의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.12.20.</td><td>접수번호</td><td>20180316634</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 허가 □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다이이찌산쿄(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">탈리제정5밀리그램(미로가발린베실산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">미로가발린베실산염</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(208.0mg) 중 미로가발린베실산염(미로가발린으로서 5mg) 8.78mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">말초 신경병증성 통증</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.

1. 성인
이 약은 보통 시작용량으로 1회 5mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 이후 1회 투여량으로서 5mg씩 최소 1주 이상 간격을 두고 단계적으로 증량하여 최대 1회 15mg을 1일 2회까지 경구 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 연령과 증상에 근거하여 1회 투여량을 10mg에서 15mg의 범위에서 적절히 증감하여 1일 2회 투여 할 수 있다.

2. 신기능 장애 환자
신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 혈장 내 농도가 증가하여 이상반응의 위험성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게는 면밀한 모니터링을 통한 신중한 투여가 필요하다. 신기능 장애환자의 경우, 아래 [표 1]의 크레아티닌 클리어런스(CLcr) 수준을 참조하여 투여 용량과 투여 간격을 조정해야 한다. 치료는 저용량에서 시작해야 하고, 내약성이 있지만 불충분한 반응을 보이는 환자에서는 투여량을 증량한다.

[표 1] 신기능에 근거한 이 약의 투여량 및 투여 간격
<table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="3">크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min</td></tr><tr><td>CLcr ≥ 60</td><td>60 > CLcr ≥ 30</td><td>30 > CLcr
(혈액 투석 환자 포함)</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>1일 투여량</td><td>10 ~ 30mg</td><td>5 ~ 15mg</td><td>2.5 ~ 7.5mg</td></tr>
<tr><td>시작용량</td><td>1회 5mg
1일 2회</td><td>1회 2.5mg
1일 2회</td><td>1회 2.5mg
1일 1회</td></tr>
<tr><td rowspan="2">유지용량</td><td>1회 10mg
1일 2회</td><td>1회 5mg
1일 2회</td><td>1회 5mg
1일 1회</td></tr>
<tr><td>1회 15mg
1일 2회</td><td>1회 7.5mg
1일 2회</td><td>1회 7.5mg
1일 1회</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.01.23.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>이규하 주무관, 도원임 연구관,
오정원 팀장, 김상봉 단장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>소화계약품과(기시)

순환신경계약품과(안유)

의약품안전평가과(RMP)</td><td>심사담당자</td><td>이희진 주무관, 송영미 연구관,
김영림 과장
김지명 주무관, 정주연 연구관,
김미정 과장, 서경원 부장
정희금 심사관, 조창희 연구관,
문은희 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>강성인 심사관, 한혜진 주무관,
최희정 사무관, 이수정 과장</td></tr>
</table>

* 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

말초 신경병증성 통증

○ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.
이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다.('2. 신기능 장애환자'항 참고)

1. 성인
이 약은 보통 시작용량으로 1회 5mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 이후 1회 투여량으로서 5mg씩 최소 1주일 이상 간격을 두고 단계적으로 증량하여 최대 1회 15mg을 1일 2회까지 경구 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 연령과 증상에 근거하여 1회 투여량을 10mg에서 15mg의 범위에서 적절히 증감하여 1일 2회 투여할 수 있다.

2. 신기능 장애 환자
신기능이 저하된 환자에서는 이 약의 혈장 내 농도가 증가하여 이상반응의 위험성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게는 면밀한 모니터링을 통한 신중한 투여가 필요하다. 신기능 장애환자의 경우, 아래 [표 1]의 크레아티닌 클리어런스(CLcr) 수준을 참조하여 투여 용량과 투여 간격을 조정해야 한다. 치료는 저용량에서 시작해야 하고, 내약성이 있지만 불충분한 반응을 보이는 환자에서는 투여량을 증량한다.

[표 1] 신기능에 근거한 이 약의 투여량 및 투여 간격

	크레아티닌 클리어런스 (CLcr) : mL/min		
	CLcr ≥ 60	60 > CLcr ≥ 30	30 > CLcr

				(혈액 투석 환자 포함)
1일 투여량		10 ~ 30mg	5 ~ 15mg	2.5 ~ 7.5mg
시작용량		1회 5mg 1일 2회	1회 2.5mg 1일 2회	1회 2.5mg 1일 1회
유지 용량	최소 용량	1회 10mg 1일 2회	1회 5mg 1일 2회	1회 5mg 1일 1회
	최대 용량	1회 15mg 1일 2회	1회 7.5mg 1일 2회	1회 7.5mg 1일 1회

3. 투여의 중단

이 약의 투여를 중단할 경우, 복용량을 점차 줄이는 등 신중을 기해야 한다.

4. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

5. 고령자 (만 65세 이상)

신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 구성성분에 과민 반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 당뇨환자: 최근 미로가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨환자는 혈당강하제의 용량 조정이 필요할 수 있다.
2) 신기능 장애환자
3) 고령자(만 65세 이상)
4) 임부 및 수유부

3. 이상반응

1) 당뇨병성 말초 신경병증에 대한 임상시험

한국, 일본, 타이완을 비롯한 아시아에서 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서, 이상반응(실험실 검사 이상 포함)은 이 약을 투여한

시험대상자 854명 중 267명(31.3%)에서 보고되었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음(107명, 12.5%), 어지러움(77명, 9.0%), 체중 증가(27명, 3.2%)였다.

2) 대상포진 후 신경통에 대한 임상시험
한국, 일본, 타이완을 비롯한 아시아에서 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서, 이상반응(실험실 검사 이상 포함)은 이 약을 투여한 시험대상자 553명 중 241명(43.6%)에서 보고되었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음(110명, 19.9%), 어지러움(65명, 11.8%), 체중 증가(37명, 6.7%)였다.

3) 임상시험 경험에서의 이상반응
이 약으로 치료하는 동안 발생할 수 있는 이상반응은 [표 2]와 같다. 이상반응이 나타나는 경우 이 약 복용을 중지하는 등, 필요에 따라 적절한 조치를 취해야 한다.

[표 2] 임상시험 경험에서의 이상반응

기관계 (System Organ Class)	5% 이상	5% 미만
정신신경계	졸음, 어지러움	체위성 어지러움, 불면증
눈		시야흐림
혈액계		호산구 증가
순환기계		기립성 저혈압, 고혈압
소화기계		변비, 복부팽만, 입안건조, 위염, 구토, 식욕 증가, 식욕 부진, 상복부 통증, 위식도 역류성 질환
간		간 효소 증가
기타	부종	체중증가, 보행이상, 느낌이상, 현기증, 목마름, 안면부종, 넘어짐, 당뇨병(당화혈색소(HbA1c) 증가, 혈당 증가)

4) 기타 주의사항
(1) 한국, 일본, 타이완 등을 포함한 아시아에서 실시된 다국가, 위약 대조 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 시험대상자 1,227명 중 3명(0.24%, 자살행동: 1명, 자살충동: 2명)과 위약을 투여 받은 시험대상자 721명 중 1명(0.14%, 자살충동)에서 자살 관련 이상사례가 보고되었다.
(2) 일본을 포함한 아시아에서 실시한 다국가, 위약 대조 임상시험에서 사망 사례

는, 이 약을 투여받은 시험대상자 1,227명 중 2명(0.16 %), 위약을 투여 받은 시험대상자 721명에서는 없었다. 사망한 환자는 모두 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자였다.

4. 일반적 주의

1) 어지러움, 졸음 및 의식소실: 넘어져서 골절 등을 일으킬 수 있는 어지러움, 졸음 및 의식소실이 나타날 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 주의 깊게 모니터링 되어야 하고 이상이 관찰되는 경우 이 약 복용 중지 또는 감량 등의 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약은 어지러움, 졸음, 및 의식소실 등을 초래할 수 있으므로 이 약으로 치료 받는 환자에게는 자동차 운전 등 잠재적으로 위험한 기계를 조작하지 않도록 주의를 주어야 한다. 특히 고령자에서는 이러한 증상으로 낙상을 초래하여 골절 등으로 이어질 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.
2) 간기능 장애(AST(GOT) 상승 및 ALT(GPT) 상승 등)가 나타날 수 있으므로 이 약을 복용하는 환자는 주의 깊게 모니터링 되어야 한다. 전신 권태감이나 식욕부진 등의 초기 증상을 포함한 이상이 관찰되는 경우 이 약 복용을 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
3) 이 약의 복용으로 체중이 증가할 수 있으므로 비만에 주의를 기울여야 한다. 비만의 징후가 발견될 경우 식이요법 및/또는 운동요법 같은 적절한 조치를 취해야 한다. 특히, 체중 증가는 투여용량의 증량 또는 장기간 투여와 관련이 있을 수 있으므로 정기적으로 체중을 측정한다.
4) 신경병증성 통증에 대하여 이 약은 원인 치료요법(causal therapy)이 아닌 보조 치료요법(supportive therapy)이라는 점에 유의해야 한다. 따라서 신경병증성 통증의 원인이 되는 기저 질환의 진단 및 치료를 병행하여 실시하고, 이 약을 만연하게 사용하지 않도록 한다.
5) 갑작스러운 투여 중단에 의해 불면증, 오심, 설사, 식욕 저하 등의 금단 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약의 투여를 중단할 경우 복용량을 점차 줄이는 등 신중을 기해야 한다.
6) 이 약의 투여로 인해 약시, 시력 이상, 시야흐림, 복시 등의 장애가 나타날 가능성이 있으므로 진찰시에 눈의 장애에 관해 문진을 하는 등 주의를 기울이고, 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 한다.
7) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되

