틴에 의한 것인지 아닌지를 말하기는 어렵다.

3) 가바펜틴 제제 투여 환자에서 출혈성 췌장염이 보고된 바 있다. 췌장염(지속적 상복부통, 구역, 재발성 구토)의 임상적 징후를 보이는 즉시 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

4) 이 약과 마약류(아편유사제)를 포함하는 중추신경계 억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 마약류를 포함하는 중추신경계 억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다.
이 약과 마약류를 포함하는 중추신경계 억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다 ('5. 일반적 주의' 및 '6. 상호작용' 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있거나 그 병력이 있는 환자
2) 급성췌장염 환자

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것
1) 신기능 장애 환자
2) 고령자(65세 이상)
3) 정신병의 병력이 있는 환자
4) 말초 신경병증성 통증에 5개월 이상 투여하는 경우
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 임신을 원하는 여성
4) 수유부

4. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율에 반영되지 않을 수도 있다.

대상포진 후 신경통과 관련된 신경병증성 통증이 있는 환자 총 359명을 대상으로 최대 일일 용량 1800 mg까지 이 약을 투여한 위약대조 임상시험을 실시하였다. 대상포진 후 신경통 환자 대상 임상시험에서 이 약 투여 환자 359명의 9.7% 및 위약 투여 환자 364명의 6.9%가 이상반응으로 인해 조기 중단하였다. 이 약 투여군에서 이상반응으로 인한 가장 흔한 중단 사유는 어지러움이었다. 임상시험에서 이상반응을 경험한 이 약 투여 환자 중, 이러한 이상반응 대부분이 '경증' 내지 '

중등도'였다.

표 3은 인과관계와 무관하게 대상포진 후 신경통과 관련된 신경병증성 통증이 있는 이 약 투여군의 1% 이상에서 발생하고 위약군의 발생률보다 큰 모든 이상반응을 제시한다.

표 3: 대상포진 후 신경통과 관련된 신경병증성 통증 대상 대조 임상시험에서의 투여 후 발생한 이상반응 발생률(전체 이 약 투여 환자의 1% 이상에서 발생하고 위약군보다 자주 발생한 사례)

기관계 - 대표용어	이 약 N = 359 %	위약 N = 364 %
귀 및 미로 장애		
현훈	1.4	0.5
각종 위장관 장애		
설사	3.3	2.7
입 건조	2.8	1.4
변비	1.4	0.3
소화불량	1.4	0.8
전신 장애		
말초 부종	3.9	0.3
통증	1.1	0.5
감염 및 기생충 감염		
비인두염	2.5	2.2
요로감염	1.7	0.5
임상 검사		
체중 증가	1.9	0.5
근골격 및 결합 조직 장애		
사지 통증	1.9	0.5
등허리 통증	1.7	1.1
각종 신경계 장애		
어지러움	10.9	2.2
졸림	4.5	2.7
두통	4.2	4.1
기면	1.1	0.3

상기 표 3의 보고된 이상반응 외에 이 약과의 관련성이 불명확한 다음과 같은 이상반응이 대상포진 후 신경통 치료를 위한 임상 개발 중 보고되었다. 이 약 투여 환자의 1% 이상에서 발생하고 발생률이 위약군의 발생률 이상인 사례는 혈압 증가, 혼돈 상태, 바이러스 위장염, 대상포진, 고혈압, 관절 종창, 기억 이상, 오심, 폐렴, 발열, 발진, 계절성 알레르기, 상기도 감염 등이었다.

2) 다른 가바펜틴 제형의 시판 후 조사 및 기타 사용

가바펜틴 임상시험 중 보고된 이상사례 외에 다음과 같은 이상사례가 가바펜틴의 다른 제형을 투여 받은 환자에서 보고되었다. 이러한 이상사례는 상기에 제시되지 않았으며, 데이터는 그 발생률의 추정을 뒷받침하거나 인과관계를 확립하기에 불충분하다. 이 목록은 혈관부종, 혈당 변동, 유방 비대, 수포성 유사천포창, 크레아티닌 키나아제 상승, 간기능 시험 증가, 다형성 홍반, 열, 저나트륨혈증, 황달, 운동장애, 스티븐스-존슨 증후군이다.

가바펜틴 속방제의 갑작스러운 중단 후 발생한 이상사례도 보고되었다. 가장 자주 보고된 사례는 불안, 불면, 오심, 통증 및 발한이었다.

아편유사제 또는 기타 중추신경계(CNS) 억제제와 함께 가바펜틴을 투여하거나 기저 호흡기 장애가 있는 상태에서 가바펜틴을 투여한 환자에서 생명에 위협적이거나 치명적인 호흡 억제의 시판 후 보고가 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 투여 빈도에 영향을 미치는 상이한 약동학 프로파일로 인해 동일성분의 다른 약물로 교차 복용할 수 없다. 뇌전증 환자에서 이 약의 안전성 및 효과가 연구된 바 없다.

2) 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동과 자살행동

어떤 효능으로든 이 약의 유효성분인 가바펜틴을 포함하여 항전간제를 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 어떤 효능을 위해 항전간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

11종의 다른 항전간제를 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항전간제 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. (보정된 상대 위험 1.8, 95% CI:1.2, 2.7). 평균 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,863명의 항전간제 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다.

항전간제 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작한 후 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 임상분석에 포함된 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과하지 않았으며, 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다.

자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항전간제에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항전간제에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항전간제에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았다. 표 4는 평가된 모든 항전간제에 대해 적응증 별 절대 및 상대 위험도를 제시한다.

표 4: 통합 분석에서 항전간제(가바펜틴 함유)의 적응증 별 위험도

적응증	1000명당 이상반응을 경험한 위약 투여 환자	1000명당 이상반응을 경험한 항전간제 투여환자	상대 위험도: 항전간제 투여 환자에서의 이상반응 발생률/위약 투여 환자에서의 이상반응 발생률	위험도 차: 1000명당 이상반응을 경험한 추가 항전간제 투여환자
간질	1.0	3.4	3.5	2.4
정신질환	5.7	8.5	1.5	2.9
기타	1.0	1.8	1.9	0.9
총계	2.4	4.3	1.8	1.9

자살충동 또는 자살행동의 상대 위험도는 정신질환 또는 기타 상태 대상 임상시험보다 간질 임상시험에서 높았지만, 절대 위험도 차는 간질 및 정신질환 적응증에서 비슷했다.

이 약의 처방을 고려하는 사람은 자살충동 또는 자살행동 위험과 질병을 치료하지 않는 위험 간의 균형을 맞추어야 한다. 항전간제(가바펜틴 등)를 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항전간제 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병 간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

환자 및 보호자에게 이 약이 간질 치료에 사용되는 가바펜틴을 주성분으로 포함한다는 것을 알려야 하며, 항전간제가 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가

시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료 전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

3) DRESS 증후군(호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진) / 다기관 과민반응

가바펜틴을 포함한 항전간제 복용 환자에서, 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진(DRESS)과 같은 중증의 생명을 위협하는 전신 과민 반응이 보고되었다. 이들 중 일부는 치명적이거나 생명에 위협적이었다. 전적이진 않지만 DRESS 증후군은 전형적으로 간염, 신염, 혈액학적 비정상, 심근염 또는 근염 등 다른 기관계와 관련된 발열, 발진 및/또는 림프절병증이 나타나 때로 급성 바이러스 감염과 비슷하다. 호산 백혈구 증가증이 종종 나타난다. 이 이상반응은 다양하게 발현되기 때문에 여기서 언급되지 않은 다른 기관계도 관련될 수 있다.

발진이 뚜렷하지 않더라도 발열이나 림프절병 같은 과민증의 초기 증상을 발견하는 것이 중요하며, 이러한 증상이나 징후가 나타날 경우에는 즉시 환자를 평가해야 하며, 다른 병인이 확인되지 않는다면 가바펜틴의 투여를 중단해야 한다. 가바펜틴의 치료를 시작하기 전에 환자에게 발진 또는 발열이나 림프절병 같은 과민증의 다른 증상이나 징후가 나타날 수 있고 그로 인해 심각한 위험을 야기할 수 있으므로, 그런 증상 및 징후가 나타나는 경우에는 즉시 담당 의사에게 보고하도록 미리 알려줘야 한다.

4) 마약류(아편유사제)를 포함한 중추신경계 억제제의 병용: 마약류를 병용투여 시 가바펜틴의 농도가 증가될 수 있다. 이 약과 마약류를 포함한 중추신경계 억제제의 병용투여가 필요한 환자는 졸음, 진정 및 호흡 억제와 같은 중추신경계 억제 증상을 주의 깊게 관찰하고, 이 약 또는 마약류를 포함한 중추신경계 억제제의 투여용량을 적절히 감소시켜야 한다.

