

## 생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 27일

담당자	연구관	과 장
한희선	정주연	박상애

① 신청자	(주)메디카코리아
② 접수번호	20160055903(2016.3.18.)
③ 제품명	뉴로닌캡슐100밀리그램(가바펜틴)
④ 원료약품 분량	1캡슐(178mg) 중 가바펜틴(USP) 100.0mg
⑤ 효능·효과	<p>1. 간질</p> <p>1) 단독요법(새롭게 발작으로 진단된 환자의 치료 포함) : 만 13세 이상 청소년 혹은 성인에서의 2차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 단순/복합 부분발작</p> <p>2) 부가요법 : 만 3세 이상 어린이 혹은 성인에서의 2차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작</p> <p>2. 신경병증성 통증</p>
⑥ 용법·용량	<p>1. 간질</p> <p>1) 만 13세 이상 환자의 단독요법 및 부가요법 유지 용량을 가바펜틴으로서 900 mg/day로 하기 위해 단계적 적정을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 첫째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 1회 혹은 이 약 100 mg 1캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 300 mg/day)</li> <li>- 둘째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 2회 혹은 이 약 100 mg 2캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 600 mg/day)</li> <li>- 셋째날부터 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 3회 투여 혹은 이 약 100 mg 3캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 900 mg/day) 혹은 위의 방법 외에 시작용량으로 이 약 300 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 할 수도 있다(가바펜틴 900 mg/day). 가바펜틴으로서 1,200 mg/day까지 증량할 수 있으며, 1일 총 투여량은 가바펜틴으로서 2,400 mg을 초과할 수 없다.(가바펜틴으로서 2,400 mg/day 초과용량과 관련하여 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않다.)</li> </ul> <p>2) 만 3세 이상 만 12세 이하 어린이에 대한 부가요법</p>

유지 용량을 가바펜틴으로서 체중 kg 당 30 mg/day로 하기 위한 단계적 적정을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다.

- 첫째날 : 가바펜틴으로서 10 mg/체중(kg) 투여
  - 둘째날 : 가바펜틴으로서 20 mg/체중(kg) 투여
  - 셋째날부터 : 가바펜틴으로서 30 mg/체중(kg) 투여
- 필요에 따라 1일 체중 kg 당 최대 40 mg까지 증량할 수 있다. 이 약 투여 시 1일 총 투여량은 3회로 나누어 투여한다.

2. 신경병증성 통증

성인(18세 이상) : 유지 용량을 가바펜틴으로서 900 mg/day로 하기 위한 단계적 적정을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다.

- 첫째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 1회 혹은 이 약 100 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 (가바펜틴 300 mg/day)
  - 둘째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 2회 혹은 이 약 100 mg 2캡슐을 1일 3회 투여 (가바펜틴 600 mg/day)
  - 셋째날부터 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 3회 투여 혹은 이 약 100 mg 3캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 900 mg/day)
- 혹은 위의 방법 외에 시작용량으로 이 약 300 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 할 수도 있다(가바펜틴 900 mg/day).

필요시, 일주일내에 가바펜틴으로서 1,800 mg/day까지 증량할 수 있으며, 1일 총 투여량은 가바펜틴으로서 3,600 mg을 초과하지 않는다. 이 약 투여 시 1일 총 투여량은 3회로 나누어 투여하여야 한다.

3. 허약자 : 체중이 적은 허약자 혹은 이식수술 후 환자는 가바펜틴 용량을 100 mg 단위로 증량해야 한다.

4. 고령자 : 고령에 따른 신기능의 저하로 용량조절이 필요할 수 있다 (표 참조).

5. 신기능 장애환자(크레아티닌청소율이 80 mL/min이하) 또는 혈액투석을 받고 있는 환자 : 다음의 표에 근거하여 용량조절이 필요하다.

1) 신기능 장애환자의 용량 :

신기능 크레아티닌청소율(mL/min)	총 1일 투여량 <sup>a</sup> (mg/일)
≥80	900~2,400
50~79	600~1,800
30~49	300~900
15~29	150 <sup>b</sup> ~600
<15	150 <sup>b</sup> ~300

a : 1일 총용량은 1일 3회로 나누어 투여한다.

b : 2일마다 3 × 100 mg으로 투여되어야 한다.

