

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.7.27	접수번호	20180173848 20180174508
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한림제약(주), 대원제약(주), 지엘팜텍(주), (주)엘지화학, 크라운제약(주)		
제품명	가바뉴로서방정150밀리그램(프레가발린) 가바뉴로서방정300밀리그램(프레가발린) 리카뉴로서방정150mg(프레가발린) 리카뉴로서방정300mg(프레가발린) 카발린CR서방정150밀리그램(프레가발린) 카발린CR서방정300밀리그램(프레가발린) 젤리프서방정150밀리그램(프레가발린) 젤리프서방정300밀리그램(프레가발린) 슈프레가CR서방정150밀리그램(프레가발린) 슈프레가CR서방정300밀리그램(프레가발린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	프레가발린[DMF등록번호:수342-4-ND, 94-4-ND]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(560mg) 중 프레가발린(EP) 150밀리그램 1정(1055mg) 중 프레가발린(EP) 300밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료	
	용법용량	이 약은 프레가발린으로서1일 총 투여용량을 1일1회 저녁 식후 경구 투여한다. 이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용하며, 24시간 간격으로 투여해야 한다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (3. 신기능 장애환자'항 참고) 이 약은 시작용량으로 1일 150mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일300mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg 까지 증량할 수 있다. 1. 프레가발린캡슐에서 이 약으로 전환 프레가발린캡슐에서 이 약으로 전환시, 전환하는 날에 프레가발린 캡슐의 아침 용량을 처방된 대로 복용하고 저녁 식후 이 약 투여를 시작한다	

다.

[표1] 프레가발린캡슐에서 이 약으로 전환

프레가발린캡슐 총 1일 투여량 (1일 2회 또는 3회 투여) ^c	이 약 투여량(1일 1회)
150mg/일	150mg/일
300mg/일	300mg/일
450mg/일	450mg ^a /일
600mg/일	600mg ^b /일

a. 450mg = 300mg 정 1정 + 150mg 정 1정을 1일 1회 투여

b. 600mg = 300mg 정 2정을 1일 1회 투여

c. 프레가발린 캡슐 허가사항 참조

2. 투여의 중단

현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.

3. 신기능 장애환자

크레아티닌 클리어런스가 60 mL/min 미만 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 이러한 환자는 프레가발린 캡슐을 투여받아야 한다. 이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설된다. 이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인 영향을 받으므로 이 약의 투여가능 여부는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 판단되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스는 아래의 공식에 의해 결정된다.

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

*: 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에0.85를 곱한다.

정상 신기능(CLCr≥60mL/min) 환자에서는 총 1일 권장용량에 따라 이 약을 투여하고, 신기능 장애 환자(CLCr<60mL/min)에게는 프레가발린 캡슐을 신기능 장애 환자의 용법용량에 따라 투여한다.

4. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

5. 소아 및 청소년 환자

만12세 미만의 소아와 만12 ~17세의 청소년 환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않는다.

6. 고령자(만65세 이상)

		신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2019.1.11	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> · 미국 <ul style="list-style-type: none"> - Lyrica capsule 25,50,75,100,150,200,225,300 mg ('04.12.30 허가), 20mg/ml oral solution - Lyrica CR extended-release tablet 82.5, 165, 330 mg ('17.10.11 허가) · 영국: Lyrica capsule 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg ('04.7.6 허가) 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김수지, 도원임, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 김지명, 정주연, 장정운 (기시) 이나영, 장정운
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	리카뉴로서방정150mg(프레가발린)	대원제약(주)	20180169476	2018.7.27	2019.1.11
2	리카뉴로서방정300mg(프레가발린)	대원제약(주)	20180173103	2018.7.27	2019.1.11
3	카발린CR서방정150밀리그램 (프레가발린)	지엘팜텍(주)	20180171559	2018.7.27	2019.1.11
4	카발린CR서방정300밀리그램 (프레가발린)	지엘팜텍(주)	20180171707	2018.7.27	2019.1.11
5	젤리프서방정150밀리그램 (프레가발린)	(주)엘지화학	20180176193	2018.7.27	2019.1.11
6	젤리프서방정300밀리그램 (프레가발린)	(주)엘지화학	20180177619	2018.7.27	2019.1.11
7	슈프레가CR서방정150밀리그램 (프레가발린)	크라운제약(주)	20180173134	2018.7.27	2019.1.11
8	슈프레가CR서방정300밀리그램 (프레가발린)	크라운제약(주)	20180173222	2018.7.27	2019.1.11

- * 한림제약(주), ‘가바뉴로서방정150, 300밀리그램(프레가발린)’의 자료 허여서 제출
- * 대원제약(주), ‘리카뉴로서방정150, 300mg(프레가발린)’의 자료 허여서 제출
- * 지엘팜텍(주), ‘카발린CR서방정150, 300밀리그램(프레가발린)’의 자료 허여서 제출

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료

○ 용법·용량

1. 이 약은 1일 1회, 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다.

성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다.

투여의 중단:

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

2. 신기능 장애환자

이 약은 신기능 장애환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

3. 간기능 장애 환자

이 약은 간기능 장애환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

4. 소아 및 청소년 환자

이 약은 만 19세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

5. 고령자(만 65세 이상)

이 약은 만 65세 이상의 고령자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

(1) 항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로

항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

(2) 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 프레가발린 또는 이 약의 성분에 과민한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 당뇨병자: 최근 프레가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨병자는 혈당강하제의 용량 조정이 필요할 수 있다.
- 2) 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 경험에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고된 바 있다. 안면, 입주위 및 상기도 부종과 같은 혈관부종의 증상이 나타난 경우에는 즉시 프레가발린을 중단해야 한다.
- 3) 고령자: 프레가발린의 투여는 고령의 환자에서 우연한 상해의 빈도를 증가시킬 수 있는 어지러움 및 졸음과 연관되었다. 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 조사에서 의식 소실, 혼돈, 정신 장애가 보고된 바 있다. 따라서 이 약의 잠재적인 효과에 익숙해질 때까지 주의하도록 환자에게 주지 시켜야 한다.
- 4) 프레가발린 속방캡슐의 시판 후 경험에서, 일시적 시야흐림과 시력의 다른 변화가 보고되었다. 프레가발린의 중단으로 이러한 증상이 사라지거나 개선될 수 있다.
- 5) 프레가발린을 보조제로서 투여하여 발작을 조절한 후 프레가발린을 단독요법으로 투여하기 위해 병용중인 항간질약을 중단한 경험에 대한 자료는 충분치 않다.
- 6) 프레가발린 속방캡슐을 단기간 또는 장기간 치료하다 중단한 후에, 일부 환자에서 불면증, 두통, 구역, 불안, 설사, 인플루엔자유사증후군, 안절부절, 우울, 통증, 발작, 다한증 및 어지러움과 같은 금단 증상이 관찰되었다.
- 7) 프레가발린은 약물 남용과 관련된 수용체에 작용한다고 알려져 있지 않다. 하지만 프레가발린 속방캡슐의 시판후 자료에서 오용 및 남용 사례들이 보고되었다. 다른 모든 CNS 활성 약물과 마찬가지로, 환자들의 약물 남용 병력을 주의 깊게 검토하고 그들의 프레가발린 오용 및 남용 징후(예, 내성의 발전, 투여용량 증량, 약물추구 행위)를 관찰해야 한다.
- 8) 신기능 장애에 대한 약물 중단의 효과가 체계적으로 연구된 바는 없으나, 프레가발린 속방캡슐의 중단이나 용량 감소 후에 신기능이 개선되었다는 보고가 있었다.
- 9) 프레가발린 노출과 울혈성 심부전 사이에 인과관계가 확인된 바는 없으나, 프레가발린 속방캡슐의 시판후 조사에서 프레가발린을 투여한 일부 환자의 울혈성심부전이 보고된 바 있다. 임상적으로 유의한 심장 또는 말초혈관 질환이 없는 환자에 대한 단기 시험에 의하면, 고혈압이나 울혈성심부전 같은 심혈관계 합병증과 말초성 부종 사이에 명백한 관련이 나타나지 않았다. 중증의 울혈성심부전 환자에 대한 자료가 충분치 않으므로 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.