이 약과 마약류를 병용 처방 시, 중추신경계 억제의 위험이 있으므로 주의한다. 마약류 사용자에 대한 모집단 기반, 관찰, 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)에서 이 약과 마약류의 병용처방이 마약류 단독처방보다 마약류 관련 사망 위험성 증가와 연관되어 있음을 보고하였다.(보정된 오즈비[aOR] 1.49, 95% CI 1.18-1.88, $p<0.001$).

5) 발암성

표준 비임상 생체내 발암성 연구에서 췌장세엽선암종이 수컷에게 매우 높게 발생했으나 랫드 암컷에서는 그렇지 않았다. 이것에 대한 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다.

12세 이상 환자 대상 2,085명을 비교한 간질의 가바펜틴 요법 임상시험에서는 10

명에서 새로운 종양이 발생했고, 이 약 투여를 중지한 후 2년동안 전에 있던 종양이 더욱 악화된 경우는 11명이었다.

그러나 비교를 위해 종양 발생률 및 재발 정보의 배경을 제공하기 위한 가바펜틴을 투여 받지 않은 유사한 환자 집단은 없었다. 그러므로 가바펜틴 요법이 인간에서 새로운 종양의 발생이나 이전에 진단된 종양의 악화 또는 재발에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

6) 환자들에게 처방된 대로 이 약을 복용하도록 지시하여야 한다. 가바펜틴 투여는 우연한 상해(낙상)의 빈도를 증가시킬 수 있는, 어지러움 및 졸음과 연관이 있었으며, 시판 후 조사에서 혼동, 의식상실 및 정신장애가 보고된 바 있다. 따라서 환자에게 이 약의 잠재적인 영향에 익숙해질 때까지 주의하도록 알려주어야 한다. 또한 이 약 투여로, 주의력, 집중력, 반사운동능력의 저하, 기타 중추신경계 억제 증후나 증상이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다. 이 약에 대한 충분한 경험을 얻을 때까지는 운전이나 복잡한 기계를 작동시키는 일을 피하도록 한다.

7) 신장애 환자: 이 약은 신장으로 상당량 배설된다고 알려져 있다. 신장애 환자에서 용량 조정이 필요하다. 이 약은 CrCL이 15~30인 환자 또는 혈액투석을 받는 환자에게 투여하지 않아야 한다. (‘용법용량’항 참조).

8) 간장애환자: 가바펜틴은 대사되지 않기 때문에 간장애 환자에서 연구가 수행되지 않았다.

9) 복용 중단

이 약의 복용을 중단하는 경우, 이는 최소 1주일 이상에 걸쳐 점진적으로 이루어져야 한다 (처방자의 판단에 따른다).

10) 임상시험 데이터는 임상검사 절차의 정기 모니터링은 이 약의 안전한 사용을 위해 필요하다고 제시하지 않는다. 가바펜틴 혈중 농도 모니터링의 가치는 확립되어 있지 않다.

11) 가바펜틴의 투여로 인해 체중증가가 나타나는 일이 있으므로 비만에 주의하고, 비만의 징후가 있는 경우에는 식사요법, 운동요법 등의 적절한 처치를 시행한다. 특히 투여량 증가 또는 장기투여로 인해 체중 증가가 나타나는 경우가 있으므로, 정기적으로 체중을 측정한다.

12) 가바펜틴 투여로 인해 약시, 시각이상, 복시 등의 장애가 나타날 가능성이 있으므로 진찰시에 눈의 장애에 관해 문진을 하는 등 주의를 기울이고, 이상반응이 나타난 경우 적절한 처치를 한다.

13) 남용과 의존성

시판 후 자료에서 남용 및 의존성의 사례가 보고되었다. 다른 중추신경계 활성

약물과 같이, 환자에서 약물남용 및/또는 정신장애의 병력을 주의깊게 평가하고 가바펜틴 남용의 가능한 징후(예: 약물추구 행동, 투여용량 증량, 내성 발달)에 대해 관찰한다.

6. 상호작용

동형단백질 선택적 표지자 기질과 인간 간 마이크로솜 제제를 사용한 약물 및 생체이물 대사를 매개하는 주요 사이토크롬 P450 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)를 억제하는 가바펜틴의 잠재성을 연구하기 위해 생체 외 시험이 수행되었다. 시험 최고 농도(171 mcg/mL; 1mM)에서만 동형단백질 CYP2A6의 미미한 억제(14%~30%)가 관찰되었다. 최대 171 mcg/mL 가바펜틴 농도(3600 mg/day에서의 Cmax의 약 15배)에서 시험한 다른 동형단백질에서는 억제가 관찰되지 않았다.

가바펜틴은 두드러지게 대사되지 않으며 흔하게 함께 투여되는 항전간제의 대사를 방해하지도 않는다.

이 항에 설명된 약물 상호작용 데이터는 건강한 성인과 성인 간질 환자 대상 시험에서 확보하였다.

1) 가바펜틴과 마약류(아편유사제)를 포함한 중추신경계 억제제의 병용투여와 관련하여 호흡 억제, 진정 및 사망에 대한 자발보고 및 문헌사례 보고가 있었다. 이들 중 일부 보고에서는 허약한 환자, 고령자, 중증의 호흡기 기저질환을 가진 환자, 다약제 복용 및 약물남용 환자에서의 가바펜틴과 마약류의 병용투여가 특히 우려된다고 평가하였다.

2) 모르핀: 건강한 지원자(n=12)를 대상으로 한 시험에서 60 mg의 서방형 모르핀 캡슐이 600 mg의 가바펜틴 캡슐을 투여하기 2시간 전에 투여되었다. 이 약을 단독투여 하였을 때와 비교하여 가바펜틴의 평균 AUC가 44%까지 증가되었으며, 이것은 통증 역치의 증가(cold pressor test)와 관련이 있었다. 이런 변화에 대한 임상적인 유의성은 밝혀지지 않았다. 이 시험에서 모르핀을 투여한 2시간 후에 이 약을 투여하였을 때, 모르핀의 약동학적 파라메터에는 영향이 없었다. 모르핀과 이 약을 병용투여하였을 때 관찰된 마약류(아편유사제) 매개성 이상반응은 모르핀과 위약을 병용투여하였을 때 나타난 것과 유의적으로 다르지 않았다. 다른 용량에서의 상호작용은 알려지지 않았다.

3) 페니토인

2개월 이상 페니토인 단독요법을 유지한 간질 환자(N=8) 대상 가바펜틴 속방제

단회(400 mg) 및 다회 투여(400 mg 1일 3회) 시험에서 가바펜틴은 페니토인의 정상상태 최저 혈장 농도에 영향을 미치지 않았으며 페니토인은 가바펜틴 약동학에 영향을 미치지 않았다.

4) 카르바마제핀

정상상태 최저 혈장 카르바마제핀 및 카르바마제핀-10,11-에폭시드 농도는 가바펜틴 속방제(400 mg 1일 3회; N=12) 병용 투여에 의한 영향을 받지 않았다. 마찬가지로 가바펜틴 약동학도 카르바마제핀 투여로 변하지 않았다.

5) 발프로산

가바펜틴 속방제(400 mg 1일 3회; N=17) 병용 투여 전 및 투여 중 발프로산의 평균 정상상태 최저 혈청 농도는 다르지 않았으며, 가바펜틴 약동학 파라미터도 발프로산의 영향을 받지 않았다.

6) 페노바르비탈

페노바르비탈 또는 가바펜틴 속방제(300 mg 1일 3회; N=12)에 대한 정상상태 약동학 파라미터 추정치는 이들 약물을 단독으로 투여 또는 병용 투여 시 동일하다.

7) 나프록센

지원자 18명에서의 나프록센(250 mg) 및 가바펜틴 속방제(125 mg) 단회 용량 병용 투여는 가바펜틴 흡수를 12%~15%까지 증가시킨다. 가바펜틴 속방제는 나프록센 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이들 용량은 두 약물의 치료 용량보다 낮다. 치료 용량으로 이들 약물을 병용 투여 시 영향은 알려져 있지 않다.

8) 하이드로코돈

하이드로코돈과 병용투여시 하이드로코돈의 Cmax와 AUC치를 감소시킨다(가바펜틴 속방제 125mg 투여 후 하이드로코돈의 Cmax와 AUC는 각각 3%, 4% 낮았고, 가바펜틴 속방제 500mg 투여 후 하이드로코돈의 Cmax와 AUC는 각각 21%, 22% 낮았다). 하이드로코돈은 가바펜틴의 AUC 값을 14% 더 높인다. 다른 용량에 있어서 상호작용 정도에 관해서는 아직 알려져 있지 않다.

