의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.09.14.	접수번호	20220166126
신청구분	자료제출의약품 3. 유효성분의 함량증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법·용량		
신 청 인 (회사명)	(주)유한양행		
제 품 명	유한프레가발린서방정75밀리그램(프레가발린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	프레가발린(원료의약품 등록번호 : 94-4-ND)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1정(463.5밀리그램) 중 프레가발린 75.0밀리그램		
신청사항 효능효과	성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료		
신청사항 용법용량	1. 이 약은 1일 1회, 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에게 처방할 경우 용량이 조절되어야 한다('2. 신기능 장애 환자'항 참고). 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다. 투여의 중단: 현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다. 2. 신기능 장애 환자 경증 신장애(추정 사구체 여과율(eGFR) ≥ 60 및 < 90 mL/min/1.73m2) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 신장애(eGFR ≥ 30 및 < 60 mL/min/1.73m2) 환자의 경우, 이 약의 권장 용량은 절반으로 줄여 시작용량으로 1일 1회 75mg이다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 300mg까지 증량할 수 있다. 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73m2) 또는 말기 신질환 환자에		

		대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다(사용상의 주의사항 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '(2)약동학적 정보'항 참조). 3. 간기능 장애 환자 이 약은 간기능 장애 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 4. 소아 및 청소년 환자 이 약은 만 19세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 5. 고령자(만 65세 이상) 신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.
최종 허가 사항	허가일자	'22.12.30.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		해당없음

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김연수 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서	(안유)순환신경계약품과 (기시)첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 조혜영 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 (기시) 이서윤 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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 : 성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료

○ 용법·용량

1. 이 약은 1일 1회, 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다('2. 신기능 장애 환자'항 참고).

성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg 1정을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다.

투여의 중단:
현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.

2. 신기능 장애 환자
이 약(프레가발린 75mg)은 중등증 신장애 환자의 시작용량으로만 사용한다.

용량 의존적 이상반응을 고려하였을 때, 프레가발린이 주로 신장으로 배설되므로 신기능이 저하된 환자에서는 용량을 조절한다. 신장애 환자에서의 용량조절은 추정 사구체 여과율(eGFR)에 근거한다[표1].

[표 1] 신기능에 근거한 이 약의 용량 적용

추정 사구체 여과율 (eGFR*, mL/min/1.73m^2)	프레가발린 1일 총 투여량		투여방법
	시작용량 (mg/일)	최대용량 (mg/일)	
≥60	150	600	1일 1회
≥30-<60	75	300	1일 1회

* 추정 사구체 여과율(eGFR)은 아래의 MDRD(Modification of Diet in Renal Disease) 공식에 의해 계산할 수 있다.

eGFR (mL/min/1.73m^2)= 175 x (Scr, std)$^{-1.154}$ x (나이)$^{-0.203}$ x (0.742 여성의 경우) x (1.212 흑인인 경우)

Scr, std: 혈장 크레아티닌은 표준화된 분석법으로 측정 (mg/dL)

추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 mL/min/1.73m2 미만인 중증 신장애 또는 말기 신질환 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다(사용상의 주의사항 '12. 전문가를 위한 정보' 중 '(2)약동학적 정보'항 참조).

3. 간기능 장애 환자
이 약은 간기능 장애 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

4. 소아 및 청소년 환자
이 약은 만 19세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

5. 고령자(만 65세 이상)
이 약은 만 65세 이상의 고령자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

(1) 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

(2) 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 프레가발린 또는 이 약의 성분에 과민한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 당뇨환자: 최근 프레가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨환자는 혈당강하제의 용량 조정이 필요할 수 있다.

2) 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 경험에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고된 바 있다. 안면, 입주위 및 상기도 부종과 같은 혈관부종의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 이 약 복용을 중단해야 한다.

3) 고령자: 프레가발린의 투여는 고령의 환자에서 우연한 상해의 빈도를 증가시킬 수 있는 어지러움 및 졸음과 연관되었다. 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 조사에서 의식 소실, 혼돈, 정신 장애가 보고된 바 있다. 따라서 이 약의 잠재적인 효과에 익숙해질 때까지 주의하도록 환자에게 주지 시켜야 한다.

