생물학적동등성시험 심사결과

2019년 1월 15일

담당자	연구관	과 장
강진아	변정아	박상애

① 신청자	동방에프티엘(주)
② 접수번호	20160057219(2016.3.18.), **20180277365(2018.11.15.)**
③ 제품명	동방프레가발린캡슐300mg, **동방프레가발린캡슐75밀리그램**
④ 원료약품 분량	1캡슐(400.0밀리그램) 중 프레가발린(별규) 300.0밀리그램 **1캡슐(140.0밀리그램) 중 프레가발린(별규) 75.0밀리그램**
⑤ 효능·효과	1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료 2. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제 3. 섬유근육통의 치료
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. 신경병증성 통증 1) 말초 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 300 mg까지 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다. 2) 중추 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 1주일 후에 1일 300 mg까지 증량할 수 있다. 추가로 1주일 후에 목표 1일 용량인 600 mg까지 증량할 수 있다. 목표 1일 용량에서 내약성을 나타

내지 않을 경우 용량 감소가 고려될 수 있다. (‘4. 투여의 중단’ 항 참고)

2. 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.

3. 섬유근육통

섬유근육통에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 300 mg ~ 450 mg이다. 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 있다. 1일 300 mg의 용량에서 충분한 유익성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225 mg 씩 1일 2회 (1일 450 mg) 까지 증량할 수 있다. 1일 600 mg의 용량에서도 임상 연구가 실시되었으나, 이 용량에서의 부가적인 유익성이나 충분한 내약성에 대한 증거는 없다. 용량 의존적인 이상반응을 고려하면, 1일 450 mg을 초과하는 용량 투여는 권장되지 않는다.

4. 투여의 중단

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

5. 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.

<table>
<tr><td></td><td>
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
<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 colspan="2">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 한다.
b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말한다.

6. 간기능 장애환자
간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

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

8. 고령자 (만 65세 이상)
신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.
</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>300mg : 기밀용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 36개월
75mg : 기밀용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</td></tr>
</table>

	· 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (동방프레가발린캡슐300mg) (대조약: 한국화이자제약(주), 리리카캡슐300밀리그램(프레가발린)) 비교용출시험자료 (대조약: 동방에프티엘㈜, 동방프레가발린캡슐300mg)
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 프레가발린 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 미수재 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준(식약처고시)
- 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 동방에프티엘(주) 동방프레가발린캡슐300mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국화이자제약㈜ 리리카캡슐300밀리그램(프레가발린)과 생물학적동등성을 입증하였고, 동방에프티엘(주) 동방프레가발린캡슐75밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 동방프레가발린캡슐300mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 동방프레가발린캡슐300mg(동방에프티엘(주))과 대조약 리리카캡슐300밀리그램(한국화이자제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 17명의 혈중 프레가발린를 측정한 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} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	리리카캡슐300밀리그램 (한국화이자제약(주))	47.90 ± 6.87	7.141 ± 1.315	1.50 (0.75 ~ 2.50)	6.34 ± 0.58
시험약	동방프레가발린캡슐300mg (동방에프티엘㈜)	48.19 ± 7.70	7.321 ± 1.502	1.00 (0.75 ~ 2.50)	6.37 ± 0.63
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9769 ~ log1.0340	log0.9543 ~ log1.0892	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=17)

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

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 동방프레가발린캡슐75밀리그램(동방에프티엘(주))은 대조약 동방프레가발린캡슐300mg(동방에프티엘(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.