9) 시메티딘

시메티딘 300 mg은 가바펜틴의 겉보기 경구 청소율을 14% 낮추고, 크레아티닌 청소율을 10% 낮추었다. 시메티딘에 대한 가바펜틴 속방제의 영향은 평가되지 않았다. 이러한 감소는 임상적으로 유의하다고 예상되지 않는다.

10) 경구 피임약

가바펜틴 속방제(400 mg 1일 3회)은 노르에틴드론의 Cmax가 13% 증가한 것 제외하고 단일제로 투여된 노르에틴드론(2.5 mg) 또는 에티닐 에스트라디올(50 mcg)의 약동학에

영향을 미치지 않았다. 이러한 상호작용은 임상적으로 유의하다고 간주되지 않는다.

11) 제산제(수산화알루미늄 및 수산화마그네슘 함유)

알루미늄·마그네슘 복합 제산제와 가바펜틴 속방제의 병용투여는 가바펜틴의 생체이용율을 약 20% 정도 감소시킨 반면, 제산제 투여 2시간 후에 가바펜틴 속방제를 투여한 경우에는 5%만 낮추었다. 이 약은 제산제 투여 후 최소 2시간 경과 후에 복용하는 것이 권장된다.

12) 프로베네시드

가바펜틴 속방제의 약동학 파라미터는 프로베네시드 병용과 무관하게 비슷하며, 이는 가바펜틴이 프로베네시드에 의해 차단되는 경로에 의한 신세뇨관 분비를 겪지 않음을 나타낸다.

7. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약 투여로, 주의력, 집중력, 반사운동능력의 저하, 기타 중추신경계 억제 증후나 증상이 나타날 수 있음므로, 이 약에 대한 충분한 사용 경험을 얻을 때까지는 운전하거나 복잡한 기계 조작을 할 때에는 주의해야 한다.

8. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 사람의 태반을 통과한다. 선천성 기형 및 이상 임신 결과가 이 약의 사용에서 보고되었으나, 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 또한, 이 약이 임신 중 투여되었을 경우 선천성 기형 또는 기타 이상 발달의 위험증가와 인과관계가 있다는 어떠한 확실한 결론도 내릴 수 없다. 항전간제를 투여받은 여성의 자녀에서, 선천성 기형의 위험은 2-3배 증가한다.

동물시험에서 생식독성이 나타냈다. 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 이 약은 임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

가바펜틴은 설치류에서 태아독성을 보여 두개골, 척추, 앞다리 및 뒷다리에서 일부 뼈의 골화 지연을 야기했다. 이러한 영향은 임신한 마우스가 기관형성기 중 1000 또는 3000 mg/kg/day 경구 용량, 또는 mg/m2 기준으로 대상포진 후 통증 환자에게 투여하는 최대 용량인 1800 mg/day의 약 3~8배를 투여하였을 때 발생했다. 무영향 수준(no effect level)은 500 mg/kg/day로, mg/m2 체표면적(BSA) 기준에서의 대략적인 인체 최대 권장용량[MRHD]을 나타낸다. 랫드에게 교미 전 및 교미 중, 그리고 임신 기간 내내 투여하였을 때, 모든 용량군(500, 1000 및 2000 mg/kg/day)의 새끼가 영향을 받았다. 이들 용량은 mg/m2 BSA를 기준으로

인체 최대 권장용량의 약 3~11배에 해당한다.

수태능 및 일반 생식능 시험에서 2000 mg/kg/day 투여 시 랫드에게 수뇨관증 및/또는 수신증 발생 증가가 있었으며 1000 mg/kg/day에서는 영향이 없었다. 기형학 시험에서 1500 mg/kg/day 투여 시 영향이 있었고 300 mg/kg/day 투여 시 영향이 없었으며, 주산기 및 출생 후 시험에서는 시험한 모든 용량(500, 1000 및 2000 mg/kg/day)에서 영향이 있었다. 이러한 영향이 발생한 용량은 mg/m^2를 기준으로 한 인체 최대 투여량 1800 mg/day의 약 3~11배이다. 무영향 용량은 mg/m^2 BSA를 기준으로 한 인체 최대 투여량의 약 5배(수태능 및 일반 생식능 시험)이거나 대략 동일했다(최기형성 시험). 병인이 불명확한 수뇨관증 및 수신증 외에, 기형 발생은 mg/kg 기준 인체 일일 용량의 100배(마우스), 60배(랫드) 및 50배(토끼)까지의 용량 또는 mg/m^2 BSA 기준 인간 일일 용량의 8배(마우스), 10배(랫드) 또는 16배(토끼)까지의 용량을 투여한 마우스, 랫드 또는 토끼 새끼의 대조군 대비 증가하지 않았다. 토끼 기형학 시험에서 착상 후 태아 소실 발생률 증가가 60, 300 및 1500 mg/kg/day 또는 mg/m^2 BSA를 기준으로 한 인체 최대 투여량의 0.6~16배에 노출된 모체에서 발생했다.

2) 가바펜틴은 모유 중으로 분비된다. 수유 중인 유아는 최대 가바펜틴 약 1 mg/kg/day 용량에 노출될 수 있다. 수유 중인 유아에 대한 효과는 알려져 있지 않으므로, 이 약을 수유부에 투여할 때는 특히 주의해야 한다. 이 약은 수유부에게 사용 시 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여해야 하며, 이 약 투여 시 수유하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

18세 미만 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

대상포진 후 신경통 환자 대상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 총 환자 수는 359명이었고, 이 중 63%가 65세 이상이었다. 발생률 증가 경향을 보인 말초 부종을 제외하고 이상반응 유형 및 발생률은 나이에 따라 연령군 전반에서 비슷했다.

이 약은 신장으로 상당량 배설된다고 알려져 있다. 나이와 관련된 신기능 손상이 있는 환자에서 이 약 용량을 감량해야 한다. (용법용량 참조).

11. 임상검사치에의 영향

이 약을 다른 항전간제와 함께 투여 시 Ames N-Multistix SG dipstick test에서

위양성 판독이 보고되었으므로 요단백 측정을 위해서는 더 특이적인 설포살리실산 침전법이 추천된다.

12. 과량투여시의 처치

동물에서 급성 독성 증상은 운동실조, 호흡곤란, 안검하수, 진정, 활동저하 또는 흥분 등이었다. 가바펜틴의 급성 경구 과량투여 시 증상은 복시, 진전, 분명치 않은 발음, 졸림증, 정신 상태 변화, 어지러움, 무기력 및 설사 등이다. 치명적인 호흡 억제가 가바펜틴 과량투여 시(단독 투여 및 다른 중추신경계(CNS) 억제제와 병용) 보고되었다.

가바펜틴은 혈액투석으로 제거할 수 있다. 보고된 과량투여 증례에서 혈액투석이 수행되었으며, 이는 환자의 임상 상태에 따라 또는 유의한 신장애가 있는 환자에서 사용될 수 있다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

흡수 및 생체이용률

가바펜틴은 포화성 L-아미노 수송계에 의해 근위부 소장에서 흡수된다. 가바펜틴 생체이용률은 용량에 비례하지 않는다. 용량이 증가할수록 생체이용률은 감소한다. 이 약(1800 mg 1일 1회) 및 가바펜틴 속방제(600 mg 1일 3회)을 고지방식(열량의 50%가 지방에서 제공됨)과 함께 투여하였을 때, 이 약은 가바펜틴 속방제에 비해 Cmax가 높고 정상 상태 AUC가 낮다(표 5). 이 약의 최대 혈장 농도 도달 시간(Tmax)은 8시간으로, 가바펜틴 속방제보다 약 4~6시간 더 길다.

표 5: 건강한 시험대상자의 혈장에서 이 약 및 가바펜틴 속방제의 평균(SD) 정상상태 약동학(제5일, n = 21)

약동학 파라미터 (평균 ± SD)	이 약 1800 mg 1일 1회 투여	가바펜틴 속방제 600 mg 1일 투여 3회
AUC_{0-24}	132,808 ± 34,701	141,301 ± 29,759

(ng · hr/mL)		
Cmax (ng/mL)	9,585 ± 2,326	8,536 ± 1,715
Cmin (ng/mL)	1,842 ± 654	2,588 ± 783
Tmax (hr) 중앙값 (범위)	8 (3~12)	2 (1~5)*

이 약은 투여 빈도에 영향을 미치는 상이한 약동학 프로파일로 인해 다른 가바펜틴 제제와 서로 바꾸어 사용하지 않는다.

이 약은 저녁 식사와 함께 복용해야 한다. 공복에 복용하는 경우, 생체이용률이 크게 낮아진다. 식사와 함께 이 약을 투여하면 공복에 비해 가바펜틴 흡수 속도와 정도가 증가한다. 식사의 지방 함량에 따라, 식사와 함께 투여할 때 가바펜틴의 Cmax가 33~84% 증가하고 가바펜틴의 AUC는 33~118% 증가한다. 이 약은 식사와 함께 복용해야 한다.