4) 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 경험에서, 일시적 시야흐림과 시력의 다른 변화가 보고되었다. 복용 중단으로 이러한 증상이 사라지거나 개선될 수 있다.
5) 프레가발린을 보조제로서 투여하여 발작을 조절한 후 프레가발린을 단독요법으로 투여하기 위해 병용중인 항뇌전증약을 중단한 경험에 대한 자료는 충분치 않다.
6) 프레가발린 속방캡슐을 단기간 또는 장기간 치료하다 중단한 후에, 일부 환자에서 불면증, 두통, 구역, 불안, 설사, 인플루엔자유사증후군, 안절부절, 우울, 통증, 발작, 다한증 및 어지러움과 같은 금단 증상이 관찰되었다.
7) 프레가발린은 약물 남용과 관련된 수용체에 작용한다고 알려져 있지 않다. 하지만 프레가발린 속방캡슐의 시판후 자료에서 오용 및 남용, 의존 사례들이 보고되었다. 다른 모든 CNS 활성 약물과 마찬가지로, 환자들의 약물 남용 및/또는 정신 장애병력을 주의 깊게 검토해야 한다. 프레가발린 오용, 남용 또는 의존(예, 내성의 발전, 투여용량 증량, 약물추구 행위)이 환자들에게 나타나는지 관찰해야 한다.
8) 신기능 장애에 대한 약물 중단의 효과가 체계적으로 연구된 바는 없으나, 프레가발린 속방캡슐의 중단이나 용량 감소 후에 신기능이 개선되었다는 보고가 있었다.
9) 프레가발린 노출과 울혈성 심부전 사이에 인과관계가 확인된 바는 없으나, 프레가발린 속방캡슐의 시판후 조사에서 프레가발린을 투여한 일부 환자의 울혈성심부전이 보고된 바 있다. 임상적으로 유의한 심장 또는 말초혈관 질환이 없는 환자에 대한 단기 시험에 의하면, 고혈압이나 울혈성심부전 같은 심혈관계 합병증과 말초성 부종 사이에 명백한 관련이 나타나지 않았다. 중증의 울혈성심부전 환자에 대한 자료가 충분치 않으므로 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.
10) 이 약과 아편유사 진통제를 병용투여 시, 중추신경계 억제 위험성이 있으므로 주의한다. 아편유사 진통제 사용자군에 대한 관찰연구에서, 이 약과 아편유사 진통제를 병용투여하는 환자들이 아편유사 진통제 단독투여시 보다 아편유사 진통제 관련 사망의 위험이 더 높았다 (보정된 오즈비 (aOR): 1.68, 95%신뢰구간: 1.19-2.36).
11) 이 약 사용과 관련하여 중증 호흡 억제가 보고되었다. 호흡 기능 저하, 호흡기 또는 신경계 질환, 신장 장애 및 고령자는 이러한 중증 이상 반응을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 이러한 환자에게는 용량 조정이 필요할 수 있다.
12) 가임 여성/피임: 임신 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 이 약을 투여 시 태아에게 주요 선천성 기형이 발생할 수 있다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확하게 상회하지 않는 한 임부에 투여하지 않는다. 가임 여성에 투여 시 효과적인 피임법을 사용해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

4. 이상반응

(1) 이 약에서 보고된 이상반응

이 약에 대한 안전성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 12주간의 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(대조약:프레가발린 속방캡슐) 임상시험(n= 370)에서 평가되었다.

이상반응은 이 약 투여군에서 97명(52.72%), 대조약 투여군에서 93명(50.00%)에서 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 이 약 투여군에서 어지러움 53명(28.80%), 졸음 16명(8.70%), 부종, 전신부종 각 5명(2.72%)이었으며, 대조약 투여군에서는 어지러움 33명(17.74%), 졸음 11명(5.91%), 말초부종, 비인두염 각 7명(3.76%) 이었다.

이상반응 중 임상시험용의약품과 인과관계가 있는 것으로 판단된 약물이상반응(ADR)은 이 약 투여군에서 83명(45.11%), 대조약 투여군에서 68명(35.56%)에서 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 이약 투여군에서는 어지러움 53명(28.80%), 졸음 16명(8.70%), 전신부종 5명(2.72%) 이었고, 대조약 투여군에서는 어지러움 32명(17.20%), 졸음 11명(5.91%), 말초부종 7명(3.76%)이었다.

두 치료군에서 가장 빈번하게 발생한 약물 이상반응인 어지러움의 중등도는 대부분 경증 또는 중등증이었다.

중대한 이상반응은 이 약 투여군에서는 발생하지 않았으며, 대조약 투여군에서는 청력저하, 서혜부헤르니아, 흉통, 수부골절, 결장암이 각 1명씩 발생하였다. 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다.

투여중단을 초래한 이상반응은 이 약 투여군에서 6명(3.26%), 대조약 투여군에서 2명(1.08%)에서 발생하였다. 이약 투여군에서 어지러움 4명(2.17%), 부종, 인플루엔자, 가려움증, 두드러기가 각 1명(0.54%)씩이었으며, 대조약 투여군에서는 어지러움, 졸음이 각 1명씩(0.54%)씩 보고되었다. 이중 인플루엔자 1건을 제외하고 모두 약물이상반응이었다.

[표1] 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	이 약 투여군 (n=184) n(%)	대조약 투여군(n=186) n(%)
신경계 장애		
어지러움	53(28.80)	33(17.74)
졸음	16(8.70)	11(5.91)
두통	1(0.54)	3(1.61)
평형 장애	2(1.09)	0
몽롱함	2(1.09)	0
전신이상 및 투여부위 상태		
부종	5(2.72)	6(3.23)
말초부종	3(1.63)	7(3.76)
전신부종	5(2.72)	1(0.54)
흉통	3(1.63)	2(1.08)