4. 이상반응

(1) 이 약에서 보고된 이상반응

이 약에 대한 안전성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 12주간의 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(대조약:프레가발린 속방캡슐) 임상시험(n= 352)에서 평가되었다. 이상반응 발현율은 이 약 투여군 66.48 % (117/176명, 237건), 프레가발린 캡슐 투여군 65.34 % (115/176명, 229건)로 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응(ADR은 이 약을 투여한 환자 중 108명(61.36 %, 199건), 프레가발린 캡슐을 투여한 환자 중 101명(57.39 %, 184건)에서 보고되었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 이 약 투여군에서 어지러움 55명(31.25%), 졸음 25명(14.20%), 체중증가 20명(11.36%) 등이었으며, 대조약 투여군에서는 어지러움 40명(22.73%), 졸음 28명(15.91%), 체중증가 13명(7.39%) 등이었다.

이상반응은 대체로 경증에서 중등증으로 나타났다.

[표 1]. 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응

	프레가발린 서방정(N=176)		프레가발린 캡슐(N=176)	
	명(%)	건수	명(%)	건수
신경계				
어지러움	55(31.25)	58	40(22.73)	42
졸음	25(14.20)	25	28(15.91)	29
두통	3(1.70)	3	3(1.70)	3
몽롱함	2(1.14)	2	1(0.57)	2
기면	3(1.70)	3	0(0.00)	0
소화기계				
변비	14(7.95)	14	7(3.98)	7
소화불량	5(2.84)	6	7(3.98)	7
오심	1(0.57)	1	5(2.84)	5
구강 건조	2(1.14)	2	2(1.14)	2
구토	2(1.14)	2	2(1.14)	2
복부팽만	0(0.00)	0	3(1.70)	3
검사				
체중증가	20(11.36)	20	13(7.39)	13
혈중 크레아티닌 포스포카나제 증가	0(0.00)	0	2(1.14)	2
전신이상 및 투여부위				
말초부종	12(6.82)	12	12(6.82)	13
안면부종	6(3.41)	6	4(2.27)	4
심장계				
서맥	4(2.27)	4	7(3.98)	7
두근거림	2(1.14)	2	0(0.00)	0
눈				
시야흐림	3(1.70)	3	5(2.84)	5
피부및피하조직				
가려움증	1(0.57)	1	2(1.14)	2
근골격계및결합조직				
관절통	2(1.14)	2	0(0.00)	0
대사 및 영양				
저혈당	1(0.57)	1	1(0.57)	1
감염				
코인두염	3(1.70)	4	2(1.14)	2
혈관계				

고혈압	0(0.00)	0	3(1.70)	3
-----	----------	---	----------	---

(2) 프레가발린 캡슐 임상시험 경험에서의 이상반응

(1) 프레가발린 캡슐의 임상프로그램에서는 12,000명 이상의 환자들에게 약물이 투여되었으며, 이 중 7,000명 이상의 환자들은 이중맹검, 위약대조 임상시험에 참여한 환자들이었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다고, 이상반응은 대체로 경증에서 중등도로 나타났다. 모든 대조임상시험에서 이상반응으로 인한 투여의 중단은 프레가발린을 투여한 환자의 14%, 위약을 투여한 환자의 5%에서 나타났다. 투여의 중단을 가져온 가장 흔한 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다. 임상 시험들의 통합 분석 (pooled analysis)에서 약물 관련으로 선택된 이상반응을 아래의 표에 기관계(SOC) 및 빈도에 따라 기재하였다. 이런 용어들의 빈도는 임상시험자료 중 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기초하였다.

-매우 흔하게: $\geq 1/10$

-흔하게: $\geq 1/100$, $< 1/10$

-흔하지 않게: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

-드물게: $< 1/1000$

아래의 표에 기재된 이상반응은 기저질환 및/혹은 병용약물과 연관되어 나타날 수도 있다.

[표 2] 임상시험 경험에서의 이상반응

기관계(SOC)	이상반응
감염	
흔하게	코인두염
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	중성구감소증
대사 및 영양	
흔하게	식욕증가
흔하지 않게	식욕부진, 저혈당
정신계	
흔하게	혼돈, 방향감장애, 자극과민성, 우울, 다행감, 성욕감소, 불면증
흔하지 않게	이인증, 성감이상증, 안절부절, 초조, 기분동요, 감정저하, 감정상승, 적절한 용어 찾기의 어려움, 환각, 비정상적인 꿈, 성욕증가
드물게	공황발작, 억제불능, 무감동
신경계	
매우 흔하게	어지러움, 졸음
흔하게	실조, 운동협조이상, 평형장애, 기억상실, 주의력 장애, 기억력 장애, 떨림, 구음장애, 감각이상, 감각저하, 진정, 졸음증
흔하지 않게	인지력장애, 안구진탕, 언어장애, 간대성근경련, 반사저하, 운동이상, 정신운동성 과민, 체위성 어지러움, 지각과민, 작열감, 활동떨림, 실신
드물게	혼미, 운동저하증, 후각이상, 미각소실, 필기장애
눈	
흔하게	시야흐림, 복시
흔하지 않게	간접시 상실(주변시력상실), 시야장애, 시야결손, 광시증, 안구건조, 안구종창, 시력감소, 안구통증, 눈피로, 눈물분비증가, 안구자극
드물게	산동, 진동시, 시야의 심도인지 변화, 사시, 시야 밝음(brightness)
귀 및 미로	
흔하게	현훈
흔하지 않게	청각과민증
심장계	
흔하지 않게	1도 방실차단, 빈맥, 동성서맥
드물게	동성빈맥, 동성부정맥

혈관계	
흔하지 않게	저혈압, 고혈압, 홍조, 안면홍조, 말초 냉증
호흡기계	
흔하지 않게	호흡곤란, 비출혈, 기침, 비울혈, 비염, 코골이
드물게	인후긴장, 비강건조
소화기계	
흔하게	구토, 복부팽만, 변비, 구강건조, 고창(방귀)
흔하지 않게	타액분비과다, 역류성식도염, 구강감각 저하
드물게	복수, 연하곤란, 체장염
피부 및 피하조직	
흔하지 않게	발한, 구진상 발진, 두드러기
드물게	식은땀
근골격계 및 결합조직	
흔하게	근육경련, 관절통, 등통증, 사지통증, 자궁경부경련
흔하지 않게	관절종창, 근육통, 근육연축, 목의 통증, 근육경직
드물게	횡문근융해
신장 및 비뇨기계	
흔하지 않게	배뇨장애, 요실금
드물게	요감소, 신부전
생식계 및 유방	
흔하지 않게	발기부전, 사정지연, 성기능장애, 월경통
드물게	무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대
전신이상 및 투여 부위	
흔하게	말초부종, 부종, 보행이상, 넘어짐, 취한느낌, 느낌이상, 피로
흔하지 않게	흉부조임감, 전신부종, 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증
검사	
흔하게	체중증가
흔하지 않게	알라닌 아미노트랜스페라제(ALT) 증가, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST) 증가, 혈당 증가, 혈소판 수치 감소, 혈중 칼륨 감소, 체중감소
드물게	혈중 크레아티닌 증가, 백혈구 수치 감소

(2) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

① 국외 시판 후 경험

- 면역계: 흔하지 않게: 과민성, 드물게: 혈관부종, 알레르기 반응
- 신경계: 매우 흔하게: 두통, 흔하지 않게: 의식 소실, 정신 장애
- 눈: 드물게: 각막염
- 심장: 드물게: 울혈성 심부전
- 호흡기계: 드물게: 폐부종
- 소화기계: 흔하게: 구역, 설사, 드물게: 허부종
- 피부 및 피하조직: 흔하지 않게: 안면 부종, 가려움
- 신장 및 비뇨기계: 드물게: 요저류
- 생식계 및 유방: 드물게: 여성형 유방증
- 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 권태

빈도불명의 쇼크, 아나필락시스 유사 증상, 피부점막안증후군(스티븐스-존스 증후군), 다형홍반이 나타날 수 있으므로 잘 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.

