의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.04.04.	접수번호	20220059414
신청구분		자료제출의약품 7. 새로운제형(동일 투여경로)(동결건조분말→액상주사제)		
신 청 인 (회사명)		동아에스티(주)		
제 품 명		가스터주사액20밀리그램(파모티딘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		파모티딘(DMF 등록번호 : 20180208-67-B-407-09)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(10밀리리터) 중 파모티딘 20mg		
신청사항	효능효과	상부소화관출혈(소화성궤양, 급성스트레스성궤양, 출혈성위염에 의한), 졸링거-엘리슨증후군, 신체적 스트레스(대수술후, 중증의 뇌혈관장해 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상)에 의한 상부소화관출혈의 억제, 마취전 투약		
	용법용량	상부 소화관 출혈(소화성궤양, 급성스트레스성궤양, 출혈성위염에 의한), 졸링거-엘리슨 증후군, 신체적스트레스(대수술후, 중증의 뇌혈관장해 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상)에 의한 상부소화관출혈의 억제: 보통 성인에는 이 약(20mg/10mL 주사액)을 생리식염주사액 또는 포도당주사액 10mL로 희석하여 1회 20mg/20mL 용액으로 조제하여 1일 2회(12시간마다) 천천히 정맥주사하거나 수액에 혼합하여 점적정맥주사한다. - 상부소화관 출혈 및 졸링거-엘리슨증후군 : 일반적으로 1주 이내에 효과가 나타나며 경구투여가 가능하게 된 후에는 경구투여로 바꾼다. - 상부소화관출혈의 억제 : 대수술후 신체적 스트레스는 3일 정도, 기타 신체적 스트레스는 7일 정도 동안 투여한다. 마취 전 투약으로 사용할 때는 보통 성인에는 이 약(20mg/10mL 주사액)을 생리식염주사액 또는 포도당주사액 10mL로 희석하여 1회 20mg/20mL 용액으로 조제하여 마취 도입 1시간 전에 천천히 정맥주사한다. 희석 후 실온 또는 냉장보관시에는 48시간 이내에 사용한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
최종	허가일자	2022-08-11		

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 김산하 심사원, 박소라 연구관, 김소희 과장 (기시) 홍윤미 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	남상국 심사원, 이광문 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

상부소화관출혈(소화성궤양, 급성스트레스성궤양, 출혈성위염에 의한), 졸링거-엘리슨 증후군, 신체적 스트레스(대수술후, 중증의 뇌혈관장해 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상)에 의한 상부소화관출혈의 억제, 마취전 투약

○ 용법·용량

상부 소화관 출혈(소화성궤양, 급성스트레스성궤양, 출혈성위염에 의한), 졸링거-엘리슨 증후군, 신체적스트레스(대수술후, 중증의 뇌혈관장해 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상)에 의한 상부소화관출혈의 억제: 보통 성인에는 이 약(20mg/10mL 주사액)을 생리식염주사액 또는 포도당주사액 10mL로 희석하여 1회 20mg/20mL 용액으로 조제하여 1일 2회(12시간마다) 천천히 정맥주사하거나 수액에 혼합하여 점적정맥주사한다. - 상부소화관 출혈 및 졸링거-엘리슨증후군 : 일반적으로 1주 이내에 효과가 나타나며 경구투여가 가능하게 된 후에는 경구투여로 바꾼다. - 상부소화관출혈의 억제 : 대수술후 신체적 스트레스는 3일 정도, 기타 신체적 스트레스는 7일 정도 동안 투여한다. 마취 전 투약으로 사용할 때는 보통 성인에는 이 약(20mg/10mL 주사액)을 생리식염주사액 또는 포도당주사액 10mL로 희석하여 1회 20mg/20mL 용액으로 조제하여 마취 도입 1시간 전에 천천히 정맥주사한다. 희석 후 실온 또는 냉장보관시에는 48시간 이내에 사용한다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 이 약에 과민증의 병력이 있는 환자
2) 신장애 환자(혈중 농도가 지속되므로 투여량을 감소하거나 투여간격을 두고 사용한다)
3) 심질환 환자(심혈관계의 부작용을 일으킬 수 있다)
4) 간장애 환자(증상이 악화될 수 있다)
5) 고령자

