

생물학적동등성시험 심사결과

2020년 3월 13일

담당자	연구관	과 장
박영주	변정아	김호정

① 신청자	위더스제약(주)
② 접수번호	20200024131(2020.02.11.) 20200024058(2020.02.11.) 20200024201(2020.02.11.)
③ 제품명	레가바정50밀리그램(프레가발린) 레가바정75밀리그램(프레가발린) 레가바정150밀리그램(프레가발린)
④ 원료약품 분량	1정(150밀리그램) 중 프레가발린(EP) 50.0밀리그램 1정(225밀리그램) 중 프레가발린(EP) 75.0밀리그램 1정(450밀리그램) 중 프레가발린(EP) 150.0밀리그램
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 장애 환자’ 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 나타내지 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 mg 이다. 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 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.

클리어런스(mL/min)* =	140 - age (years)] x 체중(kg)
	72 x 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	20-50	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.

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, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

⑧ 관련조항

·의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)

	·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서[레가바정75밀리그램(프레가발린)] [대조약 : 한국화이자제약(주), 리리카캡슐75밀리그램(프레가발린)] 비교용출시험자료[레가바정150밀리그램(프레가발린) 및 레가바정50 밀리그램(프레가발린)] [대조약 : 위더스제약(주), 레가바정75밀리그램(프레가발린)]
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 프레가발린 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 위더스제약(주) 레가바정75밀리그램(프레가발린)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리리카캡슐 75밀리그램(프레가발린)과 생물학적동등성을 입증하였고, 위더스제약(주) 레가바정50밀리그램(프레가발린) 및 레가바정150밀리그램(프레가발린)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 제제인 레가바정75밀리그램(프레가발린)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 레가바정75밀리그램(프레가발린)[위더스제약(주)]과 대조약 리리카캡슐75밀리그램(프레가발린)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정 또는 1캡슐 씹 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 프레가발린을 측정하여 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} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (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 (위더스제약주)	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_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=27)

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

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 프레가발린의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함
- *J. of Clinical Pharmacology*, 2001; **50**, 941-650

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레가바정50밀리그램[위더스제약주] 및 레가바정150밀리그램[위더스제약주]은 대조약 레가바정75밀리그램[위더스제약주]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.