피로	2(1.09)	1(0.54)
무기력증	2(1.09)	0
위장관계 장애		
설사	2(1.09)	4(2.15)
소화불량	3(1.63)	3(1.61)
변비	2(1.09)	2(1.08)
구역	2(1.09)	2(1.08)
만성위염	1(0.54)	2(1.08)
구강건조	2(1.09)	0
감염 및 기생		
코인두염	2(1.09)	7(3.76)
피부 및 피하조직 장애		
가려움증	4(2.17)	3(1.61)
두드러기	2(1.09)	2(1.08)
발진	0	2(1.08)
실험실적 검사		
알라닌아미노트란스페라제(ALT) 증가	3(1.63)	0
아스파테이트아미노트란스페라제(AST) 증가	3(1.63)	0
혈중 크레아티닌포스포키나제(CPK) 증가	0	2(1.08)
간효소 증가	0	2(1.08)
체중증가	0	2(1.08)
근골격계 및 결합조직 장애		
근육골격통증	2(1.09)	3(1.61)
등통증	2(1.09)	0
대사 및 영양 장애		
고혈당증	4(2.17)	1(0.54)
눈의 장애		
시야흐림	2(1.09)	0
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애		
기침	2(1.09)	1(0.54)
혈관계		
저혈압	2(1.09)	0
정신계		
성욕감소	2(1.09)	0
신장 및 비뇨기계 장애		
혈뇨	1(0.54)	2(1.08)

[표2] 임상시험에서 보고된 약물이상반응

	이 약 투여군 (n=184) n(%)	대조약 투여군 (n=186) n(%)
신경계 장애		
어지러움	53(28.80)	32(17.20)
졸음	16(8.70)	11(5.91)
평형 장애	2(1.09)	0
몽롱함	2(1.09)	0
두통	0	2(1.08)
구음장애	0	1(0.54)
감각저하	0	1(0.54)
기억장애	1(0.54)	0

실신전상태	0	1(0.54)
전신이상 및 투여부위 상태		
말초부종	2(1.09)	7(3.76)
부종	3(1.63)	5(2.69)
전신부종	5(2.72)	1(0.54)
무기력증	2(1.09)	0
피로	2(1.09)	0
보행장애	1(0.54)	1(0.54)
흉통	1(0.54)	0
안면부종	0	1(0.54)
이상기분(멍한 느낌)	1(0.54)	0
통증	1(0.54)	0
발열	1(0.54)	0
위장관계 장애		
구역	2(1.09)	2(1.08)
만성위염	0	2(1.08)
구강건조	2(1.09)	0
소화불량	1(0.54)	1(0.54)
복부 불쾌감	0	1(0.54)
설사	0	1(0.54)
위염	0	1(0.54)
역류성식도염	0	1(0.54)
구토	0	1(0.54)
피부 및 피하조직 장애		
가려움증	2(1.09)	3(1.61)
발진	0	2(1.08)
두드러기	1(0.54)	1(0.54)
홍반	0	1(0.54)
실험실적 검사		
알라닌아미노트란스페라제(ALT) 증가	3(1.63)	0
아스파테이트아미노트란스페라제(AST) 증가	3(1.63)	0
체중증가	0	2(1.08)
혈중 크레아티닌포스포키나제(CPK) 증가	0	1(0.54)
간효소 증가	0	1(0.54)
정신계		
성욕감소	2(1.09)	0
망상	1(0.54)	0
불면증	1(0.54)	0
혈관계		
안면홍조	0	1(0.54)
고혈압	0	1(0.54)
저혈압	1(0.54)	0
심장계		
두근거림	1(0.54)	1(0.54)
눈		
시야흐림	1(0.54)	0
시각장애	1(0.54)	0
감염 및 기생		
위장염	0	1(0.54)

코인두염	0	1(0.54)
부상, 중독 및 시술후 합병증		
넘어짐	1(0.54)	0
인대염좌	0	1(0.54)
대사 및 영양 장애		
고혈당증	1(0.54)	0
식욕증가	0	1(0.54)
귀 및 미로 장애		
현훈	0	1(0.54)
근골격계 및 결합조직 장애		
뼈관절병증	1(0.54)	0
생식계 및 유방		
발기부전	0	1(0.54)

(2) 프레가발린 속방캡슐에서 보고된 이상반응

1) 이 약의 임상프로그램에서는 12,000명 이상의 환자들에게 약물이 투여되었으며, 이 중 7,000명 이상의 환자들은 이중맹검, 위약대조 임상시험에 참여한 환자들이었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 졸음이었고, 이상반응은 대체로 경증에서 중등도로 나타났다. 모든 대조임상시험에서 이상반응으로 인한 투여의 중단은 프레가발린을 투여한 환자의 14%, 위약을 투여한 환자의 5%에서 나타났다. 투여의 중단을 가져온 가장 흔한 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다. 임상 시험들의 통합 분석 (pooled analysis)에서 약물 관련으로 선택된 이상반응을 아래의 표에 기관계(SOC) 및 빈도에 따라 기재하였다. 이런 용어들의 빈도는 임상시험자료 중 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기초하였다.

- 매우 흔하게: ≥1/10
- 흔하게: ≥1/100, <1/10
- 흔하지 않게: ≥1/1000, <1/100
- 드물게: <1/1000

아래의 표에 기재된 이상반응은 기저질환 및/혹은 병용약물과 연관되어 나타날 수도 있다.