3. 부작용
1) 중대한 부작용
① 쇽, 과민증(0.1% 미만) : 쇽, 과민증(호흡곤란, 전신조홍, 맥관부종<안면부종, 인두부종 등>, 두드러기 등)을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
② 범혈구 감소, 무과립구증, 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈(빈도불명) : 범혈구 감소, 무과립구증, 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈(초기증상으로 전신권태감, 무력, 피하·점막하출혈, 발열 등)이 나타날 수 있으므로 정기적으로 혈액검사를 실시하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 리엘증후군(중독성표피괴사증)(빈도불명) : 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 리엘증후군(중독성표피괴사증)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다.
④ 간기능 장애, 황달(빈도불명) : AST · ALT 등의 상승, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑤ 횡문근융해증(빈도불명) : 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 고칼륨혈증, 미오글로빈뇨, 혈청 일탈효소의 현저한 상승, 근육통 등이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑥ QT 연장, 심실빈박(토르사드 드 포인트를 포함), 심실세동(빈도불명) : QT 연장, 심실빈박(토르사드 드 포인트를 포함), 심실세동이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 특히 심질환(심근경색, 판막증, 심근증 등)이 있는 환자에서 나타나기 쉬우므로, 투여후 환자의 상태에 주의한다.

⑦ 의식장애, 경련(빈도불명) : 의식장애, 전신경련(경직성, 간대성, 근간대성)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 특히, 신기능 장애가 있는 환자에서 나타나기 쉬우므로 주의한다.

⑧ 간질성 신염, 급성 신부전(빈도불명) : 간질성 신염, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로, 초기증상으로 발열, 피진, 신기능 검사치 이상(BUN · 크레아티닌상승 등) 등이 인정되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑨ 부전수축(0.1%미만) : 다른 H_2 수용체 길항제에서 부전수축이 나타난다는 보고가 있다.

2) 기타

	0.1 ~ 5% 미만	0.1% 미만	빈도불명
과민증[1]		발진 · 피진, 두드러기(홍반), 안면부종	
혈액[1]	백혈구 감소	혈소판 감소, 호산구 증가	
소화기계	변비	설사 · 연변, 구갈, 구역 · 구토, 복부팽만감, 식욕부진, 구내염 등	
순환기계		혈압상승, 안면조홍, 이명	서맥, 빈맥, 방실차단,
호흡기계		기관지경련	
간장	AST · ALT · ALP 의 상승	총빌리루빈 · LDH 상승 등	간기능 이상, 황달
정신신경계		전신권태감, 무기력감, 두통, 졸음, 불면, 환각, 초조, 흥분, 성욕감퇴, 감각이상, 두중감	가역성 혼돈상태, 우울, 경련, 의식장애
내분비계[1]		월경불순, 여성형유방	
기타		관절통	CK(CPK)상승

[1]이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

4. 일반적 주의

1) 「신체적 스트레스에 의한 상부소화관출혈의 억제」에 대해서는, 수술후에 집중관리를 필요로 하는 대수술, 집중치료를 필요로 하는 뇌혈관장애 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상에 의해, 스트레스궤양이 발증될 가능성이 있는 경우에만

사용한다. 또한, 중증의 화상은 Burn Index 10 이상의 화상을 대상으로 한다. 치료시 경과를 충분히 관찰하여, 증상에 따라 치료상 필요최소한을 사용(수술후 스트레스는 3일간 정도, 그 외는 7일간 정도)하며, 이 약으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 다른 요법으로 바꾼다. 또한 혈액상, 간기능, 신기능 등에 주의한다.

2) 치료시, 경과를 충분히 관찰하여, 증상에 따라 치료상 필요최소한을 사용(수술후 스트레스는 3일간 정도, 그 외는 7일간 정도)하며, 이 약으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 다른 요법으로 바꾼다. 또한 혈액상, 간기능, 신기능 등에 주의한다.