② 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계

에 상관없이 유해사례 발현율은 4.96%(195명/3,926명, 262건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30%(169명/3,926명, 226건)이었다. 졸음이 1.73%(68명/3,926명, 68건)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 67건), 구강건조 0.53%(21명/3,926명, 21건), 부종 0.31%(12명/3,926명, 12건), 현훈 0.18%(7명/3,926명, 7건), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 5건), 떨림, 경련악화가 각각 0.10%(4명/3,926명, 4건) 순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력, 보행이상
- 정신계: 성욕감소, 수면장애, 불면증
- 신경계: 운동실조, 구어장애, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
- 소화기계: 변비, 위장장애, 혈변
- 신장 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
- 생식계 유방: 발기부전
- 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가
- 눈: 복시, 시야흐림
- 귀 및 부속기관: 귀울림
- 피부 및 피하조직: 안면부종, 피부질환
- 검사: 혈중크레아티닌증가, 체중증가

이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련악화 0.10%(4명/3,926명, 4건), 위장장애, 귀울림, 수면장애, 피부질환, BUN증가, 혈변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 1건)으로 보고되었다.

중대한 유해사례가 인과관계와 상관없이 2명에서 3건(대장암증, 위장염, 폐렴) 보고되었다.

신장애 환자에서 유해사례 발현율이 15.71%(11명/70명, 14건)로 높게 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물 유해반응은 10.00% (7명/70명, 10건)로 관찰되었다.

(3) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항간질약 복용에 의한 자살 충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살 행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

(4) 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년 6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확

인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 신경계: 마비(얼굴마비)

5. 일반적 주의

- 1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
- 2) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되지 않았다.
- 3) 운전 및 기계 사용에의 영향: 프레가발린은 어지러움 및 졸음을 유발할 수 있다. 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 한 12주간의 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(대조약:프레가발린 속방캡슐) 임상시험에서, 이 약은 대조약 보다 더 높은 빈도로 어지러움이 보고되었다(31.25% vs 22.73%). 이 약을 처방받는 환자들은 이 약이 환자들의 이런 활동에 영향을 주는지에 대해 알기 전까지는 이 약을 복용하는 동안 운전 및 복잡한 기계의 조작 혹은 잠재적인 위험성이 있는 활동을 하지 않도록 권고되어야 한다.
- 4) 프레가발린서방정 150mg을 3일간 반복투여한 임상시험 결과, 1일 2회 투여한 리리카캡슐에 비해 Cmax가 약 1.28배 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 프레가발린의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성(특히 어지러움, 체중증가, 변비)을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

6. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 추가 연구는 실시되지 않았다.

프레가발린에 대하여 알려진 약물상호작용 정보는 다음과 같다.

- 1) 프레가발린은 인체에서 거의 대사되지 않으며, 주로 미변화체로 뇨로 배설된다(2%미만의 용량만이 대사체로 뇨에서 재흡수 됨). *in vitro*에서 약물의 대사를 저해하지 않으며, 혈장 단백질에 결합하지 않아 약동학적 상호작용을 유발하지 않고, 또한 이에 영향을 받지 않는 것으로 보인다.
- 2) 따라서, *in vivo*시험에서 프레가발린과 페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 라모트리진, 가바펜틴, 로라제팜, 옥시코돈, 에탄올 사이에는 임상적으로 연관성 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 모집단에 대한 약동학적 분석에서 경구용 혈당강하제, 이노제, 인슐린, 페노바르비탈, 티아가빈 및 토피라메이트는 프레가발린의 클리어런스에 임상적으로 유의적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- 3) 프레가발린과 노르에치스테론 및/혹은 에치닐 에스트라디올과 같은 경구피임제의 병용투여는 상호간의 항정 상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 대조 임상시험에서, 프레가발린과 옥시코돈, 로라제팜, 에탄올의 다회 병용투여는 호흡에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 프레가발린은 옥시코돈으로 인해 발생한 인지력 및 운동기능의 감소에 영향을 미친다. 프레가발린은 에탄올 및 로라제팜의 효과를 증강시킬 수 있다.
- 5) 시판 후 조사에서, 프레가발린과 다른 중추신경계 억제제를 복용한 환자에서 호흡부전과 혼수가 보고된 바 있다.
- 6) 시판 후 조사에서, 아편유사 진통제와 같은 변비 유발 성분의 약물과 병용투여 시, 하부소화기계 기능 감소 (예를 들어, 장폐쇄증, 무력 장폐쇄증, 변비)와 관련된 사례가 보고된 바 있다.

7) 고령의 지원자에서 약력학적 상호작용에 대한 연구는 행하여지지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 임부를 대상으로 프레가발린을 투여한 적절한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났으나, 인체에서의 잠재적인 위험성은 밝혀지지 않았다. 따라서, 이 약은 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 임부에 투여하지 않는다. 가임여성에게 투여시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.
- 2) 수유부: 프레가발린은 수유부의 모유 중으로 이행된다. 영아에 대한 프레가발린의 안전성은 밝혀진바 없으므로 프레가발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 영아에 대한 모유수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유수유를 중단할지 또는 프레가발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.

8. 고령자(만65세 이상)

고령자에서 연령 증가에 따라 프레가발린의 클리어런스는 감소하는 경향이 있다. 프레가발린의 경구 클리어런스의 감소는 고령에 따른 크레아티닌 클리어런스의 감소와 연관된다. 연령 증가에 따라 신기능이 저하된 환자에서 이 약의 용량조정이 필요할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

프레가발린 속방캡슐의 시판 후 조사에서, 프레가발린의 과량투여시 관찰된 가장 흔한 이상반응은 정동장애, 졸림, 혼돈 상태, 우울증, 동요, 안절부절이었다. 발작도 보고되었다. 프레가발린을 과량 투여 시, 일반적인 보조요법(supportive measures) 및 필요하다면 혈액투석이 필요하다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용

프레가발린은 GABA(γ -aminobutyric acid)의 유사체로서, 중추신경계의 전위차 의존적 칼슘 채널(Voltage-gated calcium channel)의 보조적 아단위(α_2 -dprotein)에 결합하여 [3H]-gabapentin을 강력하게 치환하는 작용을 가지고 있다.

(2) 약동학적 정보

1) 용량 간의 생물약제학적 비교자료

이 약의 용량에 따른 약동학적 특성을 평가하기 위한 시험이 수행되었다. 총 40명의 건강한 성인을 4군으로 나누어 군당 10명씩 이 약 150, 300, 450, 600 mg을 저녁 표준식 식후 경구로 단회투여한 후 프레가발린의 농도를 측정하여 약동학 파라미터 AUC_{last} 와 C_{max} 의 용량비례성을 평가한 결과, AUC_{last} 의 신뢰구간은 동등한계를 만족하였으나 C_{max} 는 허용범위를 약간 벗어났다. 그러나, 허용범위에 인접하기에 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보인다고 판단된다.

2) 속방캡슐과의 약동학적 특성 비교

프레가발린캡슐과 이 약의 반복투여시 약동학적 특성을 비교하기 위한 시험이 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인을 두 군으로 나누어 2×2 교차시험으로 이 약 150 mg과 프레가발린캡슐 75 mg을 3일간 저녁 표준식 식후 반복 투여하여 항정 상태에서의 약동학적 지표를 비교 평가한 결과, 프레가발린의 $AUC_{\tau(0-24)}$ 기하평균비의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 이내이나, $C_{ss,max}$ 기하평균비의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위보다 다소 높게 나타났다.

3) 식이영향 평가

공복 및 식후 경구투여시 프레가발린캡슐과 이 약(프레가발린서방정)의 약동학적 특성을 비교하기 위한 시험이 수행되었다. 건강한 성인 30명을 3군으로 나누어 3X6 교차시험으로 다음과 같이 투여하였다.

