생물학적동등성시험 심사결과

2016년 4월 21일

담당자	연구관	과 장
한희선	정주연	박상애

① 신청자	파마사이언스코리아㈜
② 접수번호	20160043095(2016.3.7.) 20160043118(2016.3.7.) 20160043125(2016.3.7.)
③ 제품명	피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램 피엠에스프레가발린캡슐150밀리그램 피엠에스프레가발린캡슐75밀리그램
④ 원료약품 분량	1캡슐(489mg) 중 프레가발린(별규) 300mg 1캡슐(259mg) 중 프레가발린(별규) 150mg 1캡슐(138mg) 중 프레가발린(별규) 75mg
⑤ 효능·효과	1. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제
⑥ 용법·용량	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. ('5. 신기능 장애환자' 항 참고) 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. 2. 투여의 중단 현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다. 3. 신기능 장애환자 이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설된다.

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

크레아티닌 클리어런스(ml/min)*

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

*: 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, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 • 대조약 : 한국화이자제약㈜, 리리카캡슐300밀리그램 비교용출시험자료 • 대조약 : 파마사이언스코리아㈜, 피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가 - 프레가발린 : 1989.1.1. 이후 수입품목 허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
·의약품동등성시험기준(식약처고시 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 - 비교용출시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 파마사이언스코리아㈜ 피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램은 공고대조약인 한국화이자제약㈜, 리리카캡슐300밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 피엠에스프레가발린캡슐150밀리그램 및 피엠에스프레가발린캡슐75밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램(파마사이언스코리아㈜)과 대조약 리리카캡슐300밀리그램(한국화이자제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 프레가발린을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	리리카캡슐300밀리그램 (한국화이자제약㈜)	47.60±7.870	7.866±1.835	1.00(0.50~3.00)	6.18±0.65
시험약	피엠에스프레가발린캡슐 300밀리그램 (파마사이언스코리아㈜)	48.05±7.359	7.462±1.410	1.00(0.50~3.00)	6.17±0.67
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log* *0.9953~1.0264*	*log* *0.8886~1.0310*	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 피엠에스프레가발린캡슐150밀리그램 및 피엠에스프레가발린캡슐75밀리그램(파마사이언스코리아㈜)은 대조약 피엠에스프레가발린캡슐300밀리그램(파마사이언스코리아㈜)과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였음. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.