[표 3] 임상시험 경험에서의 이상반응

기관계(SOC)	이상반응
감염	
흔하게	코인두염
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	중성구감소증
대사 및 영양	
흔하게	식욕증가
흔하지 않게	식욕부진, 저혈당
정신계	

흔하게	혼돈, 방향감장애, 자극과민성, 우울, 다행감, 성욕감소, 불면증
흔하지 않게	이인증, 성감이상증, 안절부절, 초조, 기분동요, 감정저하, 감정상승, 적절한 용어 찾기의 어려움, 환각, 비정상적인 꿈, 성욕증가
드물게	공황발작, 억제불능, 무감동
신경계	
매우 흔하게	어지러움, 졸음
흔하게	실조, 운동협조이상, 평형장애, 기억상실, 주의력 장애, 기억력 장애, 떨림, 구음장애, 감각이상, 감각저하, 진정, 졸음증
흔하지 않게	인지력장애, 안구진탕, 언어장애, 간대성근경련, 반사저하, 운동이상, 정신운동성 과민, 체위성어지러움, 지각과민, 작열감, 활동떨림, 실신
드물게	혼미, 운동저하증, 후각이상, 미각소실, 필기장애
눈	
흔하게	시야흐림, 복시
흔하지 않게	간접시 상실(주변시력상실), 시야장애, 시야결손, 광시증, 안구건조, 안구종창, 시력감소, 안구통증, 눈피로, 눈물분비증가, 안구자극
드물게	산동, 진동시, 시야의 심도인지 변화, 사시, 시야 밝음(brightness)
귀 및 미로	
흔하게	현훈
흔하지 않게	청각과민증
심장계	
흔하지 않게	1도 방실차단, 빈맥, 동성서맥
드물게	동성빈맥, 동성부정맥
혈관계	
흔하지 않게	저혈압, 고혈압, 홍조, 안면홍조, 말초 냉증
호흡기계	
흔하지 않게	호흡곤란, 비출혈, 기침, 비울혈, 비염, 코골이
드물게	인후긴장, 비강건조
알수 없음	호흡 억제
소화기계	
흔하게	구토, 복부팽만, 변비, 구강건조, 고창(방귀)
흔하지 않게	타액분비과다, 역류성식도염, 구강감각 저하
드물게	복수, 연하곤란, 췌장염
피부 및 피하조직	
흔하지 않게	발한, 구진상 발진, 두드러기
드물게	식은땀
근골격계 및 결합조직	
흔하게	근육경련, 관절통, 등통증, 사지통증, 자궁경부경련
흔하지 않게	관절종창, 근육통, 근육연축, 목의 통증, 근육경직
드물게	횡문근융해
신장 및 비뇨기계	
흔하지 않게	배뇨장애, 요실금
드물게	요감소, 신부전
생식계 및 유방	
흔하지 않게	발기부전, 사정지연, 성기능장애, 월경통
드물게	무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대
전신이상 및 투여 부위	
흔하게	말초부종, 부종, 보행이상, 넘어짐, 취한느낌, 느낌이상, 피로
흔하지 않게	흉부조임감, 전신부종, 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증
검사	
흔하게	체중증가

흔하지 않게	알라닌 아미노트란스페라제(ALT) 증가, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, 아스파테이트 아미노트란스페라제(AST) 증가, 혈당 증가, 혈소판 수치 감소, 혈중 칼륨 감소, 체중감소
드물게	혈중 크레아티닌 증가, 백혈구 수치 감소

2) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

① 국외 시판 후 경험

- 면역계: 흔하지 않게: 과민성, 드물게: 혈관부종, 알레르기 반응
- 신경계: 매우 흔하게: 두통, 흔하지 않게: 의식 소실, 정신 장애
- 눈: 드물게: 각막염
- 심장: 드물게: 울혈성 심부전
- 호흡기계: 드물게: 폐부종
- 소화기계: 흔하게: 구역, 설사, 드물게: 혀부종
- 피부 및 피하조직: 흔하지 않게: 안면 부종, 가려움, 드물게: 스티븐스-존스 증후군, 독성표피괴사용해
- 신장 및 비뇨기계: 드물게: 요저류
- 생식계 및 유방: 드물게: 여성형 유방증
- 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 권태

빈도불명의 쇼크, 아나필락시스 유사 증상, 피부점막안증후군(스티븐스-존스 증후군), 다형홍반이 나타날 수 있으므로 잘 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.

② 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 4.96%(195명/3,926명, 262건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30%(169명/3,926명, 226건)이었다. 졸음이 1.73%(68명/3,926명, 68건)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 67건), 구강건조 0.53%(21명/3,926명, 21건), 부종 0.31%(12명/3,926명, 12건), 현훈 0.18%(7명/3,926명, 7건), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 5건), 떨림, 경련악화가 각각 0.10%(4명/3,926명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력, 보행이상
- 정신계: 성욕감소, 수면장애, 불면증
- 신경계: 운동실조, 구어장애, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
- 소화기계: 변비, 위장장애, 혈변
- 신장 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
- 생식계 유방: 발기부전
- 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가

- 눈: 복시, 시야흐림
- 귀 및 부속기관: 귀울림
- 피부 및 피하조직: 안면부종, 피부질환
- 검사: 혈중크레아티닌증가, 체중증가

이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련 악화 0.10%(4명/3,926명, 4건), 위장장애, 귀울림, 수면장애, 피부질환, BUN증가, 혈변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 1건)으로 보고되었다.

중대한 유해사례가 인과관계와 상관없이 2명에서 3건(대장암종, 위장염, 폐렴) 보고되었다.

신장애 환자에서 유해사례 발현율이 15.71%(11명/70명, 14건)로 높게 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00% (7명/70명, 10건)로 관찰되었다.