- 시험군A : 고지방 식이 후 프레가발린캡슐 75 mg 1일 2회 투여
- 시험군B : 고지방 식이 후 프레가발린서방정 150 mg 1일 1회 투여
- 시험군C : 공복 상태에서 프레가발린서방정 150 mg 1일 1회 투여

오전 고지방식이 후의 프레가발린캡슐 75 mg 및 이 약 150 mg은 약동학적 평가 결과, 프레가발린의 C_{max} 의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 내에 있었으나 AUC_{last} 의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 기준범위보다 약간 낮게 나타났다. 공복과 고지방식이 후 이 약 150 mg의 약동학적 평가 결과, AUC_{last} 과 C_{max} 모두 고지방식이 후의 결과가 다소 높게 나타남을 확인하였다.

(3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 말초 신경병증성 통증 환자(당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경통)를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 평행, 다기관, 치료적 확증 임상 시험에서 평가되었다.

시험대상자는 1주간의 스크리닝 기간 동안 도입기 위약을 1일 2회 투여 받게 되며, 평균 통증 점수(DPRS)가 4점 이상 9점 미만인 환자 352명을 무작위 배정(시험군 : 176명, 대조군 176명)하여 시험군에게는 이 약, 대조군에게는 프레가발린캡슐을 투여하였다.

첫 4주간은 용량 조절 기간을 가졌으며, 초기 임상시험용 의약품의 용량은 150 mg/day 이었으며, 4주 동안 1주 간격으로 1단계(150 mg 단위)씩 최고 600 mg/day까지 증량할 수 있었다. 4주간의 용량조절 기간을 완료한 대상자는 최종 복용 용량으로 8주간의 용량 유지 기간 동안 투여 후 말초 신경병증성 통증에 대한 증상 조절 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수인 종료시점(12주)의 평균 통증 점수(DPRS)를 확인한 결과, 시험군은 3.11 ± 0.15 점, 대조군은 3.20 ± 0.14 점으로 두 군간의 평균 통증점수의 차이는 미리 정한 임상적 허용한계 미만으로 시험군은 대조군과 비교하여 비열등함을 보였다.

(4) 독성시험 정보

1) 동물에 대한 약리학적 안전성시험결과 프레가발린은 임상적으로 연관된 용량에서 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 랫드 및 원숭이에 대해 실시한 반복투여 독성시험에서 활동감소, 활동증가 및 운동실조와 같은 중추신경계에 대한 영향이 관찰되었다. 임상 최고 추천 용량에서의 인체 평균 노출의 5배 이상에 해당되는 용량에 장기간 노출된 고령의 albino 랫드에서 망막위축 빈도의 증가가 관찰되었다.

2) 프레가발린은 마우스, 랫드, 혹은 토끼에서 태자독성을 유발하지 않았다. 랫드 및 토끼에서의

태자독성은 인체 투여용량보다 상당히 높은 고용량에 노출된 경우에만 나타났다. 출생 전후에 대한 독성시험에서, 프레가발린은 인체 최고 추천용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 랫드의 태자에서 발달독성을 나타내었다.

3) 프레가발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유전독성을 나타내지 않았다.

4) 프레가발린은 랫드 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 인체 추천 최고용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 랫드에서 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 평균 인체 노출용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 종양빈도의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나 고용량의 노출에서 혈관육종 빈도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프레가발린으로 유도된 종양형성의 기전은 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 단기간 및 제한된 장기간의 임상자료를 근거로 랫드 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증거는 없다.

5) 어린 (Juvenile) 랫드에서 나타난 독성의 종류는 성인 랫드에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았으나, 태자 랫드에서 좀 더 예민하였다. 치료용량의 노출에서, 활동증가, 이갈이 및 성장에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가 억제)등의 중추신경계 임상증후의 증거가 있었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 인체 치료 노출의 2배 이상의 용량에 1-2주 동안(청각 놀람 반응)/5주 동안(학습/기억) 노출된 랫드의 태자에서 신경행동/인지에 대한 영향이 관찰되었다. 인체치료노출의 2배 이상의 용량으로 1-2주 동안 노출된 어린 랫드에서 청각놀람반응의 감소가 나타났다. 9주 동안 노출한 후에는 이러한 효과가 더 이상 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 프레가발린

* 주성분 제조원 : MSN Pharmachem Pvt. Ltd.

- 주소 : Plot No. 212/A,B,C,D, Phase-2, IDA Pashamylaram, Pashamylaram(village)
Patancheru (Mandal), Medak (Dist), Telangana, 502 307, India

- DMF 등록번호 : 수342-4-ND

* 주성분 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)

- 주소 : 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

- DMF 등록번호 : 94-4-ND

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호 나목의 규정에 의한

재심사 대상 품목임.

- 재심사 기간 : 2019.01.11. ~ 2023.01.10.(4년)

- 재심사 신청기간 : 2023.01.04. ~ 2023.04.03.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 안전명 : 국내 개발 서방형제제에 대한 재심사 부관 필요성 여부에 대한 자문

- 결과 : 해당 품목에 대한 시판후 안전관리를 위하여 재심사 부관은 타당

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.7.27				2010.5.14. 2016.10.25
보완요청 일자		2018.10.24	2018.10.24		
보완접수 일자		2018.12.21	2018.12.21		
최종처리 일자	2019.1.11				2011.01.31. 2017.6.23

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조 제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법용량 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고																			
		2								3				4				5			6		7	8																	
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바																						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	가	나	다	가	나															
5. 새로운 용법용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○				
7. 새로운 제형	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△				
제출여부	○	DMF등록번호 기재								○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																									

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성

- 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
- 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 지엘팜텍(주)에서 제제연구를 한 프레가발린 서방정으로 1상은 지엘팜텍(주)에서 주관하였으며, 3상은 대원제약(주)에서 주관함

<허가신청자료를 아래와 같이 분담하여 구비함(각각의 허여서 제출)>

- 지엘팜텍(주) : 제제연구, 기준 및 시험방법(잔류용매 제외) 설정, 임상1상 시험, 안정성시험(MSN사 원료 제품)
 - 한림제약(주) : 기준 및 시험방법(잔류용매) 설정, 안정성시험(HL 지노믹스사 원료 제품), 완제품 생산 및 밸리데이션, 주성분 제조원 추가를 위한 비교용출시험자료 제출(가바뉴로150, 300mg)
 - 대원제약(주) : 임상3상 시험
- 현재 프레가발린 서방정으로 리리카CR서방정이 허가되어 있으나, 허가된 용량은 **82.5, 165, 330 밀리그램으로 신청품목(150, 300 밀리그램)과 용량이 상이함**
 - 1상 결과(102 study)를 통해 3일 반복투여 시, 리리카캡슐(식후)과 시험약(식후)의 PK 결과에서 AUC는 동등한 결과를, Cmax 값은 시험약에서 약 130%로 다소 높은 결과가 관찰되었으며,
 - 시험약은 식후에서 흡수가 증가하고(103 study), 150mg/300mg/450mg/600mg은 용량 비례적인 결과를 보임 (104 study)
 - 3상 결과(301 study)에서 리리카캡슐을 대조약으로 유효성 및 안전성을 입증하였고(추가자료 제출 필요),
 - 제조소 및 원료약품 분량 변경에 따른 NF1과 NF3 간의 생물학적동등성을 확인할 수 있는 자료를 제출함(105 study, 106 study) (분석법 등과 관련해서 추가자료 제출 필요)
 - 주성분 제조원 추가를 위해 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토한 결과 타당한 것으로 사료됨
 - 신청사항 중 '용법·용량'과 관련하여 "1. 프레가발린캡슐에서 이 약으로 전환"과 관련해서 동 항목 설정 근거 자료 제출 필요 (이 품목은 150mg과 리리카캡슐75mgBID와 노출이 동등함을 입증했으나, 리리카CR정은 용량별로 대응하는 리리카캡슐과의 동등함을 입증하는 자료를 제출하여 캡슐에서의 전환이 인정됨)

