

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 7월 13일

담당자	연구관	과 장
임소영	정주연	박상애

① 신청자	(주)셀트리온제약
② 접수번호	20160039171(2016.3.2.), 20160044821(2016.3.8.)
③ 제품명	리프레가캡슐150밀리그램(프레가발린) 리프레가캡슐75밀리그램(프레가발린)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(264mg) 중 프레가발린(별규) 150mg 이 약 1정(140mg) 중 프레가발린(별규) 75mg
⑤ 효능·효과	1. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 프레가발린으로서 1일 총 투여용량을 1일 2회로 나누어 음식물과 상관없이 경구 투여한다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (‘3. 신기능 장애환자’ 항 참고)</p> <p>1. 간질 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 일주일 후에 1일 300 mg까지 증량할 수 있다. 필요하다면, 이 후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>2. 투여의 중단 현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.</p> <p>3. 신기능 장애환자 이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설된다. 이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인</p>

영향을 받으므로 신기능이 저하된 환자에서의 용량감소는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 개별화되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스[표1]는 아래의 공식에 의해 결정된다.

$$\text{크레아티닌 클리어런스(ml/min)*} = \frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도(serum creatinine, mg/dl)}}$$

*: 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에 0.85를 곱한다.

이 약은 혈액투석에 의해 혈장에서 효과적으로 제거된다. (4시간 이내에 50%정도). 혈액투석을 하는 환자에서 프레가발린의 1일 투여용량은 신기능에 근거하여 조정되어야 한다. 신기능에 따른 1일 투여용량 외에 매 4시간 마다 혈액투석을 실시한 후에는 추가로 보충 용량을 즉시 투여하여야 한다.

[표1]. 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용

크레아티닌 클리어런스 (CLcr), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량 ^a		투여방법
	시작용량 (mg/일)	최대용량 (mg/일)	
≥60	150	600	BID or TID
≥30 - <60	75	300	BID or TID
≥15 - <30	25-50	150	QD or BID
<15	25	75	QD
혈액투석 이후의 용량 추가			
	25	100	단회용량 ^b

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 한다.

b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말한다.

4. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

5. 소아 및 청소년 환자

만 12세 미만의 소아와 만 12 ~17세의 청소년 환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않는다.

	6. 고령자 (만 65세 이상) 신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 15~30℃보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품의 품목 허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국화이자제약(주), 리리카캡슐150밀리그램(프레가발린)) 비교용출시험자료 (대조약: (주)셀트리온제약, 리프레가캡슐150밀리그램(프레가발린))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 프레가발린: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 미수재, '89년1월1일 신약</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)셀트리온제약 리프레가캡슐150밀리그램(프레가발린)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약 (주) 리리카캡슐150밀리그램(프레가발린)과 생물학적동등성을 입증하였고, 리프레가캡슐150밀리그램과 리프레가캡슐75밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 리프레가캡슐150밀리그램과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리프레가캡슐150밀리그램((주)셀트리온제약)과 대조약 리리카캡슐150밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 프레가발린을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리리카캡슐150밀리그램 (한국화이자제약(주))	25700±2930	4620±963	1.10±0.50	6.00±0.53
시험약	리프레가캡슐150밀리그램 ((주)셀트리온제약)	25200±2960	4330±930	1.09±0.36	5.96±0.49
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.97~0.99</i>	<i>log 0.88~1.00</i>	-	-

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 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

2-1. 리프레가캡슐75밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 리프레가캡슐75밀리그램((주)셀트리온제약)은 대조약 리프레가캡슐150밀리그램((주)셀트리온제약)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.