분포

가바펜틴의 혈장 단백질 결합률은 3% 미만이다. 150 mg 정맥 투여 후, 평균 ± SD 분포용적은 58 ± 6 L이다.

대사 및 배설

가바펜틴은 미변화 약물로서 신장 배설로 제거된다. 가바펜틴은 인체에서 두드러지게 대사되지 않는다. 가바펜틴 속방제 1200~3000 mg/day를 투여한 정상 신기능 환자에서 약물 제거 반감기(t1/2)는 5~7시간이었다. 제거 약물동태는 용량 수준이나 다회 투여로 변하지 않는다.

가바펜틴 청소율 상수, 혈장 청소율 및 신장 청소율은 크레아티닌 청소율과 정비례한다. 고령 환자 및 신장애 환자에서 혈장 청소율이 감소한다. 가바펜틴은 혈액투석으로 혈장에서 제거할 수 있다.

신장애 환자에서 용량 조정이 필요하다. 혈액투석을 받는 환자에게 이 약을 투여하지 않아야 한다. (용법용량 참조).

신장애

신기능이 저하되면 신장 및 혈장 청소율과 겉보기 청소율 상수가 감소하고, Cmax 및 t1/2는 증가한다. 크레아티닌 청소율이 60이상, 30~59 또는 30 mL/min 미만인 환자(N=60)에서 가바펜틴 속방제 400 mg 단회 투여의 신장 청소율 중앙값은 각각 79, 36 및 11 mL/min이었고, t1/2 중앙값은 각각 9.2, 14 및 40시간이었다.

신장애 환자에서 용량 조정이 필요하다. (용법용량 참조).

혈액투석

무뇨증 성인 대상자(N=11) 시험에서 비투석일에 가바펜틴의 겉보기 제거 반감기

(apparent elimination half-life)는 약 132시간이었고, 투석 중 가바펜틴의 겉보기 반감기(apparent half-life)는 3.8시간으로 줄었다. 그러므로 혈액투석은 무뇨증 시험대상자의 가바펜틴 제거에 유의한 영향을 미친다. 이 약은 혈액투석을 하는 환자에게 투여하지 않아야 한다. 혈액투석을 하는 환자에서는 다른 제형의 가바펜틴 제제를 고려해야 한다.

2) 임상시험

대상포진 후 신경통에 대한 이 약의 유효성이 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험에서 확립되었다. 이 시험은 대상포진 발진 치유 후 6개월 이상 대상포진 후 신경통이 지속되고 0(통증 없음)부터 10(가능한 최악의 통증)을 범위로 한 11점 수치적 통증 평가 척도에서 최소 베이스라인 통증 강도 점수가 4 이상인 21~89세 환자를 등록하였다.

이 11주 시험은 이 약 1,800 mg 1일 1회 투여와 위약을 비교하였다. 총 221명 및 231명이 각각 이 약 및 위약을 투여 받았다. 모든 환자에 대한 적정을 포함한 시험 투여는 10주 투여 기간과 이후 1주 용량 감소 기간으로 이루어진다. 이중눈가림 투여는 적정으로 시작해(300 mg/day로 시작해 2주에 걸쳐 총 일일 용량 1,800 mg까지 적정), 이후 1,800 mg 1일 1회의 고정 용량으로 8주간 투여한 후 1주 용량 감소기가 이루어졌다. 8주 안정 투여 기간 중, 환자는 매일 밤 저녁 식사와 함께 이 약 또는 위약 정제 3정을 복용했다. 기저치 및 투여 중, 환자는 11점 수치적 통증 평가 척도를 사용하여 통증 정도를 일지에 기록했다. 평균 기저치 통증 점수는 이 약 및 위약 투여 환자에서 각각 6.6 및 6.5였다.

이 약 투여는 평가변수 평균 통증 점수를 기저치 대비 통계적으로 유의하게 개선했다. 그림 1은 기저치부터 시험 종료시점까지 다양한 통증 개선 정도에 대해 개선을 보인 환자의 비율을 제시한다. 이 그림은 누계를 나타내므로, 예를 들어 기저치 대비 변화가 50%인 환자는 50% 이하의 모든 개선 수준에 포함된다. 시험을 완료하지 않은 환자는 0% 개선으로 지정되었다.

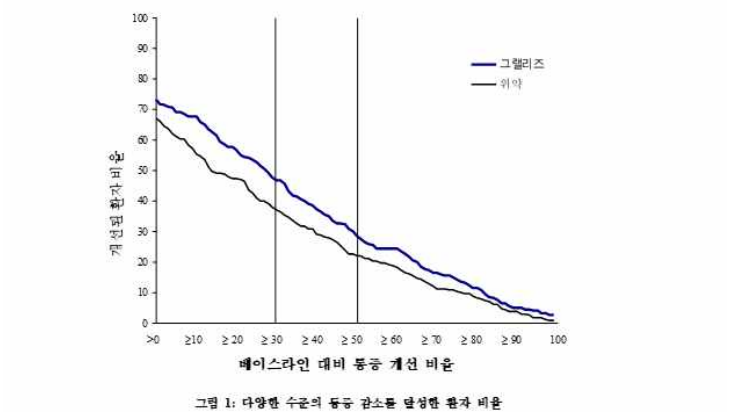


그림 1: 다양한 수준의 통증 감소를 달성한 환자 비율

3) 독성시험 정보

가바펜틴을 마우스에 200, 600 및 2,000 mg/kg/day, 랫드에 250, 1,000 및 2,000 mg/kg/day의 용량으로 2년 동안 먹이 속에 투여하였다. 췌장세엽선암종 및 암종 발생율에 통계학적으로 유의한 증가는 최고용량을 복용한 수컷 랫드에서만 발견되었으며, 암종 발생에 대한 무영향 용량은 1,000 mg/kg/day였다. 랫드에서 2,000 mg/kg/day 농도에서 최고 혈장 약물농도는 인체에 1,800 mg/day로 투여된 혈장농도보다 10배 더 높았으며, 1000 mg/kg/day를 투여 받은 랫드에서 최대 혈장 농도는 인체에 1,800 mg/day로 투여된 혈장농도보다 6.5배 이상 높았다. 수컷 랫드에서 췌장세엽선암종은 낮은 등급 악성종양으로 생존율에 영향을 미치지 않았고 주위 조직으로 전이되지 않았으며 국소 침범하지 않았다. 수컷 랫드에서 이 췌장세엽선암종과 인체에서 발암성과의 상관성은 명확하지 않다.

랫드에서 가바펜틴으로 유도된 췌장 발암의 기전을 연구하기 위해 설계된 시험은 가바펜틴이 생체 외에서 랫드 췌장 선방 세포의 DNA 합성을 자극하여 유사분열촉진 활성을 증강시킴으로써 종양 촉진자로 작용할 수도 있다고 제시한다. 가바펜틴이 다른 세포 유형이나 인간을 포함한 다른 종에서 세포 증식을 증가시킬 수 있는지는 알려져 있지 않다.

가바펜틴은 생체 외 시험 3건과 생체 내 시험 4건에서 돌연변이원성이나 유전독성 잠재성을 보이지 않았다. 이는 Ames 검사 및 중국 햄스터 폐세포의 생체 외 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었으며, 생체 외 중국 햄스터 폐세포 분석에서 염색체 이상을 유의하게 높이지 않았고, 생체 내 염색체 이상 분석 및 중국 햄스터 골수 생체 내 소핵시험에서 음성이었으며, 생체 내 마우스 소핵시험에서 음성이었고, 가바펜틴을 투여한 랫드의 간세포에서 예정되지 않은 DNA 합성을 유도하지 않았다. 랫드에서 최대 2,000 mg/kg(mg/m2)를 기준으로 한 인체 최대 투여 권장량의 약 11배)까지의 용량에서 수태능 또는 생식에 유해한 영향이 관찰되지 않았다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

○ 제조원

・소분제조(제조자) Norwich Pharmaceuticals Inc. 미국 6826 State highway 12 North Norwich, NY 13814/13815, USA

・소분포장(소분제조자) 알보젠코리아(주) 대한민국 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 36

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지 : 가바펜틴, 20120725-142-I-66-04(A), F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A., Via Dovaro, snc-36045 Lonigo(VI), Italy

1.4 허가조건

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.05.	2021.11.12.	2021.11.08.	2021.11.08.	2022.12.23.
보완요청 일자	2022.01.27.	2022.01.27.	2022.01.27.	2022.01.17.	-
보완접수 일자	2022.12.15.	2022.12.15.	2022.12.15.	2023.01.19.	-
최종처리 일자	2023.03.20.	2023.01.25.	2023.03.10.	2023.01.25.	2023.03.10.