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 가바뉴로서방정150밀리그램(프레가발린)
가바뉴로서방정300밀리그램(프레가발린)
리카뉴로서방정150mg(프레가발린)
리카뉴로서방정300mg(프레가발린)
카발린CR서방정150밀리그램(프레가발린)
카발린CR서방정300밀리그램(프레가발린)
젤리프서방정150밀리그램(프레가발린)
젤리프서방정300밀리그램(프레가발린)
슈프레가CR서방정150밀리그램(프레가발린)
슈프레가CR서방정300밀리그램(프레가발린)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : GABA(gamma-aminobutyric acid) 유사체로서 화학명은 (S)-3-(aminomethyl) 5-methylhexanoic acid임. 중추신경계의 전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 보조적 아단위($\alpha\delta$ protein)에 결합하여 [3H]-gabapentin을 강력하게 치환하여 작용을 나타내는 것으로 추정
- 당해 의약품의 간단한 특징점

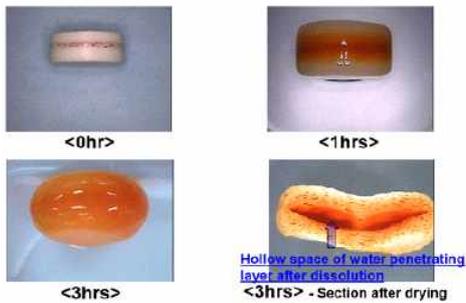
⇒ 제제 특성: GLARS™ (Geometrically Long Absorption Regulated System)



- 목적: 1일 1회 제형으로 위장관 상부에서 뿐만 아니라 하부에서도 흡수가 가능하게 하며, 식이 영향을 최소화 하기 위한 제형임
- 구성: 상하층으로 이루어진 친수성 성질을 갖는 서방성 고분자와 주성분을 포함하고 있는 중간층으로 이루어짐
- 특성: 일반적으로 경구로 약을 복용하면 6 시간 정도까지 소장에서 주로 흡수되고 이후에 대장에 도달하는 것으로 보고되고 있으며 대장에서부터는 약물의 흡수가 여러 가지 원인으로 인해 원활하지 못한 것으로 알려져 있음. 이러한 문제점을 극복하기 위해 지엘팜텍(주)은 대장에서 약물의 흡수를 보다 증진할 수 있는 GLARS를 개발하게 됨.

GLARS는 삼층정으로 이루어져 있으며 상, 하층에는 매질과 접촉하면 신속히 팽윤하고 그 매질을 끌어당기는 고분자를 포함하며, 중간층에는 친수성이 매우 높은 부형제를 함유하여 신속히 매질을 정제 내부로 침투할 수 있도록 구성되어 있음. 수용성이 높은 중간층을 통해 정제 내부로 매질이 신속히 유입된 후 이를 상, 하층 고분자 층으로 공급하여 정제가 신속히 팽윤될 수 있도록 유도함. 또한 동시에 팽윤된 고분자는 중간층의 측면을 신속히 둘러싸아 약물의 방출속도를 조절.

한편, 상대적으로 견고한 팽윤층은 외부의 장관 운동과 같은 물리적 영향에 의해 약물의 방출이 영향 받는 것을 보다 감소시킴. 정제 내부로 흡수된 매질의 양은 정제 자체 중량의 3~5 배에 해당하며 이는 약물의 방출을 유도하기에 매질의 양이 부족한 대장에 정제가 도달한 후 스스로 약물을 방출시킬 수 있도록 유도하는 능력을 부여하여 대장에서 약물의 흡수를 증진할 수 있음. 이로써 그 동안 1 일 1 회용 서방성 정제로 개발하기에 어려웠던 특성을 갖는 약물의 개발이 용이하게 될 수 있음.



<그림 >

1.2. 기원 및 개발경위

- 신경병성 통증은 신경계의 손상이나 기능적 이상으로 발생하는 통증으로, 난치성이고 만성적으로 오래 지속되는 특성으로 인하여 환자의 삶의 질을 저하시키는 통증 증후군임. 기존의 신경병성 통증 치료제인 리리카캡슐®은 1일 2회 복용하는 불편함이 있어 환자의 복약순응도와 편리성을 높이고, 혈중농도의 변동(fluctuation)을 감소시키는 서방성 제제의 개발 필요성이 대두됨.

지엘팜텍(주)은 프레가발린을 1일 1회 복용하는 서방성 제제인 GLA5PR GLARS정 150mg과 GLA5PR GLARS-NF1정 150mg 및 300mg을 개발하여 기존 속방형 제제와 비교하여 이상반응을 증가시키지 않으면서 작용시간을 연장하여 환자의 복약 순응도를 높일 수 있을 것으로 예상됨.

- GLA5PR GLARS정 150mg과 GLA5PR GLARS-NF1정 150mg 및 300mg에 대하여 2011년부터 2012년 까지 비임상 시험을 실시하였으며, 2012년부터 2014년 까지 임상 1상(단회, 반복, 식이평가, 용량비례성평가) 시험을 실시함 (임상결과: 5. 임상시험자료 참조)

※ 참고: GLA5PR GLARS-NF1정 150mg은 GLA5PR GLARS정 150mg의 용출률 개선 신규조성임.

- 금번 신청한 3상 임상시험은 속방형 리리카캡슐®75mg, 150mg, 300mg을 대조약으로 하여 말초신경병증성 통증 환자에서 서방성 개량신약으로 개발된 GLA5PR GLARS-NF1정 150mg 및 300mg의 안전성 및 유효성을 확인하고자 계획되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 리리카캡슐(프레가발린)과 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

계획서 번호	버전	승인	시험 개요
GLA5PR-101 / 1상(공복 단회투여 및 식이영향 평가)	Ver 1.0 (2012.5.4)	임상제도과-1264호 (2012.7.3.)	건강한 남성자원자를 대상으로 지엘팜텍(주)의 프레가발린 GLARS정 150mg 단회 투여 후 식사에 의한 영향을 평가하고 속방제제와의 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 3원 교차 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : 리리카캡슐75mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS정150mg(프레가발린)
GLA5PR-102 / 1상(표준식 식후 반복투여)	Ver 1.0 (2012.5.4)	임상제도과-1280호 (2012.7.4)	건강한 남성자원자를 대상으로 지엘팜텍(주)의 프레가발린 GLARS정 150mg과 속방제제 식후 반복 투여 후 약동학적 특성을 비교평가 하기 위한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : 리리카캡슐75mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF1정150mg(프레가발린)
GLA5PR-103 / 1상(고지방식 식후 단회투여 및 식이영향 평가)	Ver 1.0 (2013.6.28)	임상제도과-3290호 (2013.9.30)	건강한 남성 피험자를 대상으로 GLA5PR GLARS-NF1 정 150mg 공복 및 식후 경구투여 시와 리리카캡슐® 75mg 식후 경구투여 시의 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 3-way 교차 1 상 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : 리리카캡슐75mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF1정150mg(프레가발린)
GLA5PR-104 / 1상(표준식 식후 용량비례성)	Ver 3.0 (2014.5.13)	임상제도과-2349호 (2014.5.13)	건강한 성인 남성에서 GLA5PR GLARS-NF1 정의 용량에 따른 약 동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 4-way 교차 임상시험 * 150mg, 300mg, 450mg(150mg+300mg), 600mg(300mg 2정) [임상시험용 의약품] - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF1정150mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF1정300mg(프레가발린)
DW1502-301 β상	Ver 2.0 (2015.11.30)	임상제도과-7184호 (2015.12.7)	말초 신경병증성 통증 환자에서 GLA5PR GLARS-NF1정 투여군과 프레가발린 투여군 간의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 평행, 다기관, 제3상 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : 리리카캡슐75mg, 150mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF1정150mg, 300mg(프레가발린)
GLA5PR-105	Ver 1.0	임상제도과-MFDS-1858	건강한 성인을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF1정 150 mg 및

1상(제제 간 동등성 입증)	(2016.1.21)	호(2016.4.7.)	GLA5PR GLARS-NF3정 150 mg을 경구 투여한 후 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차 제 1상 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : GLA5LR GLARS-NF1정150mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF3정150mg(프레가발린)
GLA5PR-106 1상(제제 간 동등성 입증)	Ver 1.0 (2016.1.21)	임상제도과-MFDS-1859 호(2016.4.7.)	건강한 성인을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF1정 300 mg 및 GLA5PR GLARS-NF3정 300 mg을 경구 투여한 후 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차 제 1상 임상시험 [임상시험용 의약품] - 대조약 : GLA5LR GLARS-NF1정300mg(프레가발린) - 시험약 : GLA5LR GLARS-NF3정300mg(프레가발린)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 프레가발린(Pregabalin)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 프레가발린 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu-Alu PTP	- 유의한 변화 없었음
중간가속	30℃/65%RH		- 유의한 변화 없었음
가속시험	40℃/75% RH		- 유의한 변화 없었음 - 시간에 따라 유연물질 증가 경향이 있음.

