안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012 년 7 월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)종근당,	② 문서번호	20110145117(2011.12.22)
③ 제 품 명	**가바리카캡슐100밀리그램 (프레가발린)**	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 119
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 캡슐(183mg) 중, 프레가발린(별규) 100mg		
⑥ 성 상	이 약은 흰색 또는 미황색의 분말이 든 상부 적갈색, 하부 흰색의 경질 캡슐제이다.		
⑦ 신청효능·효과	1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료 2. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제 3. 섬유근육통의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 프레가발린으로서 1일 총 투여용량을 1일 2회로 나누어 음식물과 상관없이 경구 투여합니다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 합니다. ('5. 신기능 장애환자'항 참고) 1. 신경병증성 통증 1) 말초 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있습니다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있습니다. 2) 중추 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 1주일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있습니다. 추가로 1주일 후에 목표 1일 용량인 600 mg까지 증량할 수 있습니다.목표 1일 용량에서 내약성을 나타내지 않을 경우 용량		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

감소가 고려될 수 있습니다. (‘4. 투여의 중단’항 참고)

2. 간질
성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 일주일 후에 1일 300 mg까지 증량할 수 있습니다. 필요하다면, 이 후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있습니다.

3. 섬유근육통
섬유근육통에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 300 mg ~ 450 mg 입니다. 이 약은 시작 용량으로 75 mg 씩 1일 2회 (1일 150 mg)를 투여하며, 유효성과 내약성에 근거하여 1주일 이내에 150 mg 씩 1일 2회 (1일 300 mg) 까지 증량할 수 있습니다. 1일 300 mg의 용량에서 충분한 유익성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225 mg 씩 1일 2회 (1일 450 mg) 까지 증량할 수 있습니다. 1일 600 mg의 용량에서도 임상 연구가 실시되었으나, 이 용량에서의 부가적인 유익성이나 충분한 내약성에 대한 증거는 없습니다. 용량 의존적인 이상반응을 고려하면, 1일 450 mg을 초과하는 용량 투여는 권장되지 않습니다.

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

5. 신기능 장애환자
이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설됩니다. 이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인 영향을 받으므로, 신기능이 저하된 환자에서의 용량감소는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 개별화되어야 합니다. 크레아티닌 클리어런스[표1]는 아래의 공식에 의해 결정됩니다.

크레아티닌 클리어런스(ml/min)*

$$= \frac{[140-age(years)] \times 체중(kg)}{72 \times 혈청크레아티닌농도(serum\ creatnine,\ mg/dl)}$$

*: 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에 0.85를 곱합니다.

이 약은 혈액투석에 의해 혈장에서 효과적으로 제거됩니다. (4시간 이내에 50%정도). 혈액투석을 하는 환자에서 프레가발린의 1일 투여용량은 신기능에 근거하여 조정되어야 합니다. 신기능에 따른 1일 투여용량 외에 매 4시

<table>
<tr><td></td><td>간 마다 혈액투석을 실시한 후에는 추가로 보충 용량을 즉시 투여하여야 합니다.
[표2]. 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용
<table>
<tr><td rowspan="2">크레아티닌
클리어런스
(CLcr), (mL/min)</td><td colspan="2">프레가발린의 1일 총 투여량 [a]</td><td rowspan="2">투여방법</td></tr>
<tr><td>시작용량
(mg/일)</td><td>최대용량
(mg/일)</td></tr>
<tr><td>≥60</td><td>150</td><td>600</td><td>BID or TID</td></tr>
<tr><td>≥30 -＜60</td><td>75</td><td>300</td><td>BID or TID</td></tr>
<tr><td>≥15 -＜30</td><td>25-50</td><td>150</td><td>QD or BID</td></tr>
<tr><td>＜15</td><td>25</td><td>75</td><td>QD</td></tr>
<tr><td colspan="4">혈액투석 이후의 용량 추가</td></tr>
<tr><td></td><td>25</td><td>100</td><td>단회용량 [b]</td></tr>
</table>
TID = 1일 총 투여량을 3회로 나누어 투여
BID = 1일 총 투여량을 2회로 나누어 투여
QD = 1일 1회 투여
a: 1일 총 투여용량 (mg/일)은 투여방법에 명시된 바와 같이 나누어서 투여하여야 합니다.
b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말합니다.

6. 간기능 장애환자
간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않습니다.

7. 소아 및 청소년 환자
만 12세 미만의 소아와 만 12 ~17세의 청소년환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않습니다.

8. 고령자 (만 65세 이상)
신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있습니다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법
및 사용기간</td><td>기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및
개발경위</td><td>새로운 함량(100mg) 추가</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>bind to auxiliary subunit(α2-δ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외
사용현황</td><td>▶ 국내: 리리카캡슐 75mg, 150mg, 300mg.
가바리카캡슐 75mg, 150mg, 300mg
▶ 국외:
- 미국: Lyrica capsule 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300mg
- EMA: Lyrica capsule 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300mg</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30)</td></tr>
</table>

	제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제) * 주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리규정」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.
⑭ 검토결과	**적합**
<참고사항> 해당 없음 붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 및 함량만의 증감(단일제 → 단일제)

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)															
제출자료	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	○	※	※	△	○	x	○	○	주 3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	* 주4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) - 해당 없음
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료 - 해당 없음
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료 - 해당 없음
5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•신청 품목(가바리카캡슐 100mg)은 국내 기허가 품목인 리리카캡슐 75mg, 150mg, 300mg과 주성분 및 제형이 동일하고, 자사 기허가 품목인 가바리카캡슐 75mg, 150mg, 300mg과 주성분 및 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사함

•프레가발린 제제의 국내 허가된 용법용량 중 신기능 환자에 대한 TID(1일 3회) 용법 필요성 등 용량 다양화를 통해 임상적 사용의 편의를 도모하고자 신청 용량(100mg)이 필요하므로 새로운 함량을 추가하고자 함

1.2. 약리작용기전

•bind to auxiliary subunit(α2-δ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

•장기보존시험(25±2℃/60±5% RH) 12개월, 가속시험(40±2℃/75±5% RH) 6개월

4. 독성에 관한 자료 - 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

•의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료 제출

- 시험약: 가바리카캡슐 100mg, 대조약: 가바리카캡슐 150mg
- 결과: 동등

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가명	의약품집명	발행년도	수재 제품명	보유 함량
미국	Physicians' Desk Reference	2011년도	Lyrica	25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 225mg, 300mg
독일	Rote Liste	2011년도		
이탈리아	L'informatore Farmaceutico	2010년도		
영국	Medicines Compendium	2010년도		
프랑스	Vidal	2011년도		25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

•가바리카캡슐 100mg vs 가바리카캡슐 75mg, 150mg