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																		3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																			
5. 새로운 용법·용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○			
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	△	×	△	×	○	○			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 가바펜틴 300mg/600mg 서방정으로 말초 신경병증성 통증의 치료를 적응증으로 신청함. 미국 FDA 허가 품목인 Gralise® tablets 허가 신청시 제출 자료를 신청 품목 자료로 제출함
- 비임상시험성적에 관한 자료로서 비글견 4주 반복투여독성시험자료, 기타독성으로 불순물(가바펜틴 락탐)에 대한 반복투여독성 및 유전독성시험자료가 제출되어 검토됨. 임상시험성적에 관한 자료로서 1상 6건, 2상 2건, 3상 2건, 공개시험 1건이 제출됨. 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심 임상시험은 81-0062 시험임
- 신청 효능효과 '말초 신경병증성 통증의 치료' 관련하여, 3상 임상시험에서 평가된 ''대상포진 후 신경병증성 통증'으로 효능효과 부여함
- 신청 제형은 식사와 함께 투여했을 때 식후 상태에서 수 시간 동안 위체류를 촉진하는 크기로 팽창하고, 가바펜틴이 흡수되는 상부위장관으로 서서히 방출되는 서방성 위체류 제형으로 국내 기허가된 속방형 제제의 1일 3회 복용에서 1일 1회 복용으로 용법용량 변경됨. 속방형 제제와 약동학 및 용법용량이 상이함에 따라 교차 사용하지 않도록 용법용량에 명시함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전: 가바펜틴의 신경병증성 통증과 관련된 작용기전은 알려지지 않음. 가바펜틴은 구조적으로 신경전달물질인 GABA(gamma-aminobutyric acid)와 관련된 작용을 나타내는 것으로 예측됨
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 기존 가바펜틴 속방제와 비교하여 1일 1회 투여시 환자의 순응도를 높여서 통증관리가 향상되고 저녁 식사와 함께 투여함으로써 수면의 질과 지속시간 개선이 기대됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 가바펜틴(뉴론틴)은 원래 부분 발작 치료의 보조요법으로서 허가(미국, 1993.12., 국내 1996.02. 허가) 되었고, 그 후 성인의 말초신경병증성 통증 관리에 대해 허가됨(미국, 2002.05). 가바펜틴 서방정은 1일 1회 또는 1일 2회 제형이 환자 순응도를 개선하고 저녁 식사와 함께 복용했을 때 야간 통증의 완화를 강화하여 수면의 질과 지속시간이 개선되고 전반적인 내약성과 통증 치료가 더 나아진다는 전제하에 개발됨. 가바펜틴서방정은 식후 상태에서 수 시간 동안 위체류를 촉진하는 크기로 팽창하여, 약물이 약 8 ~ 10시간에 걸쳐 가바펜틴이 가장 잘 흡수되는 상부위장관으로 서서히 방출됨 정제는 식후 상태가 끝날 때 발생하는 이동성 위장관 복합운동 제 3단계 동안 위장을 빠져나간 다음 나머지 위장관을 통과하는데 여기에서 약물이 전달된 후 정제는 용해됨. 가바펜틴서방정은 1일 3회 투여하는 속방 제품과 유사한 노출을 제공하도록 설계됨. 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여는 통증이 최고조에 달할 수도 있는 야간에 가파펜틴의 혈중 수준이 더 높게 유지됨
- 국외 허가현황: 미국허가(Gralise® 300mg, 600mg 정제

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신경병증성 통증과 관련하여 가바펜틴, 둘록세틴염산염, 프레가발린, 미로가발린베실산염 제제 등이 국내 기허가 됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

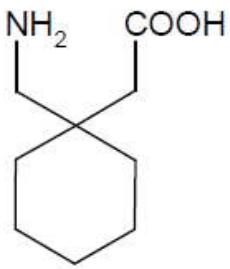
- 의약품등의 사전검토-기타 (접수번호: 20200105515, 2020.05.19.)
  - 서방성 제제 개발 시 약동학 임상시험성적에 관한 자료로서 비임상 흡수·분포·대사·배설자료 갈음 가능여부

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 가바펜틴
- 일반명 : Gabapentin
- 분자식 : $C_9H_{17}NO_2$(171.24)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(염화물) ■ 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

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타 : 잔류용매) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP마개	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 28일 비글견 반복투여독성 자료 제출(GLP 시험)
- 기타독성시험으로 불순물 (가바펜틴 락탐)에 대한 4주 랫트 반복투여독성 및 2건의 유전독성시험 자료 제출 (GLP 시험)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여독성시험	비글견 (3마리/성별/군)	1일 2회 경구 투여	28일	시험물질 (가바펜틴서방정) 또는 대조물질 (뉴론틴정) :0, 600, 1200, 2400 mg/day	Yes	80-0014	사망 없었음, 투여관련 조직병리학 독성 확인되지 않았음. NOAEL: 2400mg/kg/day
기타독성시험-불순물 (Gabapentin lactam)	SD 랫트 (3마리/성별/군)	1일 2회 경구 투여	28일	시험물질 (가바펜틴 락탐) 0, 20, 40, 80 mg/kg/day	Yes	S362.7.003	사망 않았음. 조직병리학적 검사 결과 수컷 랫드에서 관찰된 신장 세뇨관 상피 유리방울은 종 특이적 증상으로 간주됨. NOAEL: 80mg/kg/day
	in vitro AMES 시험	-	-	시험물질 (가바펜틴 락탐) 15-5,000 µg/plate	Yes	S362.7.004	음성
	in vitro 염색체 이상 시험	-	-	4시간 노출(S9 비활성 및 활성): 시험물질 (가바펜틴 락탐) 96-1,530 µg/mL 20시간 노출(S9 비활성): 시험물질 (가바펜틴 락탐) 15.6-1,530 µg/mL	Yes	S362.7.005	음성

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 28일 비글견 반복투여독성 (#: 80-0014)
  - (시험방법) 가바펜틴서방정 (시험물질) 또는 뉴론틴정(대조물질)을 1일 2회 28일 이상 0, 600, 1200 또는 2400 mg/day 용량으로 비글견 3마리/성별/군에게 경구 투여. 각 용량은 비글견에 먹이를 제공한 후 약 30분 뒤에 투여함. 평가 파라미터는 일일 임상 관찰, 일일 먹이 섭취, 주간 체중, 정기적 검안경 검사 및 신체검사, 심전도 기록, 혈액학, 임상 화학, 소변분석 측정 등
  - (시험결과) 사망 또는 빈사 상태로 희생된 동물 없었음, 부검에서 최고 용량 투여한 수컷 개의 고환 중량이 다소 높게 관찰되었고 그 외의 특이적 결과 관찰되지 않았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

<불순물 (가바펜틴 락탐)에 대한 독성시험>

- 28일 SD 랫트 반복투여독성 (#: S. 362.7.003)

- (시험방법) 가바펜틴락탐 (시험물질)을 28일 0, 20, 40, 80 mg/kg/day 용량으로 SD 랫트 10마리/성별/군에게 경구 투여.
- (시험결과) 사망 발생하지 않았음. 조직병리학적 검사 결과 투여 받은 수컷 랫드(위약군 포함)에서 신장 근위부 세뇨관 상피에 유리방울이 관찰되었음. 이 변화는 수컷 랫드 특이적 신경병증과 일치한다고 간주됨. NOAEL은 최고용량 80mg/kg/day로 결정하였고 가바펜틴 락탐 기준 0.6%일 때 사람에서의 일일 최대 용량 1800mg/day는 랫드에서 내약성 양호했던 용량보다 약 370배 낮은 수준

- in vitro 박테리아 복귀돌연변이 (#: S. 362.7.004)

- 가바펜틴락탐 (시험물질)을 평판당 15-5,000 µg 용량 수준에서 평가되었으며 음성이었음.