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광, pH)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 가속시험, 장기보존시험은 유의적인 변화가 없었으나, 가속시험에서 시간에 따른 변화가 관찰되어 장기보존시험 결과를 통계분석을 실시하였음
- 제출된 장기보존시험이 24개월까지 진행되어 12개월을 넘지 않는 36개월까지의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사규정’ 제28조제4항에 의거하여 면제 가능

5.2. 효력시험

- 해당 없음

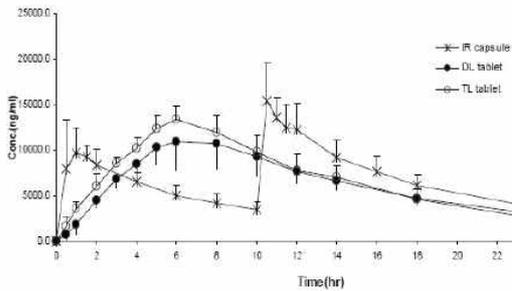
5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- SN11183(2012.3.21): 비글견을 이용한 경구투여 약물동태시험
 - 시험물질: GLA5PR정(DL-111007, 이층정) 150mg, GLA5PR정(TL-111010, 삼층정) 150mg, 1일 1회 투여
 - 대조물질: 리리카캡슐 75mg, 1일 2회 투여
 - 시험기관: ㈜오리엔트
 - 결과: 이층정과 삼층정을 대조약과 비교시 AUC는 모두 동등하였으나, Cmax의 경우 이층정은 비동등, 삼층정은 동등범위 안에 들.

군	투여물질	투여경로	투여용량 (capsules or tablets/head)	동물수 및 동물 번호
G1	리리카캡슐 75 mg	P.O.	2	4(1M01-1M04)
G2	GLA5PR (DL-111007)	P.O.	1	8(2M05-2M12)
G3	GLA5PR (TL-111010)	P.O.	1	8(3M13-3M20)
G4	리리카캡슐 75 mg	P.O.	2	4(4M21-4M24)



	대조약(R)		DL(T1)		TL(T2)		T1/R	T2/R
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Cmax	15.75	3.23	11.72	2.74	13.34	1.45	0.74 (0.58-0.95)	0.85 (0.78-0.91)
AUC	162.40	30.07	154.70	19.98	169.87	24.05	0.95 (0.86-1.06)	1.05 (0.96-1.14)
Tmax	2 nd	10.7	-	6.3	-	5.9	-	-
	1 st	0.9	-	6.3	-	5.9	-	-
T1/2	7.08	-	9.01	-	6.6	-	-	-

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 동 결과를 토대로 임상시험용의약품을 삼층정으로 개발함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험실시기관으로 지정 받은 기관에서 임상시험을 실시함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제출임상시험 자료 : 1상 6편, 3상 1편

6.3. 생물약제학시험

- 속방형제제의와 PK 비교, 식이영향, 용량비례성, 임상용 의약품과 허가용 의약품과의 BE 확인

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																											
생물약제학시험																																			
1상	GLA5P R-101	자혈판타주의 프레가발린 GLARS정 150mg 단회 투여 후 식이에 의한 영향을 평가하고 속방제제의 약동학적 특성을 비교 평가	무작위 배정 공개 6X3	건강한 성인 남성 (군당 5명, 총 30명)	리리카캡슐 (공복) 또는 시험약(공복/고지방식이) 물과 함께 단회투여 * 시험약 배치크기 : 100,000정	단회 투여	<약동학> · Cmax, Tmax, AUC _{0~36h} , AUC _{0~∞} , T1/2, CL/F, Vd/F <안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<약동학> - 대조약 대비 시험약(공복/식후)은 약동학적 차이가 크게 나타났으며, 시험약은 식후 투여 시 흡수가 증가함 <WinNonlin 에 의한 통계적 검증> 1. 대조약 대비 시험약(공복) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Ratio</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.4525</td> <td>(0.4053, 0.5051)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-36h}</td> <td>0.4147</td> <td>(0.3796, 0.4530)</td> </tr> </tbody> </table> 2. 시험약(공복) 대비 시험약(고지방식이) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Ratio</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>1.4225</td> <td>(1.2997, 1.5568)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-36h}</td> <td>1.7409</td> <td>(1.5562, 1.9476)</td> </tr> </tbody> </table> 3. 대조약 대비 시험약(고지방식이) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Ratio</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.6519</td> <td>(0.6031, 0.7046)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-36h}</td> <td>0.7308</td> <td>(0.6777, 0.7881)</td> </tr> </tbody> </table> <안전성> 대조약 복용한 경우 3명의 피험자에서 3건의 이상반응이 발생하였고, 공복 후 시험약을 복용한 경우 2명의 피험자에서 2건의 이상반응이 발생함. 고지방식이 후 3명의 피험자에서 4건의 이상반응이 발생함.	Parameter	Ratio	90% CI	Cmax	0.4525	(0.4053, 0.5051)	AUC _{0-36h}	0.4147	(0.3796, 0.4530)	Parameter	Ratio	90% CI	Cmax	1.4225	(1.2997, 1.5568)	AUC _{0-36h}	1.7409	(1.5562, 1.9476)	Parameter	Ratio	90% CI	Cmax	0.6519	(0.6031, 0.7046)	AUC _{0-36h}	0.7308	(0.6777, 0.7881)
Parameter	Ratio	90% CI																																	
Cmax	0.4525	(0.4053, 0.5051)																																	
AUC _{0-36h}	0.4147	(0.3796, 0.4530)																																	
Parameter	Ratio	90% CI																																	
Cmax	1.4225	(1.2997, 1.5568)																																	
AUC _{0-36h}	1.7409	(1.5562, 1.9476)																																	
Parameter	Ratio	90% CI																																	
Cmax	0.6519	(0.6031, 0.7046)																																	
AUC _{0-36h}	0.7308	(0.6777, 0.7881)																																	
1상	GLA5P R-102	자혈판타주의 GLA5PR GLARS-NF1 정 150mg과 속방제제의 식후 반복	무작위 배정 공개 2X2	건강한 성인 남성 (군당 12명, 총 24명)	리리카캡슐 또는 시험약, 표준식이, 물과 함께 반복투여	3일간 1일 1회	<약동학> · C _{ss,max} , C _{ss,min} , C _{ss,ave} , Tmax, AUC _(0~24) , T1/2, CL/F, Vd/F, Degree of fluctuation, Swing, R	<약동학> - 3일간 반복투여 시 AUC는 동등 기준 안으로 들어옴 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{ss,max}</td> <td>1.2774(1.2104-1.3480)</td> </tr> <tr> <td>AUC_(0~24)</td> <td>0.9742(0.9333-1.0169)</td> </tr> </tbody> </table>		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	C _{ss,max}	1.2774(1.2104-1.3480)	AUC _(0~24)	0.9742(0.9333-1.0169)																					
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																																		
C _{ss,max}	1.2774(1.2104-1.3480)																																		
AUC _(0~24)	0.9742(0.9333-1.0169)																																		