5. 상호작용

약품명	임상증상 · 처치방법	기전 · 위험인자
아졸계 항진균약 이트라코나졸	이트라코나졸의 혈중 농도가 저하된다.	이 약의 위산분비억제작용이 이트라코나졸의 경구흡수를 저하시킨다.

6. 고령자에 대한 투여

고령자는 이 약을 감량 또는 투여간격을 연장하는 등 신중히 투여한다(주로 신장으로 배설되지만, 고령자에는 신기능이 저하되어 있는 수가 많아 혈중 농도가 유지될 우려가 있다.).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다(임신중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.).

2) 수유부에 대한 투여

모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유부는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다.).

9. 적용상의 주의(앰플주사제에 한함.)

앰플을 자를 때에는 유리미소편의 혼입을 피하기 위하여 에탄올면 등으로 깨끗이 닦고 자른다.

10. 기타 이 약의 투여로 위암에 의한 증상이 은폐될 수 있으므로 악성이 아닌 것을 확인한 후에 투여한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 파모티딘

○ 등록번호 : 20180208-67-B-407-09

○ 제조소 명칭 : Gedeon Richter Plc.

○ 소재지 : Gyomroi ut 19-21., Budapest, 1103, Hungary

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성・유효성에 관한 자료(접수번호 : 20200010624(2020.01.17.))

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	품목별 사전 GMP 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.04.04.	2022.04.06.	2022.04.05.	2022.04.05.	-
보완요청 일자	2022.06.07.	2022.05.27.	2022.05.31.	2022.06.20.	-
보완접수 일자	2022.07.11.	2022.07.18.	2022.07.12.	2022.07.11.	-
최종처리 일자	2022.08.11.	2022.07.22.	2022.08.04.	2022.07.11.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) [별표1] 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일 투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	주11 △	×	×	△	주9 △	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	2. 가, 3. 가 : DMF 등록 성분으로 원료의약품 자료 갈음 5 : 동 규정 제28조제4항에 따라 제출자료 면제(시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우)																																	

○ 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
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 가스터주사액20밀리그램은 기허가 제품인 '동아가스터주20밀리그람'와 주성분 파모티딘의 함량은 동일하나 새로운제형(동결건조분말주사제→용액주사제)으로 변경하여 조제시 용해 과정을 생략하여 조제 및 투약의 편의성을 개선하고자 개발하였음. 「의약품품목허가·신고·심사 규정」[별표1] 전문의약품 II. 자료제출의약품 중 7. 새로운 제형(동일 투여경로)에 해당하는 자료제출의약품임.
- 신청 품목은 용액주사제로서 기허가 품목(동결건조분말주사제)에 첨가제가 추가되었으나, 조성의 변화가 유효성분의 안전성·유효성에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료를 제출함으로써 임상시험성적에 관한 자료는 이화학적 동등성시험 및 안정성 시험자료로 갈음하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 가스터주사액20밀리그램(파모티딘)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 232 소화성궤양용제
- 약리작용 기전 : 위벽세포 내의 히스타민수용체에서 히스타민을 경쟁적으로 저해하여 위산분비를 억제함(H2 Blocker).

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목인 가스터주사액20밀리그램은 기허가 제품인 '동아에스티(주), 동아가스터주20밀리그람(바이알)(파모티딘)'의 주성분인 파모티딘의 함량은 동일하나 새로운제형(동결건조분말주사제→용액주사제)으로 변경하여 조제시 용해 과정을 생략하여 조제 및 투약의 편의성을 개선하고자 개발하였음.
- 국내 허가현황 : 동아가스터주20밀리그람(바이알)(파모티딘)
- 국외 허가현황 : Famotidine Intravenous Solution

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :

  상부소화관출혈(소화성궤양, 급성스트레스성궤양, 출혈성위염에 의한), 졸링거-엘리슨증후군, 신체적 스트레스(대수술후, 중증의 뇌혈관장해 · 두부외상 · 다장기부전 · 중증의 화상)에 의한 상부소화관출혈의 억제, 마취전 투약