- in vitro 포유류 염색체 이상 (#: S. 362.7.005)

- 활성화되지 않은 4시간 및 20시간 노출군 음성. S9 활성 4시간 노출군에서 구조적 이상이 있는 세포의 비율은 고용량인 1,530 µg/mL에서만 용매 대조군 대비 통계적으로 증가했음(2.5%). 반복 염색체 이상 시험 실시하였으나 재현되지 않았으며, 최초 및 반복 시험 결과를 바탕으로 가바펜틴 락탐은 사람의 말초 혈액 림프구를 이용한 생체 외 포유류 염색체 이상 시험의 비활성 및 S9 활성 시험 모두에서 구조적 및 수치적 염색체 이상 유도에 대해 음성인 것으로 결론지음
- 포유류 염색체 이상 시험에서 시험한 최고 용량은 1일 1회 사람에게 투여한 가바펜틴 정제(가바펜틴서방정) 1800 mg의 항정 상태 Cmax 보다 약 200배 높았음(# 81-0049).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 28일 비글견 반복투여독성 시험에서 최대 2400 mg/day 용량까지 28일간 경구 투여 시 특이적인 독성 결과는 관찰되지 않았음.
- 불순물 가바펜틴 락탐에 대한 28일 랫트 반복투여독성 및 in vitro 유전독성시험 (복귀 돌연변이, 염색체 이상) 결과, 신청한 유연물질시험 기준을 고려할 때 특이적인 독성 결과 관찰되지 않았으며, in vitro 유전독성시험 결과는 음성으로 확인됨 (S9 활성 4시간 노출군 고용량 1,530 µg/mL에서 양성 결과 나타났으나 반복 시험 결과를 통해 음성으로 결론지음)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA에 Gralise 품목 허가를 위해 제출된 자료 목록 및 공증 (2021.06.04.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 6건, 2상 2건, 3상 2건, 공개 연장시험 1건, 시뮬레이션 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 81-0062 시험임

6.3. 생물약제학시험

- 핵심임상시험에 사용된 제제의 제조원 (Patheon Puerto Rico)과 신청 품목의 제조원 (Norwich Pharmaceuticals Inc.)상이함. 미국 개발사에서 Norwich 제조소 추가를 위해 실시한 기술이전 및 위험성 평가 보고서 근거할 때, Norwich 제조소로의 기술이전 및 제조원 추가 시 원약분량, 품질에 영향을 미칠 수 있는 제조방법 변경이 없었으며, 동등 수준의 제조장비를 적용함. 추가적으로 국내에서 실시한 비교용출시험결과 참고할 때, 임상시험용 의약품과 신청 품목 간 제제학적 동등함이 확인되는 것으로 판단함

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[81-0008] 건강한 자원자에서 가바펜틴 속방형 캡슐과 위 체류성 정제의 약물동태 비교								
1상	81-0008 (보고일 : 2002.06.12.)	가바펜틴 서방정 및 가바펜틴속방 캡슐 (Neurontin®)의 약동학적 특성 비교	공개, 무작위배정, 4-way 교차, 단회, 식후	건강한 자원자 목표 16/ 완료 15명	경구, 아침식사 후 단회 투여 -GR6 300mg(2×300) -GR8 300mg(2×300) -GR8 600mg(1×600) - 속방캡슐 (Neurontin®) 300mg(2×300)	단회	<약동학> C_{max}, t_{max}, $AUC_{0-\infty}$, CL/F, $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	.<약동학> 가바펜틴서방정 제제 3가지는 모두 지연 방출 특성을 나타냄 가바펜틴서방정 투여 후 최대 혈장 농도(Cmax)는 뉴론틴보다 약 35% 더 낮았고 최대 농도까지 시간(Tmax)은 뉴론틴보다 약 1.5 ~ 3시간 더 길었음. AUC는 가바펜틴서방정 제제와 뉴론틴 제제에서 유사하였음 <안전성> 내약성 양호, SAE 보고되지 않았음
[81-0040] 정상적이고 건강한 비흡연 남녀 시험대상자에서 가바펜틴서방정 300 mg의 2가지 제제 및 뉴론틴®정 600 mg과 비교하여 가바펜틴서방정 600 mg에 대한 4원 교차, 공개, 단회투여, 식후, 용량 비례성 비교 시험								
1상	81-0040 (보고일 : 2005.11.18.)	가바펜틴 서방정 600mg 대비 가바펜틴 서방정 300mg 2가지 제형 및 가바펜틴 속방정 (Neurontin®) 600mg의 제형 비례성 시험	공개, 무작위배정, 4-way 교차, 단회, 식후	건강한 자원자 목표 16/ 완료 15명	경구, 500-600칼로리(지방 약 40%) 식사 후 단회 투여 -서방제제 1 300mg(2×300) -서방제제 2 300mg(2×300) -서방제제 1 600mg(1×600) - 속방정 (Neurontin®) 600mg(1×600)	단회	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	.<약동학> 용량 비례성은 600 mg 제제과 300mg 제제 중 하나 사이에 확립됨 AUC0-∞에 기초하여 가바펜틴서방정 600 mg의 예상 생체이용률은 뉴론틴 비해 약 93%, 가바펜틴서방정 600 mg에 비해 2가지 가바펜틴서방정 300 mg의 AUC0-∞에 기초한 생체이용률은 각각 106%(90% CI 92 ~ 122%), 92% (90% CI 80 ~ 106%), 뉴론틴의 경우 서방제제와 비교하여 Cmax가 더 높고 Tmax는 더 짧았음
[81-0044] 건강한 비흡연 남성 시험대상자를 대상으로 하는 가바펜틴서방정 600 mg의 용량 증량에 대한 4개군, 비무작위배정, 공개, 단회 투여, 식후, 비교 생체이용률 시험								
1상	81-0044 (보고일 : 2005.03.14.)	가바펜틴 서방정 600mg 용량 증량	공개, 비무작위배정, 4-way 교차, 단	건강한 남성 자원자 목표 24/ 완료 19명	경구, 500-600칼로리(지방 약 40%) 식사 후 단회 투여 -서방정 600mg으로 600mg,	단회	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ **<안전성>**	.<약동학> 가바펜틴서방정의 단회 경구 용량을 600mg에서 2400 mg으로 증량했을 때 AUC와 Cmax는 덜 비례적으로 증가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			회, 식후		1200mg, 1800mg, 2400mg 단회 투여		이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	가바펜틴의 상대 생체이용률은 용량이 증가함에 따라 감소함. AUC(600 mg의 배수)는 600 mg 용량(100%)에서 1200 mg의 경우 89%로, 1800 mg의 경우 85%로, 2400 mg의 경우 76%로 감소
[81-0048] 건강한 비흡연 성인 남성 및 여성을 대상으로 가바펜틴 서방정 600mg의 상대적 생체이용률을 평가하기 위한 3원 교차, 라벨공개, 단회투여, 식이영향 임상시험								
1상	81-0048 (보고일 : 2007.03.08.)	가바펜틴 서방정 600mg의 식이영향, 상대 생체이용률 시험	공개, 무작위배정, 3-way 교차, 단회, 식후 및 공복	건강한 자원자 목표 24/ 완료 22명	600mg 단회 투여 - 시험군1: 공복/ 시험군2: 고지방식이 (945칼로리, 지방 50%이상) / 시험군 3: 저지방식이 (836칼로리, 지방 30% 미만)	단회	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	.<약동학> 저지방식과 고지방식은 공복에 비해 가바펜틴서방정으로부터 전신 노출(AUC로 측정함)을 각각 약 45% 및 102% 증가시켰음. 저지방식과 고지방식은 가바펜틴 Tmax를 공복에 비해 각각 약 3시간 및 6시간 지연시켰음. t1/2는 공복 상태에서 증가함
[81-0049] 건강한 비흡연 성인 남성 및 여성을 대상으로 가바펜틴 서방정 대비 뉴론틴 속방성의 1일 및 5일 후 반복투여의 약동학적 특성을 비교하기 위한 3-way 교차, 공개, 식후 상태에서의 임상시험								
1상	81-0049 (보고일 : 2010.01.13.)	제 1일 및 5일 반복투여 후 가바펜틴 속방정(Neurontin®)과 가바펜틴 서방정의 PK 프로파일 비교	공개, 무작위배정, 3-way 교차, 반복, 식후	건강한 자원자 목표 24/ 완료 21명	가바펜틴 1일 1800mg을 제 1일과 제4일-8일(연속 5일) 식후 투여 -시험군1: 가바펜틴 서방정 600mg 1일 2회(아침 1정 600mg, 저녁 2정 1200mg) -시험군2: 가바펜틴 서방정 600mg 3정(1800mg)을 1일 1회(저녁) -시험군3: Neurontin®정 600mg 1일 3회	단회 및 5일 반복투여	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	.<약동학> 제1일 약동학적 파라미터는 가바펜틴 서방정 1일 1회 투여와 1일 2회 투여가 뉴론틴 1일 3회 투여와 비교하여 Cmax 값은 비슷하며 최종 반감기 값은 서로 비슷. 이 세 가지 제제에서 비슷한 소실 반감기가 관찰된 것과 일치하여, 제8일 투여 후 AUC0-24 값은 제1일 투여 후 AUC0-∞ 값과 유사한데 이는 세 시험군에서 단회 및 반복투여 후 축적되지 않음을 나타냄. 제6일 ~ 제8일에 투여 전 혈장 농도는 비슷하여 이는 연속 2 투여일 후 정상상태에 도달 정상상태에서 가바펜틴서방정 비대칭적인 1일 2회 투여 요법은 뉴론틴 1일 3회 투여와 비교하여 Cmax가 비슷한 반면 가바펜틴서방정 1일 1회 투여는 약 12% 더 높았음
[81-0050] 생체외-생체내 상관성연구를 위해 건강한 비흡연 성인 남성 및 여성 대상으로 가바펜틴 서방정 3개 제제와 뉴론틴 속방정 600mg의 4원교차, 라벨공개, 단회 투여, 식후상태에서의 약동학적 임상시험								
1상	81-0050 (보고일 : 2007.05.01.)	3가지 가바펜틴 서방정 제형의 생체외 용출/생체내 경구 흡수 상관관계	공개, 무작위배정, 4-way 교차, 단	건강한 자원자 목표 16/ 완료 16명	생체외 방출 속도에 차이가 있는 세 가지 제제를 식사 후 단회 투여 -시험군1: 가바펜틴	단회	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ **<안전성>**	.<약동학> 식후 단회 투여 후 가바펜틴서방정의 AUC0-∞는 53810 ± 19058 ng·/mL였으며 이는 50800 ± 12502 ng·/mL인 뉴론틴의