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과																		
		투여 후 약동학적 특성을 비교 평가		24명)	* 시험약 배치크기 : 100,000정		<안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<안전성> 6명의 시험대상자에서 총 12건의 이상반응 보고됨(어지러움 1건, 두통 4건, 혈액학적 수치 이상 등). 경증 11건, 중등증 1건, 중대한 이상반응은 발생하지 않음.																		
1상	GLA5P R-103	자일람백주의 GLA5PR GLARS-NF1 정 150mg 공복 및 식후 경구투여 시와 리리카캡슐® 75mg 식후 경구투여 시의 약동학적 특성을 비교 평가	무작위 배정 공개 6X3	건강한 성인 남성 (군당 5명, 총 30명)	리리카캡슐 (식후) 또는 시험약(공복/고지방식이) 물과 함께 단회투여 * 시험약 배치크기 : 100,000정	단회 투여	<약동학> · Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{0-∞} , T1/2, CL/F, Vd/F <안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<약동학> - 리리카캡슐(식후) vs 시험약(식후) <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.047(0.971~1.129)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>0.757(0.694~0.826)</td></tr></table> - 시험약(공복) vs 시험약(식후) <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.458(1.353~1.573)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>1.655(1.518~1.804)</td></tr></table> <안전성> 30명의 시험대상자 중 6명의 시험대상자(20.0%)에서 8건의 이상반응 발생. 4건은 임상시험용의약품과 관련성이 많다고 판단하였고, 1건은 관련성이 의심되었으며, 3건은 관련성이 없을 것으로 판단		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	1.047(0.971~1.129)	AUC _{last}	0.757(0.694~0.826)		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	1.458(1.353~1.573)	AUC _{last}	1.655(1.518~1.804)						
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	1.047(0.971~1.129)																									
AUC _{last}	0.757(0.694~0.826)																									
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	1.458(1.353~1.573)																									
AUC _{last}	1.655(1.518~1.804)																									
1상	GLA5P R-104	GLA5PR GLARS-NF1 정의 용량에 따른 약동학적 특성을 평가	무작위 배정 공개 평행	건강한 성인 남성 (군당 10명, 총 40명)	시험약 150mg, 300mg, 450mg, 600mg, 표준식이 * 시험약 배치크기 : 100,000정	단회 투여	<약동학> · Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{0-∞} , T1/2, CL/F, Vd/F <안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<약동학> - 투여용량으로 보정하고, 각 군별 결과를 비교했을 때, 용량비례성 확인 - 150mg vs 300mg <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.9767(0.8416~1.1335)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>1.0205(0.8928~1.1666)</td></tr></table> - 150mg vs 450mg <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.9389(0.8057~1.0941)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>0.9908(0.8636~1.1368)</td></tr></table> - 150mg vs 600mg <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.8949(0.7680~1.0429)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>1.0139(0.8838~1.1632)</td></tr></table> <안전성> 임상시험용의약품을 투여 받은 38명의 시험대상자 중 10명의 시험대상자(26.3%)에서 총 17건의 이상반응이 발생함. 치료군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음.		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	0.9767(0.8416~1.1335)	AUC _{last}	1.0205(0.8928~1.1666)		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	0.9389(0.8057~1.0941)	AUC _{last}	0.9908(0.8636~1.1368)		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	0.8949(0.7680~1.0429)	AUC _{last}	1.0139(0.8838~1.1632)
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	0.9767(0.8416~1.1335)																									
AUC _{last}	1.0205(0.8928~1.1666)																									
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	0.9389(0.8057~1.0941)																									
AUC _{last}	0.9908(0.8636~1.1368)																									
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	0.8949(0.7680~1.0429)																									
AUC _{last}	1.0139(0.8838~1.1632)																									
1상	GLA5P R-105	건강한 성인을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF1 정 150mg 및 건강한 성인을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF3 정 150mg을 경구 투여한 후 약동학 특성 비교평가	무작위 배정, 공개, 단회투여, 교차제 1상 임상시험	건강한 성인 남성 (군당 12명, 총 24명)	GLARS-NF1 정 150mg, GLARS-NF3 정 150mg 표준식이 * 시험약 배치크기 : 100,000정	단회 투여	<약동학> · Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{0-∞} , T1/2, CL/F, Vd/F <안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<약동학> -동등한 결과를 보임 - NF1 정 150mg vs NF3 정 150mg <table border="1"><tr><td></td><td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.9820(0.9215~1.0463)</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>0.9915(0.9164~1.0726)</td></tr></table> <안전성> 임상시험용의약품을 투여 받은 24 명의 시험대상자 중 5 명의 시험대상자에게서 총 10 건의 이상반응 발생, 치료군 간에 유의한 차이는 없었다.		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	0.9820(0.9215~1.0463)	AUC _{last}	0.9915(0.9164~1.0726)												
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간																									
Cmax	0.9820(0.9215~1.0463)																									
AUC _{last}	0.9915(0.9164~1.0726)																									
1상	GLA5P R-106	건강한 성인을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF1	무작위 배정, 공개, 단회투	건강한 성인 남성 (군당	GLARS-NF1 정 300mg, GLARS-NF3 정 300mg	단회 투여	<약동학> · Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{0-∞} , T1/2, CL/F, Vd/F	<약동학> -동등한 결과를 보임 - NF1 정 300mg vs NF3 정 300mg																		

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과						
		정 300mg 및 건강한 성인 을 대상으로 GLA5PR GLARS-NF3 정 300mg을 경구 투여한 후 약동학 특성 비교평가	여, 교차제 1상 임상시험	12명, 총 24명)	표준식이 * 시험약 배치크기 : 100,000정		<안전성> - 이상반응, 활력징후, 실험실 검사 등	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.9671(0.9319~1.0036)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last}</td> <td>0.9739(0.9494~0.9990)</td> </tr> </table> <p><안전성> 임상시험용의약품 투여 받은 24 명의 시험대상자 중 10 명의 시험대상자에게서 총 13 건의 이상반응 발생, 치료군 간에 유의한 차이는 없었다.</p>		로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간	Cmax	0.9671(0.9319~1.0036)	AUC _{last}	0.9739(0.9494~0.9990)
	로그 변환한 평균치차의 90% 신뢰구간													
Cmax	0.9671(0.9319~1.0036)													
AUC _{last}	0.9739(0.9494~0.9990)													

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- (GLA5PR-301) 말초 신경병증성 통증 환자에서 GLA5PR GLARS-NF1정 투여군과 프레가발린 투여군간의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 평행, 다기관, 제3상 임상시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과																				
안전성·유효성시험																												
3상	GLA5PR-301	말초 신경병증성 통증 환자에 서 GLA5PR GLARS-NF1정 투여군과 프레가발린 투여군간의 유효성 및 안전성을 비교 평	다기관 무작위 배정 이중 눈가림	말 초 리리카캡슐 또는 시험약, 표준식이 환자 (DPRS 점수 ≥ 4)	* 시험약 배치크기 : 100,000정	시험 기간: 16주	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 12주 투약 기간의 마지막 7일간의 평균 DPRS 점수 등 <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> · 이상반응 · 임상실험실 검사 · 활력징후 · 신체검사 · 신경학적 검사 · 12lead 심전도 검사 · 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도 (C-SSRS, Columbia Suicide Severity Rating Scale) 설문을 통한 자살 충동 및 자살 경향성 평가 	<p><인구학적 정보></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>시험군</td> <td>대조군</td> </tr> <tr> <td>Safety set</td> <td>176명</td> <td>176명</td> </tr> <tr> <td>FAS set</td> <td>175명</td> <td>173명</td> </tr> <tr> <td>PP set</td> <td>130명</td> <td>131명</td> </tr> </table> <p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 종료시점(12주)의 평균 통증 점수는 시험군 3.06±1.77점, 대조군 3.17±1.86점이었으며, 베이스라인 평균 통증 점수를 공변량으로 하여 보정한 평균 통증 점수는 시험군 3.11±0.15점, 대조군 3.20±0.14점이었었다. 군간 보정된 평균 통증 점수의 차이는 - 0.10이었으며, 95% 양측 신뢰구간의 상한치는 0.3으로 임상시험계획서에서 미리 정한 임상적 허용오차 0.78 미만으로 시험군은 대조군과 비교하여 비열등함을 보였다. <p>* PP군</p> <table border="1"> <tr> <td>시험군(130명)</td> <td>대조군(131명)</td> </tr> <tr> <td>3.06±1.77점</td> <td>3.17±1.86점</td> </tr> </table> <p>* FAS군</p> <table border="1"> <tr> <td>시험군(175명)</td> <td>대조군(173명)</td> </tr> <tr> <td>3.39±1.88점</td> <td>3.27±1.84점</td> </tr> </table> <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 임상시험용의약품 투여 이후 임상시험용의약품과의 인과관계와 상관없이 발현된 모든 이상반응(TEAE) 발현율은 시험군 66.48%(117/176명, 237건), 대조군 65.34% (115/176명, 229건)로 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다 (p=0.9105) 본 임상시험기간 동안 각 치료군에서 발생한 이상반응 및 약물이상반응은 시판 중인Pregabalin IR 제형(리리카 캡슐)의 사용에서 기 예측된 이상반응 및 약물이상반응으로 안전성과 관련하여 특이 사항은 발견되지 않았다. 		시험군	대조군	Safety set	176명	176명	FAS set	175명	173명	PP set	130명	131명	시험군(130명)	대조군(131명)	3.06±1.77점	3.17±1.86점	시험군(175명)	대조군(173명)	3.39±1.88점	3.27±1.84점
	시험군	대조군																										
Safety set	176명	176명																										
FAS set	175명	173명																										
PP set	130명	131명																										
시험군(130명)	대조군(131명)																											
3.06±1.77점	3.17±1.86점																											
시험군(175명)	대조군(173명)																											
3.39±1.88점	3.27±1.84점																											