3) 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 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. 항뇌전증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물 치료 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항뇌전증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

4) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 정신계: 섬망

5) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년 6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 신경계: 마비(얼굴마비)

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 프레가발린이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
2) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되지 않았다.
3) 운전 및 기계 사용에의 영향: 프레가발린은 어지러움 및 졸음을 유발할 수 있다. 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로한 12주간의 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(대조약: 프레가발린 속방캡슐) 임상시험에서, 이 약은 대조약 보다 더 높은 빈도로 어지러움과 졸음이 보고되었다(어지러움 28.80% vs 17.74%, 졸음 8.70% vs 5.91%). 이 약을 처방받는 환자들은 이 약이 환자들의 이런 활동에 영향을 주는지에 대해 알기 전까지는 이 약을 복용하는 동안 운전 및 복잡한 기계의 조작 혹은 잠재적인 위험성이 있는 활동을 하지 않도록 권고되어야 한다.
4) 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)를 포함하여 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응(SCAR)이 이 약의 치료와 관련하여 국외에서 드물게 보고되었다. 처방 시 환자에게 징후와 증상을 알리고 피부 반응을 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 추가 연구는 실시되지 않았다.
프레가발린에 대하여 알려진 약물상호작용 정보는 다음과 같다.

1) 프레가발린은 인체에서 거의 대사되지 않으며, 주로 미변화체로 뇨로 배설된다(2%미만의 용량만이 대사체로 뇨에서 재흡수 됨). in vitro에서 약물의 대사를 저해하지 않으며, 혈장 단백질에 결합하지 않아 약동학적 상호작용을 유발하지 않고, 또한 이에 영향을 받지 않는 것으로 보인다.
2) 따라서, in vivo시험에서 프레가발린과 페니토인, 카바마제핀, 발프론산, 라모트리진, 가바펜틴, 로라제팜, 옥시코돈, 에탄올 사이에는 임상적으로 연관성 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 모집단에 대한 약동학적 분석에서 경구용 혈당강하제, 이뇨제, 인슐린, 페노바르비탈, 티아가빈 및 토피라메이트는 프레가발린의 클리어런스에 임상적으로 유의적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
3) 프레가발린과 노르에치스테론 및/혹은 에치닐 에스트라디올과 같은 경구피임제의 병용투여는 상호간의 항정 상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

4) 대조 임상시험에서, 프레가발린과 옥시코돈, 로라제팜, 에탄올의 다회 병용투여는 호흡에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 프레가발린은 옥시코돈으로 인해 발생한 인지력 및 운동기능의 감소에 영향을 미친다. 프레가발린은 에탄올 및 로라제팜의 효과를 증강시킬 수 있다.
5) 시판 후 조사에서, 약물남용 환자를 포함하여 프레가발린과 다른 중추신경계 억제제를 복용한 환자에서 호흡부전, 혼수 및 사망이 보고된 바 있다.
6) 시판 후 조사에서, 아편유사 진통제와 같은 변비 유발 성분의 약물과 병용투여 시, 하부소화기계 기능 감소 (예를 들어, 장폐쇄증, 무력 장폐쇄증, 변비)와 관련된 사례가 보고된 바 있다.
7) 고령의 지원자에서 약력학적 상호작용에 대한 연구는 행하여지지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부: 임부를 대상으로 프레가발린을 투여한 적절한 자료는 제한적이다.
임신 중 프레가발린 노출에 대한 2,700건 이상을 포함하는 관찰연구자료(덴마크, 핀란드, 노르웨이 및 스웨덴에서 행정 및 의료기록부의 정기적인 수집 데이터)에서 프레가발린 노출에 따른 주요 선천성기형, 부정적인 출생결과 및 출생 후 비정상적인 신경발달 결과의 위험성을 추정하였다.
· 주요 선천성기형: 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 보정된 유병률(aPRs) 및 95% 신뢰구간(CI)은 1.13(0.97-1.33)으로 통계적으로 유의한 증가는 관찰되지 않았다.
· 출생 결과 : 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 사산 (aPRs=1.72, 95 % CI 1.02-2.91) 및 임신기간보다 작은 영아(SGA, aPRs=1.21, 95 % CI 1.01-1.44) 항목을 제외하고는 저체중 출생, 조산, 낮은 아프가(Apgar)점수 및 소두증의 위험성은 통계적으로 유의한 증가를 나타내지 않았다.
· 출생 후 신경발달 결과 : 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD), 자폐스펙트럼 장애(ASD) 및 지적장애(ID)의 보정된 위험비(aHR)와 95% 신뢰구간(CI)은 각각 1.32(1.04-1.67), 1.00(0.68-1.47), 1.03 (0.80-1.32)이었다.
일부 유의하게 나타난 결과(사산, SGA, ADHD)는 충분하지 않은 예수와 교란인자 등을 고려하여 신중하게 해석해야 한다.
동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 임부에 투여하지 않는다. 가임여성에 투여시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.
2) 수유부: 프레가발린은 수유부의 모유 중으로 이행된다. 영아에 대한 프레가발린의 안전성은 밝혀진바 없으므로 프레가발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 영아에 대한 모유수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하

