

# 생물학적동등성시험 심사결과

2021년 8 월 19일

담당자	연구관	과장
김숙진	김자영	김소희

① 신청자	위더스제약(주)
② 접수번호	20210181736 (2021.07.09)
③ 제품명	레가바정25밀리그램(프레가발린)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(75.0밀리그램) 중 프레가발린(EP) 25.0밀리그램
⑤ 효능 · 효과	<p>1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료</p> <p>2. 간질</p> <p>성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제</p> <p>3. 섬유근육통의 치료</p>
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. ('5. 신기능 장애환자' 항 참고)</p> <p>1) 신경병증성 통증</p> <p>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.</p> <p>2) 중추 신경병증성 통증</p> <p>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 나타내지 않을 경우 용량 감소가 고려될 수 있다. ('4. 투여의 중단' 항 참고)</p> <p>2. 간질</p>

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. 센유근육통

센유근육통에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 300 mg-450 mg이다. 이 약은 시작 용량으로 75 mg씩 1일 2회 (1일 150 mg)를 투여하며, 유효성과 내약성에 근거하여 1주일 이내에 150 mg씩 1일 2회 (1일 300 mg) 까지 증량할 수 있다. 1일 300 mg의 용량에서 충분한 유익성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225 mg씩 1일 2회 (1일 450 mg)까지 증량할 수 있다. 1일 600 mg의 용량에서 도 임상 연구가 실시되었으나, 이 용량에서의 부가적인 유익성이나 충분한 내약성에 대한 증거는 없다. 용량의존적인 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)* =	$\frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도(serum creatinine, mg/dL)}}$
------------------------	---

\* 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 4시간마다 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)	

<table border="1"> <tr><td>≥ 60</td><td>150</td><td>600</td><td>BID or TID</td></tr> <tr><td>≥ 30 - &lt; 60</td><td>75</td><td>300</td><td>BID or TID</td></tr> <tr><td>≥ 15 - &lt; 30</td><td>25-50</td><td>150</td><td>QD or BID</td></tr> <tr><td>&lt; 15</td><td>25</td><td>75</td><td>QD</td></tr> <tr><td colspan="4">혈액투석 이후의 용량 추가</td></tr> <tr><td></td><td>25</td><td>100</td><td>단회용량 b</td></tr> <tr><td colspan="4">TID = 1일 총 투여량을 3회로 나누어 투여</td></tr> <tr><td colspan="4">BID = 1일 총 투여량을 2회로 나누어 투여</td></tr> <tr><td colspan="4">QD = 1일 1회 투여</td></tr> <tr><td colspan="4">a: 1일 총 투여용량 (mg/일)은 투여방법에 명시된 바와 같이 나누어서 투여하여야 한다.</td></tr> <tr><td colspan="4">b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말한다.</td></tr> </table>	≥ 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.				TID = 1일 총 투여량을 3회로 나누어 투여			
≥ 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.																																																
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.																																																
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1~30°C)/제조일로부터 36개월																																															
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령)</li> <li>의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)</li> <li>의약품등등성시험기준(식약처고시)</li> </ul>																																															
⑩ 제출자료	<p>비교용출시험자료 (대조약: 위더스제약(주), 레가바정75밀리그램(프레가발린)</p>																																															
⑪ 검토결과	적합																																															
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 프레가발린 : '89년 1월 1일 이후 허가된 신약</li> </ul>																																																
<p>※ 불임 1. 생물학적등등성시험 검토요약 보고서</p>																																																

## <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

### <제출자료 목록>

#### ○ 관련규정

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

#### ○ 제출자료 목록

1. 비교용출시험에 관한 자료
  - 비교용출시험자료
2. 생물학적동등성시험에 관한 자료(기검토)
  - 생물학적동등성시험 결과보고서

### <생물학적동등성시험 검토 요약>

#### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 위더스제약(주) 레가바정75밀리그램(프레가발린)은 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리리카 캡슐75밀리그램(프레가발린)과 생물학적동등성을 입증하였고, 신청품목 위더스제약(주) 레가바 정25밀리그램(프레가발린)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정 받은 동일 제조업자 제제인 레가바정75밀리그램(프레가발린)과의 비교용출시험자료를 제출 하였으며, 검토결과 적합함.

#### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 레가바정75밀리그램(위더스제약(주))과 대조약 리리카캡슐75밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정 및 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈 중 프레가발린을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu$ g · hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	리리카캡슐75밀리그램 [한국화이자제약(주)]	16.23±1.91	3.029±0.814	1.00 (0.50~2.00)	6.44±0.78
시험약	레가바정75밀리그램 [위더스제약(주)]	16.61±2.07	2.922±0.804	1.00 (0.50~2.00)	6.51±0.86
	90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 1.0050 ~ log 1.0407	log 0.8889 ~ log 1.0370	-	-

---

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값±표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n=27)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음.

### 2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레가바정25밀리그램(프레가발린)(위더스제약주)은 대조약 레가바정75밀리그램(프레가발린)(위더스제약주)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.