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			회, 식후		서방정 600mg (고속방출) -시험군2: 가바펜틴 서방정 600mg (표준방출) -시험군3: 가바펜틴 서방정 300mg 2정 (저속방출) -시험군3: Neuron-tin®정 600mg		이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG등	AUC0-∞와 비슷하였음. Cmax(각각 3992 ± 1224 vs. 5393 ± 704 ng/ml)는 뉴론틴과 비교하여 감소함. Tmax는 뉴론틴의 경우 3.5시간인데 비해 가바펜틴서방정의 경우 8시간으로 지연됨

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 신기능 장애 환자에서 시뮬레이션

시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	방법	결과
85-0010 (R3 보고일: 2010.09.22.)	신장 손장 환자에서 가바펜틴 서방정 용량 결정을 위한 약동 시뮬레이션	Mixed effect modeling approach (NONMEM소프트웨어) 주요 가정: 가바펜틴 소실 반감기와 크레아티닌 청소율 간 직접 반비례 관계	12000명의 새로운 환자 각 환자에 대하여 12일 동안 241가지 농도 수준을 시뮬레이션, 각 시나리오에 대하여 총 2892000건의 관찰을 시뮬레이션 하여 중앙값과 90% 신뢰구간 예측 -가바펜틴 서방정 1800mg 저녁식사 (500-600칼로리, 40%지방)와 복용 -가바펜틴 서방정 1800mg 저녁식사 (900-1000칼로리, 50%지방)	크레아티닌 클리어런스 감소됨에 따라 혈장 농도 증가함. 중등증 중증 신장애를 갖는 대상포진후 신경병증성 통증 환자에서 가바펜틴 서방정 추천 용량은 뉴론틴과 일치함

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 5건 (2상 2건, 3상 2건, 공개 시험 1건) 제출됨
- 핵심 임상시험은 81-0062

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요	평가항목	결과

	(번호/ 저널명)					법		
[81-0038] 대상포진 후 신경통 환자의 치료에서 가바펜틴서방정의 안전성 및 유효성에 대한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험								
2상	81-0038, 33개 기관 (미국)(보고서: 2006.08.15.)	이중맹검, 무작위, 다기관, 위약대조	18세 이상 성인, 리커트 통증척도 최소 4, 급성 대상포진 피부발진 회복 후 적어도 3개월 동안 통증 경험 - 목표 156명, 무작위 배정 158명	가바펜틴 서방정(G-ER) 최대 1800 mg/day, -시험군1: G-ER 1800mg 1일 1회 -시험군2: G-ER 1800mg 1일 2회 (아침 600, 저녁 1200) -대조군: 위약군	적정기간 2주, 안정용량 치료기간 2주, tapering 중단 기간 1주	-	**<1차 유효성>** ·베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화 **<2차 유효성>** ·평균 일일 통증 점수의 평균 변화, 백분율 변화, 평균 일일 수면장애 점수의 변화, SF-MPQ, NPS, CGIC, PGIC **<안전성>** 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 병용약물	**<유효성>** ·ADP 점수의 베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 변화는 가바펜틴서방정 1800 QD에 대해 -1.93 (p-값 0.089), 가바펜틴서방정 600/1200 비대칭적 BID에 대해 -2.24 (p-값 0.014) 및 위약 -1.29 ·ADP 점수의 최소 50% 감소를 경험한 환자의 비율은 가바펜틴서방정 QD 군, 가바펜틴서방정 비대칭적 BID 군 및 위약군에 대해 각각 25.5%, 28.8% 및 11.8% ·PGIC 및 CGIC 척도에 대해 매우 많이 개선됨 또는 많이 개선됨으로 평가한 환자 비율, 수면장애점수 변화도 위약과 비교해 두 치료군 내에서 베이스라인에서부터 종료점까지 감소가 있었고 QD 군보다 비대칭적 BID 군에 대해 큰 개선 나타냄
[81-0046] 통증성 말초 신경병증 환자를 대상으로 가바펜틴 서방정의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험								
2상	81-0046, 24개 기관 (미국)(보고서: 2007.06.13.)	이중맹검, 무작위, 다기관, 위약대조	18세 이상 성인, 리커트 통증척도 최소 4, 1-5년내 당뇨병성 말초 신경병증에 의한 먼거리 말단부위 대칭적 통증 증상 보고한 제1형 및 제2항 당뇨병 환자 - 목표 150명, 무작위 배정 147명	가바펜틴 서방정(G-ER) 최대 3000 mg/day, -시험군1: G-ER 3000mg 1일 1회 -시험군2: G-ER 3000mg 1일 2회 (아침 1200, 저녁 800) -대조군: 위약군	적정기간 2주, 안정용량 치료기간 2주, tapering 중단 기간 1주	-	**<1차 유효성>** ·베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화(BOCF) **<2차 유효성>** ·평균 일일 통증 점수의 백분율 변화, 평균 일일 수면장애 점수의 변화, SF-MPQ, BPI, NPS, CGIC, PGIC **<안전성>** 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 병용약물	**<유효성>** ·ADP 점수 베이스라인 대비 BOCF 종점까지의 LS 평균 변화는 가바펜틴 서방정 투여군의 평균 일일 통증 점수 감소가 위약 투여군보다 컸음. 가바펜틴 서방정 QD 투여군 대 위약 투여군의 경우 통계적으로 유의 (-1.19점 차이(p=0.002))였으나 BID군은 통계적으로 유의하지 않았음
[81-0045] 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 가바펜틴 서방정의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제3상 시험								

3상	81-0045, 95개 기관 (미국)(보고서: 2010.01.05.)	이중맹검, 무작위, 다기관, 위약대조	18세 이상 성인, 리커트 통증척도 최소 4, 급성 대상포진 피부 발진 회복 후 적어도 3개월 동안 통증 경험 - 목표 378명, 무작위 배정 407명	가바펜틴 서방정(G-ER) 최대 1800 mg/day, -시험군1: G-ER 1800mg 1일 1회 -시험군2: G-ER 1800mg 1일 2회 (아침 600, 저녁 1200) -대조군: 위약군	적정기간 2주, 안정용량 치료기간 8주, tapering 중단 기간 1주	-	**<1차 유효성>** ·베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화(BOCF) **<2차 유효성>** ·평균 일일 통증 점수의 평균 변화(LOCF), 백분율 변화, 평균 일일 수면장애 점수의 변화, SF-MPQ, NPS, CGIC, PGIC, BPI, SF-36 등 **<안전성>** 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 병용약물	**<유효성>** ·ADP 점수의 베이스라인 주 대비 마지막 주까지의 평균 변화는 -1.85 (가바펜틴서방정 1800 QD; p = 0.110), -1.72 (G- ER 600/1200; p = 0.255) 및 -1.42 (위약) ·ADP 점수의 최소 50% 감소를 경험한 환자의 비율은 가바펜틴서방정 QD 군, 가바펜틴서방정 비대칭적 BID 군 및 위약군에 대해 각각 27.6% (p = 0.379), 30.4% (p = 0.167) 및 22.9% ·치료 종료 시점에, PGIC 및 CGIC에 대해 매우 많이 개선됨 또는 많이 개선됨으로 평가한 환자 비율의 양의 차이가 위약과 비교해 QD 투여와 비대칭적 BID 투여 모두에 대해 관찰되었지만, QD 군에서 통계적으로 유의한 양의 차이를 나타냄 ·평균 일일수면장애점수는 QD군에서 유의한 감소를 경험했고(-2.01; 위약 대비 명목 p = 0.015) <안전성> 이상반응은 경증 내지 중등증 어지럼증, 두통 및 오심
[81-0052] 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 가바펜틴 서방정 장기투여의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 공개 임상시험								
3상	81-0052, 42개 기관 (미국)(보고서: 2007.12.13.)	공개, 다기관 (81-0045 연장시험)	81-0045 시험 완료한 시험대상자 - 목표 약 120명, 119명 참여	가바펜틴 서방정(G-ER) 최대 1800 mg/day, -시험군: G-ER 1800mg 1일 2회 (아침 600, 저녁 1200)	적정기간 2주(81-0045 위약군에서 참여한 경우에 해당) , 안정용량 치료기간 11주, tapering 중단 기간 1주	-	**<1차 유효성>** ·베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화(BOCF) **<2차 유효성>** ·치료 마지막주 평균 일일 통증 점수, 백분율 변화, 평균 일일 수면장애 점수의 변화, SF-MPQ, NPS, CGIC, PGIC,SF-36 등 **<안전성>** 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 병용약물	**<유효성>** ·ADP 점수 변화의 추가 감소가 있었고, 가장 큰 감소는 81-0045 시험에서 위약을 투여받은 환자에서 발생함 **<안전성>** ·55.5% 대상자에서 적어도 1건의 AE가 보고됨, SAE는 4.2%에서 발생 ·가장 흔한 이상반응은 상기도 감염(5.9%), 비인두염 및 설사(각각 4.2%), 어지럼증 및 발진(각각 3.4%) ·공개 연장시험에서 보고된 더 흔한 이상반응 중 예상되지 않는 것은 없었음 ·117명 중 11명(10.3%)은 14건의 시험약의 중단으로 이어진 AE를 경험했으며 5건은 중증으로 간주되었고 3건은 SAE 였음
[81-0062] 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 가바펜틴 서방정의 유효성 및 안전성을 평가하								