- 임상시험용 의약품 vs 허가용 의약품
- 변경수준 E수준 : 생물학적동등성시험(105, 106) 실시

- 주성분제조원 추가
- 변경수준B수준 : 기준 및 시험방법에 따라 비교용출시험자료 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (GLA5PR-301) 말초 신경병증성 통증 환자에서 GLA5PR GLARS-NF1정 투여군과 프레가발린 투여군간의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 평행, 다기관, 제3상 임상시험

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 리리카캡슐 투여군과 비교하여 말초 신경병증성 통증 환자를 대상으로 비열등한 효과를 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 리리카캡슐과 전반적으로 유사한 안전성 프로파일이 관찰되었으나, '어지러움'은 다소 높게 관찰됨

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 리리카캡슐과 비열등한 효과가 관찰되었으며, 안전성 프로파일도 유사함. 다만, '어지러움'이 다소 높게 관찰되었으므로, 사용상의 주의사항 중 '일반적 주의'항에 동 정보를 반영함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	리리카CR서방정82.5, 165, 330밀리그램(프레가발린)	가바뉴로서방정150밀리그램(프레가발린)
업체	한국화이자제약(주)	한림제약(주)
주성분	프레가발린	프레가발린

효능 효과	성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료	성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료																								
용법 용량	<p>이 약은 1일 1회 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통제로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (5. 신기능 장애환자*항 참고)</p> <p>만약 저녁식사 후 1시간 이내에 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 취침 전 간식을 섭취하고 이 약을 복용하도록 권고한다. 만약 취침 전 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 아침식사를 하고 이 약을 복용하도록 권고한다. 만약 아침식사를 하고 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 통상적인 복용 시간, 즉 저녁식사 후 이 약을 복용하도록 권고한다.</p> <p>이 약은 시작용량으로 1일 1회 165 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 1회 330 mg까지 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 660 mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>1. 리리카캡슐에서 리리카CR서방정으로 전환 리리카캡슐에서 리리카CR서방정으로 전환 시, 전환하는 날에 리리카캡슐의 아침 용량을 처방된 대로 복용하고 저녁 식사 후 리리카CR서방정 투여를 시작한다.</p> <p>[표 1] 리리카캡슐에서 리리카CR서방정으로 전환</p> <table border="1" data-bbox="268 813 785 1025"> <thead> <tr> <th>리리카캡슐 총 1일 투여량 (1일 2회 또는 3회 투여)^d</th> <th>리리카CR서방정 투여량 (1일 1회)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75 mg/일</td> <td>82.5 mg/일</td> </tr> <tr> <td>150 mg/일</td> <td>165 mg/일</td> </tr> <tr> <td>225 mg/일</td> <td>247.5 mg^c/일</td> </tr> <tr> <td>300 mg/일</td> <td>330 mg/일</td> </tr> <tr> <td>450 mg/일</td> <td>495 mg^b/일</td> </tr> <tr> <td>600 mg/일</td> <td>660 mg^a/일</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 247.5 mg= 3×82.5 mg 정 1일 1회 투여 b. 495 mg= 3×165 mg 정 1일 1회 투여 c. 660 mg=2×330 mg 정 1일 1회 투여 d. '리리카 캡슐' 허가사항 참조</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 크레아티닌 클리어런스가 30 mL/min 미만 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 이러한 환자는 리리카캡슐을 투여받아야 한다. 용량 의존적 이상반응을 고려하였을 때, 프레가발린의 주요 신장으로 배설되므로 신기능이 저하된 환자에서는 용량을 조절한다. 신장에 환자에서의 용량조절은 크레아티닌 클리어런스에 근거한다[표2]. 아래 용량표를 사용하기 위해서는 환자의 크레아티닌 클리어런스(mL/min)치가 필요하다. 크레아티닌 클리어런스(mL/min)는 Cockcroft-Gault 식을 사용하여 혈청 크레아티닌(mg/dL) 으로부터 추정할 수 있다.</p> $\text{크레아티닌 클리어런스(mL/min)}^* = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도(serum creatinine, mg/dL)}}$ <p>* 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에 0.85를 곱한다.</p> <p>그 다음, 효능·효과에 근거하여 정상 신기능($CL_{cr} \geq 60$ mL/min) 환자에서의 총 1일 권장용량을 결정한 후, [표2]를 참조하여 신기능에 따라 용량을 조정한다. (예: 이 약 투여를 시작한 정상 신기능[$CL_{cr} \geq 60$ mL/min]의 대상포진 후 신경통 환자는 프레가발린 1일 1회 165 mg을 투여한다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 50 mL/min인 신장에 환자는 1일 1회 82.5 mg을 투여한다.)</p> <p>[표2] 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용</p> <table border="1" data-bbox="236 1957 810 2036"> <thead> <tr> <th rowspan="2">크레아티닌 클리어런스 (CL_{cr}), (mL/min)</th> <th colspan="2">프레가발린의 1일 총 투여량^a</th> <th rowspan="2">투여방법</th> </tr> <tr> <th>시작용량 (mg/일)</th> <th>최대용량 (mg/일)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	리리카캡슐 총 1일 투여량 (1일 2회 또는 3회 투여) ^d	리리카CR서방정 투여량 (1일 1회)	75 mg/일	82.5 mg/일	150 mg/일	165 mg/일	225 mg/일	247.5 mg ^c /일	300 mg/일	330 mg/일	450 mg/일	495 mg ^b /일	600 mg/일	660 mg ^a /일	크레아티닌 클리어런스 (CL _{cr}), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량 ^a		투여방법	시작용량 (mg/일)	최대용량 (mg/일)					<p>1. 이 약은 1일 1회, 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통제로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다.</p> <p>성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여, 일주일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>투여의 중단: 현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.</p> <p>2. 신기능 장애환자 이 약은 신기능 장애환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.</p> <p>3. 간기능 장애 환자 이 약은 간기능 장애환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.</p> <p>4. 소아 및 청소년 환자 이 약은 만 19세 미만 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.</p> <p>5. 고령자(만 65세 이상) 이 약은 만 65세 이상의 고령자에서의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.</p>
리리카캡슐 총 1일 투여량 (1일 2회 또는 3회 투여) ^d	리리카CR서방정 투여량 (1일 1회)																									
75 mg/일	82.5 mg/일																									
150 mg/일	165 mg/일																									
225 mg/일	247.5 mg ^c /일																									
300 mg/일	330 mg/일																									
450 mg/일	495 mg ^b /일																									
600 mg/일	660 mg ^a /일																									
크레아티닌 클리어런스 (CL _{cr}), (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
<30 또는 혈액투석	리리카캡슐 투여		

495 mg= 3×165 mg 정 1일 1회 투여
660 mg= 2×330 mg 정 1일 1회 투여
247.5 mg=3×82.5 mg 정 1일 1회 투여

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.