여 모유수유를 중단할지 또는 프레가발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여
이 약은 만 19세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
1) 이 약은 만 65세 이상의 고령자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.
2) 고령자에서 연령 증가에 따라 프레가발린의 클리어런스는 감소하는 경향이 있다. 프레가발린의 경구 클리어런스의 감소는 고령에 따른 크레아티닌 클리어런스의 감소와 연관된다. 신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

10. 과량투여시의 처치
프레가발린 속방캡슐의 시판 후 조사에서, 프레가발린의 과량투여시 관찰된 가장 흔한 이상반응은 정동장애, 졸림, 혼돈 상태, 우울증, 동요, 안절부절이었다. 발작도 보고되었다. 프레가발린을 과량 투여 시, 일반적인 보조요법(supportive measures) 및 필요하다면 혈액투석이 필요하다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
(1) 약리작용
프레가발린은 중추신경계 조직에서 α2-δ 부위(전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 보조적 아단위)에 높은 친화력으로 결합한다. 프레가발린의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 유전적으로 변형된 마우스에서의 결과 및 가바펜틴과 같이 프레가발린과 구조적으로 연관된 화합물에서의 결과는 α2-δ 아단위에의 결합이 동물에서 프레가발린의 통각억제 및 항발작 효과와 관련 있을 수 있다는 점을 시사한다. 신경 손상 동물모델에서, 프레가발린이 척수 내 전-통각 (pro nociceptive) 신경전달물질의 칼슘 의존적 방출을 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 α2-δ 부위를 포함하는 칼슘채널 수송(trafficking)을 방해 및/또는 칼슘의 흐름을 감소시킴으로써 나타날 수 있다. 이외에도 신경손상 및 만성 통증 동물 모델을 통한 증거는 프레가발린의 통각억제 활성이 척수 내 통증 전달을 조절하는 뇌간에서 유래한 하행성 노르아드레날린 및 세로토닌성 경로와

의 상호작용을 통해 매개될 수 있음을 시사한다.
프레가발린은 억제성 신경전달물질인 GABA의 구조 유도체이나 GABAA, GABAB 또는 벤조디아제핀 수용체와 직접 결합하지 않고, 배양 뉴런에서 GABAA에 대한 반응을 확장시키지 않으며, 랫드 뇌의 GABA 농도를 변화시키거나 GABA 흡수 또는 분해에 급성 영향을 주지 않는다. 그러나 배양 뉴런에서 지속적인 프레가발린의 적용은 GABA 수송 단백질의 밀도를 증가시키고 기능적 GABA 수송 비율을 증가시킨다. 프레가발린은 나트륨 채널을 차단하지 않고, 아편 수용체에서 활성화되지 않으며 COX 효소 활성을 변화시키지 않는다. 세로토닌 및 도파민 수용체에서 비활성이며 도파민, 세로토닌 또는 노르아드레날린 재흡수를 억제하지 않는다.

(2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 특성은 아래와 같이 평가되었다.

1) 용량 간의 생물약제학적 비교자료

이 약 150mg과 이 약 300mg의 용출 양상은 동등하였다.

2) 속방캡슐과의 약동학적 특성 비교

건강한 성인을 대상으로 이 약 300 mg(시험약)을 1일 1회, 3일간 반복 투여했을 경우의 약동학적 특성을 프레가발린 속방캡슐 150mg(대조약)을 1일 2회, 3일간 반복 투여 했을 경우와 비교하였다. 이때, 프레가발린의 Cmax,ss, AUCtau에 대한 기하평균 비 (시험약/대조약)의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25에 모두 포함되어, 생물학적으로 동등하였다.

3) 식이영향 평가 임상

건강한 성인을 대상으로 음식물 섭취가 이 약의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위하여, 이 약 300 mg 을 공복 상태에서 투여 시와 고지방 식사 후 투여 시를 비교하였다. 고지방 식사는 프레가발린의 Cmax와 AUClast를 각각 약 65%, 약 79% 증가시켰다

4) 특수 집단에서의 약동학

신장애

신장애 환자에 대한 약동학 시험에서 이 약을 75mg 용량으로 단회 투여했을 때, 중등증 신장애 환자의 경우, 이 약의 AUClast는 정상 신기능을 가진 피험자 및 경증 신장애 환자와 비교하였을 때, 평균 2.5배 증가하였다. 이 약을 1일 1회 반복 투여 시 항정상태의 노출(AUCss)을 예측한 결과, 중등증 신장애 환자에서 75mg 투여 시 AUCss는 정상 신기능을 가진 피험자 및 경증 신장애 환자에서 150mg 투여 시와 유사했다. 따라서, 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량 감소가 권장된다(용법·용량 '2.신기능 장애 환자'항 참조).

경증 신장애 환자와 정상 신기능을 가진 피험자 간에 AUClast는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 경증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

중증 신장애 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

(3) 임상시험 정보

말초 신경병증성통증(당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통) 환자에서, 이 약 저녁 식후 1일 1회 복용 시와 대조약(프레가발린 속방캡슐) 1일 2회 복용시의 안전성과 유효성을 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 임상시험을 통해 비교 평가하였다. 이 약과 대조약은 1일 150mg~600mg 범위에서 4주간 대상자별로 적정되었으며, 이후 8주간의 고정용량 투약기를 거쳐 총 12주간 투약되었다.