- 질환에 대한 배경 :

  소화성궤양이 원인으로 발생하는 출혈로 크게 다섯 가지 형태로 발현된다. 토혈, 흑색변, 혈변, 잠혈 소화관 출혈 및 마지막으로 혈액 손실이나 빈혈 증상이 경미한 현기증, 기절, 협심증, 호흡곤란 등의 증상으로 나타나는 형태로 구별 될 수 있다. 토혈을 일으킬 정도의 출혈은 대개 흑색변을 초래하지만, 흑색변을 보이는 환자의 절반 이하에서만 토혈 증상이 나타난다. 흑색변은 보통 식도, 위, 또는 십이지장으로부터의 출혈을 암시하나, 위장관 통과시간이 지연될 경우에는 공장, 회장, 심지어 상행결장의 병변도 흑색변의 원인이 될 수 있다. 약 60 mL 정도의 출혈이 있으면 한 차례의 검은색 변을 보게 되며, 이보다 더 많은 양의 급성 출혈이 있으면 7일 이상 흑색변을 보게 된다. 대변 색이 정상으로 돌아온 후에도 잠혈 반응 검사를 시행하면 1주 이상 양성반응을 보인다. 그러나 흑색변을 생성하기 위해서는 혈액이 대략 8시간 정도 장관 내에 머물러 있어야 하기 때문에 소화성궤양에 의한 대량 출혈도 역시 혈변을 초래할 수 있다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :

  - 치료의 3가지 주요 목표는 혈역동학적인 순환의 안정성을 찾는 것, 출혈 정지, 재출혈의 방지이다.
  - 약물치료 : 출혈성 소화성궤양 치료에 고용량 양성자 펌프 억제제(PPI) 치료는 임상적으로 재출혈률 및 사망률을 감소시킬 수 있다.

    * 출혈소화성궤양 치료의 가이드라인 Korean J Gastroenterol, 2009;54:298-308

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 치료시 경과를 충분히 관찰하여, 증상에 따라 치료상 필요최소한을 사용하며, 이 약으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 다른 요법으로 바꾼다. 또한 혈액상, 간기능, 신기능 등에 주의한다.
- 혈액투석환자에게 이 약과 인산염 결합체를 병용할 경우 탄산칼슘 효능 손실 위험이 발생할 수 있다.

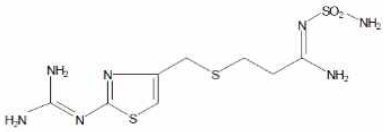
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 이력 : 2020.1.17. 안전성·유효성 심사자료 갈음 여부 질의

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
파모티딘	Famotidine	$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ (MW : 337.45)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 파모티딘 : "JP"에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- D-만니톨, L-아스파르트산, 염산, 수산화나트륨, 염화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알, 고무마개	24개월간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목인 동아가스터주20밀리그람의 주성분 함량이 동일한 제제인 점을 고려하여 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에 해당하므로 해당 제출자료 면제 가능할 것으로 사료됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 이화학적 동등성시험자료 제출

- 대조약 : 동아가스터주20밀리그람(바이알)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목은 용액주사제로서 기허가 가스터주20밀리그람(동결건조분말주사제)과 제형이 다른 동일 투여경로 의약품으로, 「의약품의 품목허가 신고 심사규정」 제25조제2항3호 및 제27조제3항에 따라 '생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료'를 제출하여야 함. 다만, 신청 품목은 기허가 품목 대비 첨가제가 추가되었으나, 조성의 변화가 유효성분의 안전성·유효성에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료를 제출함으로써 임상시험성적에 관한 자료는 이화학적동등성시험 및 안정성 시험자료로 갈음하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Gaster injection 10mg, 20mg, Japan, LTL pharma, 2005.07

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

  - 가스터주사액20밀리그램(신청품목) vs 동아가스터주20밀리그람