는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 제3상 시험								
3상	81-0062, 89개 기관 (미국 57, 러시아 24, 아르헨티나 8)(보고서: 2009.12.18.)	이중맹검, 무작위, 다기관, 위약대조	18세 이상 성인, 리커트 통증척도 최소 4, 급성 대상포진 피부 발진 회복 후 6개월이상 5년 이하 동안 통증 경험 - 목표 450명, 무작위 배정 452명	-시험군: 가바펜틴 서방정(G-ER) 1800 mg/day 1일 1회 저녁식사와 함께 복용 -대조군: 위약군	적정기간 2주, 안정용량 치료기간 8주, tapering 중단 기간 1주	-	**<1차 유효성>** ·베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화(BOCF) **<2차 유효성>** ·PGIC 매우 많이 또는 많이 개선된 환자 비율 ·CGIC 매우 많이 또는 많이 개선된 환자 비율 ·평균 일일 수면장애 점수의 변화(BOCF) **<안전성>** 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검사, 병용약물	**<유효성>** ·ADP 점수 변화는 시험군과 위약군간 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 ·PGIC 점수에서 "매우 많이 개선" 또는 "많이 개선"으로 분류된 시험대상자의 비율과 CGIC 점수에서 "매우 많이 개선" 또는 "많이 개선"으로 분류된 시험대상자의 비율은 시험군이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았음 ·평균 일일 수면 방해 점수 변화는 위약군보다 가바펜틴 서방정 투여군에서 더 높았으나, 이 분석은 탐색적 목적으로만 수행되었다. <안전성> ·10건의 SAE(시험군 4건, 위약 6건)이 보고됨. 위약군에서 사망 한 건(심근경색) 발생 ·시험약 투여받은 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 상반응은 현기증, 졸음, 오심, 두통, 말초부종이었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 81-0062 핵심임상시험으로 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 유효성 및 안전성 확인함, 일차유효성 평가변수(베이스라인 주 대비 치료 마지막 주 평균 일일 통증 점수의 변화(BOCF))에 대하여 위약군 대비 임상적, 통계적 유의한 차이 확인됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- ISS (Integrated Summary of Safety) 제출되어 검토됨

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 최신 시판 후 사용경험 자료(PADER) 제출되어 검토됨

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 유효성 시험 81-0062는 평균 일일 통증 점수의 위약 대비 감소에 대한 우월성을 확인함. 대상포진 후 신경통의 관리를 위해 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여한 1800 mg 가바펜틴서방정의 유효성이 입증됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험에서 수집된 안전성 정보는 뉴론틴 제제와 유사한 수준이었고 가장 흔한 이상반응은 어지러움, 졸림이었음, 위약군 2명과 가바펜틴서방정 1명에서 심장관련사건으로 사망이 발생하였으나, 치료와 관련 없는 것으로 판단됨에 따라 안전성에 대한 추가적인 우려사항 확인되지 않음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 제출자료에 기반하여 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여한 가바펜틴서방정은 전반적으로 유리한 위해성-유익성 프로파일을 나타내어 신청 품목의 허가를 뒷받침하는 것으로 판단함

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과, 용법용량을 다음과 같이 시정함

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	말초 신경병증성 통증의 치료	대상포진 후 신경병증성 통증	임상시험성적에 관한 자료
용법용량	이 약은 동일 성분의 다른 약물과 교차 사용하지 않는다. 이 약은 1일 1회 저녁 식사와 함께 복용하며, 표 1에 따라 1800mg 용량까지 점진적으로 증량한다.	이 약은 동일 가바펜틴 성분의 다른 약물과 교차 사용하지 않는다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다. 1. 성인 이 약은 1일 1회 저녁 식사와 함께 복용한다. 공복에 복용하는 경우, 가바펜틴의 흡수가 크게 낮아질 수 있다. 성인 권장용량은 1일 1회 1800 mg이다. 표 1에 따라 2주간에 걸쳐 1800mg 용량까지 점진적으로 증량한다.	

	이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다. 이 약의 투여용량 감소, 투여 중단하거나 다른 약물로 대체하는 경우, 적어도 1주일 이상에 걸쳐 점진적으로 이루어져야 한다. (처방자의 판단에 따른다.) 성인: 이 약의 단계적 적정투여는 다음과 같이 한다. <표 1. 생략> 1. 신장애 환자 신장애 환자에 대해 표 2에 따라 이 약의 용량을 조정해야 한다. 신장애 환자는 이 약 일일 용량 300 mg으로 시작해야 한다. 이 약은 표 1에 제시된 일정에 따라 적정해야 한다. 신장애 환자의 일일 용량은 내약성 및 임상 유익성에 기초하여 개별화되어야 한다. <표 2 생략> 이 약의 복용을 잊은 경우, 생각난 즉시 식사와 함께 복용한다. 다음 복용 시간에 가까워진 경우, 누락한 용량은 건너뛰고, 정해진 시간에 다음 용량을 복용한다. 두 용량을 동시에 복용하지 않는다.	<표1. 생략> 이 약의 투여용량을 감소하거나, 투여를 중단하거나 다른 약물로 대체하는 경우에는, 처방자의 판단에 따라 적어도 1주일 이상에 걸쳐 점진적으로 감량이 이루어져야 한다. 이 약의 복용을 잊은 경우, 생각난 즉시 식사와 함께 복용한다. 다음 복용 시간에 가까워진 경우, 누락한 용량은 건너뛰고, 정해진 시간에 다음 용량을 복용한다. 두 용량을 동시에 복용하지 않는다. 신경병증성 통증의 치료에서, 5개월 이상의 투여기간에 대한 가바펜틴의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 2. 신기능 장애 환자 신기능 장애 환자에 대해 표 2에 따라 이 약의 용량을 조정해야 한다. 신장애 환자는 이 약 일일 용량 300 mg으로 시작해야 한다. 이 약은 표 1에 제시된 일정에 따라 적정해야 한다. 신장애 환자의 일일 용량은 내약성 및 임상 유익성에 기초하여 개별화되어야 한다. <표 2. 생략> 3. 고령자 신기능이 저하된 고령자의 경우에는 용량 감소가 필요할 수도 있다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 (Gralise® 300mg, 600mg 정제 (Almatica, 2011.01.28. 허가))

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 뉴론틴정600/800mg, 뉴론틴캡슐100/300/400mg (한국화이자제약(주))와 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	알보젠코리아	**허가일**	2023.3.20.
제품명	그랠리즈서방정300밀리그램/600밀리그램 (가바펜틴)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	
주성분 및 함량	1정 중 가바펜틴(USP) 300mg/600mg		
효능·효과	대상포진 후 신경병증성 통증		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
자살생각 및 자살행동	일반적인 의약품 감시 시판 후 사용성적조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
남용과 의존	일반적인 의약품 감시 시판 후 사용성적조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
소아 임부 또는 수유부	일반적인 의약품 감시 시판 후 사용성적조사	첨부문서

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