1) 일차 유효성 평가변수

일차 유효성 평가 변수로서, 이약과 대조약의 12주 투약기간의 마지막 7일 간의 평균 DPRS(daily pain rating scale) 점수를 비교하였다.

마지막 7일간의 평균 DPRS 점수에 대한 LS Mean(±SE)은, 이 약 투여군에서 3.01(±0.13)점, 대조약 투여군에서 3.06(±0.13)점이었으며, 두 치료군의 DPRS 점수 차이(대조약 투여군 - 이 약 투여군)에 대한 LS Mean(±SE) 및 95% 신뢰구간은 0.06(±0.19)[-0.31, 0.42]이었다.

단측 유의수준 2.5% 하에서 신뢰구간 하한(-0.31)이 비열등성 한계인 -0.78보다 컸으므로, 이 약 투여군이 대조약 투여군과 비교하여 열등하지 않음을 확인 하였다. 그 결과를 아래표에 나타내었다.

	이 약(N=146)	대조약(N=150)
MMRM (반복측정혼합효과모형)		
최소제곱평균(표준오차)	3.01(0.13)	3.06(0.13)
95% 신뢰구간	[2.74, 3.27]	[2.80, 3.33]
차이에 대한 최소제곱평균 (SE)	0.06(0.19)	
차이에 대한 95% 신뢰구간	[-0.31, 0.42]	

2) 이차 유효성 평가 변수

이차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 각 방문 시점의 마지막 7일 간 평균 DPRS 점수 및 점수의 변화량의 경우, 모든 방문 시점에서 기저치 대비 평균 DPRS 점수가 통계적으로 유의하게 감소하였고(all $p<0.0001$), 두 군간 평균 DPRS 점수 차이의 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 한계인 -0.78보다 커서 이 약 투여군이 대조약 투여군과 비교하여 모든 방문 시점에서 열등하지 않음을 확인하였다.

기저치 대비 평균 DPRS 점수의 기간-보정 변화량은 두 치료군이 유사하였으며, 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

기저치 대비 각 방문 시점의 마지막 7일 평균 DPRS 점수가 30% 이상 감소한 대상자의 비율은 두 치료군에서 유사하게 나타났으며, 모든 시점에서 두 치료군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(4) 독성시험 정보

1) 동물에 대한 약리학적 안전성시험결과 프레가발린은 임상적으로 연관된 용량

에서 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 랫드 및 원숭이에 대해 실시한 반복 투여 독성시험에서 활동감소, 활동증가 및 운동실조와 같은 중추신경계에 대한 영향이 관찰되었다. 임상 최고 추천 용량에서의 인체 평균 노출의 5배 이상에 해당되는 용량에 장기간 노출된 고령의 albino 랫드에서 망막위축 빈도의 증가가 관찰되었다.

2) 프레가발린은 마우스, 랫드, 혹은 토끼에서 태자독성을 유발하지 않았다. 랫드 및 토끼에서의 태자독성은 인체 투여용량보다 상당히 높은 고용량에 노출된 경우에만 나타났다. 출생 전후에 대한 독성시험에서, 프레가발린은 인체 최고 추천용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 랫드의 태자에서 발달독성을 나타내었다.
3) 프레가발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유전독성을 나타내지 않았다.
4) 프레가발린은 랫드 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 인체 추천 최고용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 랫드에서 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 평균 인체 노출용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 종양빈도의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나 고용량의 노출에서 혈관육종 빈도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프레가발린으로 유도된 종양형성의 기전은 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 단기간 및 제한된 장기간의 임상자료를 근거로 랫드 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증거는 없다.
5) 어린 (Juvenile) 랫드에서 나타난 독성의 종류는 성인 랫드에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았으나, 태자 랫드에서 좀 더 예민하였다. 치료용량의 노출에서, 활동증가, 이갈이 및 성장에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가 억제)등의 중추신경계 임상증후의 증거가 있었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 인체 치료 노출의 2배 이상의 용량에 1-2주 동안(청각놀람 반응)/5주 동안(학습/기억) 노출된 랫드의 태자에서 신경행동/인지에 대한 영향이 관찰되었다. 인체치료노출의 2배 이상의 용량으로 1-2주 동안 노출된 어린 랫드에서 청각놀람반응의 감소가 나타났다. 9주 동안 노출한 후에는 이러한 효과가 더 이상 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지 : 프레가발린, 94-4-ND, 에이치엘지노믹스㈜, 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

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	2022.09.14.	2022.09.20.	2022.09.15.	해당없음	2022.09.20.
보완요청 일자	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음
보완접수 일자	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음
최종처리 일자	2022.12.30.	2022.11.30.	2022.12.13.	해당없음	2022.11.30.