크레아티닌청소율이 15 mL/min미만 환자에서 복용량은 크레아티닌

	<p>청소술에 비례해서 줄여야한다.</p> <p>2) 혈액투석환자의 용량 초기용량 : 300~400 mg의 가바펜틴이 추천된다. 유지용량 : 4시간의 혈액투석 후 200~300 mg의 가바펜틴을 투여하고, 혈액투석을 시행하지 않는 날은 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>6. 투약의 방법 및 기간</p> <p>1) 이 약은 충분한 유동액과 함께 통째로 삼켜야 하며, 음식물과 병용 또는 단독 투여 할 수 있다. 1일 3회 투여 시 경련 재발을 방지하기 위해 투여간격이 12시간이상 되지 않도록 주의하여야 한다.</p> <p>2) 만약 이 약의 투여를 결렸을 경우는(가장 마지막 투여로부터 12시간 이상 경과한 경우), 이후에 이것을 만회하기 위한 추가 용량의 투여 여부는 의사의 판단에 의해 결정되어야 한다.</p> <p>3) 마그네슘 또는 알루미늄을 함유하는 제산제와 병용하는 경우 최소한 제산제 투여의 2시간 후에 이 약을 투여하여야 한다. 이것은 이 약의 생체이용률 감소를 크게 줄일 수 있다.</p> <p>4) 이 약의 투여 기간은 임상적 요구에 따라 달라져야 한다. 간질 치료에는, 일반적으로 장기간의 투여가 요구 된다. 반동현상(rebound phenomenon; 치료의 갑작스런 중단으로 인한 간질 발작의 빈도증가)이 나타나는 증거는 없지만, 간질 환자에게 항전간제의 갑작스런 중단은 간질 지속증을 유발할 수 있다. 이 약의 투여를 중단해야 하는 경우 및 다른 항전간제와 병용투여 할 경우 적어도 1 주일 동안 점진적으로 변화시켜야 한다.</p> <p>5) 신경병증성 통증의 치료에서 5개월 이상의 투여기간에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.</p> <p>6) 졸음증, 어지러움, 피로감, 운동실조 등의 주된 부작용을 감소시키기 위해 투여 첫날 1차 투약은 취침 시 시행하여야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)</li> <li>• 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</li> <li>• 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</li> </ul>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 대조약 : 한국화이자제약(주), 뉴론틴캡슐300밀리그램(가바펜틴)</li> </ul> <p>비교용출시험자료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 대조약 : (주)메디카코리아, 뉴로닌캡슐(가바펜틴)</li> </ul>

⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- gabapentin : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 1] 상용의약품 116번, [별표 2] 고가의약품 75번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

# <붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

- 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2016.12.24.)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시 식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
  - 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
  - 동일제조업자의 이미 생동성을 인정받은 제제의 생물학적동등성시험결과로 같음
2. 비교용출시험에 관한 자료
  - 비교용출시험자료(기준 및 시험방법 조건)

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)메디카코리아 뉴로닌캡슐100밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 뉴로닌캡슐과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 뉴로닌캡슐(주메디카코리아)과 대조약 뉴론틴캡슐300밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 가바펜틴을 측정 한 결과, 28명의 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	뉴론틴캡슐300밀리그램 (한국화이자제약(주))	28.34±7.194	2.936±0.828	3.00(1.00~6.00)	5.68±0.52
시험약	뉴로닌캡슐 (주메디카코리아)	28.05±5.752	2.979±0.764	2.50(1.00~6.00)	5.60±0.44
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9558~1.0427	log 0.9618~1.0828	-	-

---

( $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  ; 평균값±표준편차,  $T_{max}$  ; 중앙값(범위), n=28)

$AUC_t$  : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간  $t$ 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

$C_{max}$  : 최고혈중농도

$T_{max}$  : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$  : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

### 2) 비교용출시험자료

- 시험약 뉴로닌캡슐100밀리그램(주메디카코리아)은 대조약 뉴로닌캡슐(주메디카코리아)과의 의약품동등성시험 고시 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.