[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)																																				비고
	1	2																3				4						5						6		7	8	
		가								나								가		나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 단일제 | 단일제	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	○	※	※	x	○	x	○	○	
5. 새로운 용법·용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	△	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x[1)]	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	1) 기허가 고용량 제제와 동일한 적응증에 사용되며, 신기능 환자가 복용시 정상인과 동등한 수준의 AUC 확보를 목표로 하는 제제이므로, 저용량 제제라 할지라도 별도의 효력시험은 불필요하다고 판단																																			

○ 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 중등증 신장애 환자 (eGFR: 30-60 mL/min/1.73cm2)의 개시용량으로 저함량 유한프레가발린서방정 75밀리그램 용량을 개발하고자 품목허가를 신청함
- 임상시험성적에 관한 자료로 신기능에 따른 유한 프레가발린성방정의 약동학적 특성을 평가한 1상 1건 (YHD1119-107)을 제출했고, 약동학 시뮬레이션 보고서를 함께 제출했음
- 제출한 1상 임상시험에서 신기능이 저하된 중등증 신장애 환자는 노출(AUClast)이 2.5배 증가하므로, 동 임상시험 및 시뮬레이션을 근거로 중등증 신장애 환자는 정상 신기능 환자의 절반 용량으로 감량하는 용법·용량 설정이 타당함. 다만, 유한프레가발린서방정75밀리그램은 제출한 임상시험에 근거하여 중등증 신장애 환자의 개시용량으로만 사용하도록 시정함
- 효능·효과는 '유한프레가발린서방정150, 300밀리그램'의 허가사항과 동일하게 신청한 것으로 적합함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 유한프레가발린서방정75밀리그램(프레가발린)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (119)
- 약리작용 기전 : 프레가발린은 중추신경계의 전위차 의존적 칼슘채널 (Voltage-gated calcium channel)의 보조적 아단위 (α(2)-δ protein)에 결합하여 [3H]-gabapentin을 강력하게 치환하여 작용을 나타내는 것으로 추정
- 신청한 효능효과: 성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료
- 신청한 용법용량: 중등증 신장애(eGFR ≥ 30 및 < 60 mL/min/1.73m2) 환자의 경우, 이 약의 권장 용량은 절반으로 줄여 시작용량으로 1일 1회 75mg이다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 300mg까지 증량할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 추정 사구체여과율(estimated Glomerular Flitration Rate, eGFR)이 30-60mL/min/1.73m2 인 중등증 신장애 환자의 개시 용량으로서 유한프레가발린서방정75mg 용량의 개발

※ 제품개발 배경
- 유한프레가발린서방정은 서방성 필름코팅정이며, 용량은 총 3용량(75mg, 150mg, 300mg)이다.

- 유한프레가발린서방정 75mg은 추정 사구체 여과율(eGFR)이 30~60mL/min/1.73m^2)인 중등증 신장애 환자의 시작용량 목적으로 개발하였으며, 임상시험을 통해 건강인(eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^2) 및 중등증 신장애 환자에서 유한프레가발린서방정의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하고자 하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 '유한프레가발린서방정150, 300밀리그램'과 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

계획서 번호	버전	승인	시험 개요
YHD1119-107 / 1상(약동학적 특성)	Ver 2.0 (2021.11.2)	임상제도과-14268호 (2021.12.2)	신장애 환자 및 건강인을 대상으로 YHD1119 단회 경구 투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험 **[임상시험용 의약품]** **- 시험약 : YHD1119정75mg, YHD1119정150mg NF (프레가발린)**

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

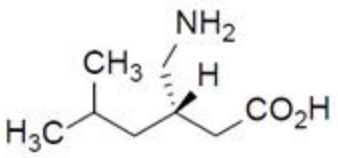
2.1.1. 일반정보

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 프레가발린
- 일반명: Pregabalin
- 분자식: C8H17NO2(159.23 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 프레가발린(EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험(■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (잔류용매) ■ 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 포장 (Alu-Alu)	적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험실시기관으로 지정받은 기관에서 임상시험을 실시함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 1건(YHD1119-107) : 신기능에 따른 YHD1119정의 약동학적 특성 평가

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- YHD1119-107 임상시험 결과 중등증 신장애 환자에게 유한프레가발린서방정75mg QD로 투여할 경우, 정상 또는 경증 신장애가 있는 환자에게 유한프레가발린서방정150mg QD로 투여한 경우와 비교해 유사한 노출(AUC)을 보임

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
1상	YHD 1119-107	신기능에 따른 YHD1119의 약동학적 특성 평가	공개, 단회, 2군	(Cohort A) 8명 · 건강인 8명 - 정상 신기능 대상자 4명, - 경증 신장애 환자 4명 (Cohort B) 8명 · 증등증 신장애 환자 8명	아침식사 (표준식이) 후 (Cohort A) Period 1 : 75mg QD Period 2: 150mg QD (Cohort B) Period 1: 75mg QD	단회	<약동학> 1차: C_{max}, AUC_{last} 2차: AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V/F <안전성> 병력, 이상반응, 선행/병용약물, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, 12-lead 심전도 검사

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 프레가발린의 청소율은 CLcr에 비례하고 경증 신장애(정상인과 동일한 용량 처방)를 제외한 신장애 환자에서 용량을 감량해야 하는 것은 리리카캡슐 및 리리카CR서방정의 허가사항에서 확인할 수 있으며, 동 임상시험에서도 유사한 결과가 확인되는바, 경증 신장애 환자는 정상 신기능 환자와 동일한 용량으로 설정하고, 중등증 신장애 환자에는 절반 용량으로 감량하는 용법·용량 설정은 타당함. 다만, 유한프레가발린서방정75밀리그램은 제출한 임상시험(YHD1119-107)에 근거하여 중등증 신장애 환자의 개시용량으로만 사용하도록 시정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교
- '리리카CR서방정82.5밀리그램'과 비교표 제출