지 않았다.

5. 상호작용

1) 이 약은 주로 신장에서의 사구체 여과 및 세뇨관 분비에 의해 배설된다. 이 약의 분비와 관련된 주요 수송체는 유기 음이온 수송체(organic anion transporter) (OAT) 1, OAT3, H+/유기 양이온 역수송체(H+/organic cation antiporter) (MATE) 1 및 MATE2-K이다. 이 약은 UDP-글루쿠론산전이효소(UDP-glucuronosyltransferases) (UGTs)에 의해서도 대사된다.
2) 프로베네시드와 병용투여 시, 이 약의 혈중농도가 증가하여 작용이 증강될 위험이 있다. 이것은 프로베네시드의 OAT1, OAT3 및 UGT에 대한 저해 작용에 의한 것일 수 있다.
3) 시메티딘과 병용 투여 시, 이 약의 혈중농도가 증가하여 작용이 증강될 위험이 있다. 이것은 시메티딘의 MATE1 및 MATE2-K에 대한 저해 작용에 의한 것일 수 있다.
4) 로라제팜이나 알코올(술)과 병용투여 시, 주의력 및 평형기능 저하가 증대될 위험이 있다. 이는 중추신경에 대한 억제 작용을 상호 증강시키기 때문일 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성: 임신 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 동물(랫드)을 대상으로 한 시험에서 태반 통과가 보고되었다. 따라서 이러한 환자에서 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.
2) 수유부: 동물(랫드)을 대상으로 한 시험에서 모유 이행이 보고되었다. 따라서 이 약으로 치료 받는 동안 수유는 권장되지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 이 약은 주의를 기울여 투여해야 한다. 크레아티닌 클리어런스(CLcr)에 근거하여 투여량 및 투여 간격을 조절해야 한다('용법·용량' 항 참조). 또한 고령의 환자는 어지러움, 졸음, 의식소실 등의 이상반응을 경험하는 경향이 있으며, 이는 넘어짐 및 골절 등으로 이어질 수 있으므로 주의한다('일반적 주의' 항 참조).

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 임상시험에서 사용한 경험이 없다.

9. 과량투여시의 처치

섬유근육통 환자를 대상으로한 국외 임상시험에서 이 약을 1일 60mg까지 과량 투여한 사례가 보고되었다. 과량 투여 시의 증상은 행복감, 구음장애, 두통, 삼킴곤란, 관절염, 관절 부기, 무력증 등이었다. 이 약을 과량 투여한 경우 개별 환자의 증상 및 내약성에 근거하여 적절한 대증 요법(supportive therapy)을 실시해야 한다. 이 약은 혈액투석으로 15.3%가 제거되는 것으로 보고되었다.

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.
3) 이 약의 포장(알루미늄 필로우)을 개봉한 후에는 수분을 피하여 보관하도록 한다.
4) 조제시, 약물을 복용하기 전에 PTP(Press-Through package) 포장에서 이 약을 꺼내도록 환자에게 주의를 주어야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

미로가발린은 신경계에서 전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 기능에 보조적인 역할을 담당하는 α2δ서브유닛(α2δsubunit)과의 결합을 통해 칼슘 전류를 감소시켜 진통 효과를 나타낸다.

(2) 진통 효과

- 미로가발린은 좌골신경 부분 결찰 모델 랫드에서 기계적 자극에 대한 통증 역치를 증가시켰다.
- 미로가발린은 스트렙토조토신으로 유도된 당뇨병 모델 랫드에서 기계적 자극에 대한 통증 역치를 증가시켰다.

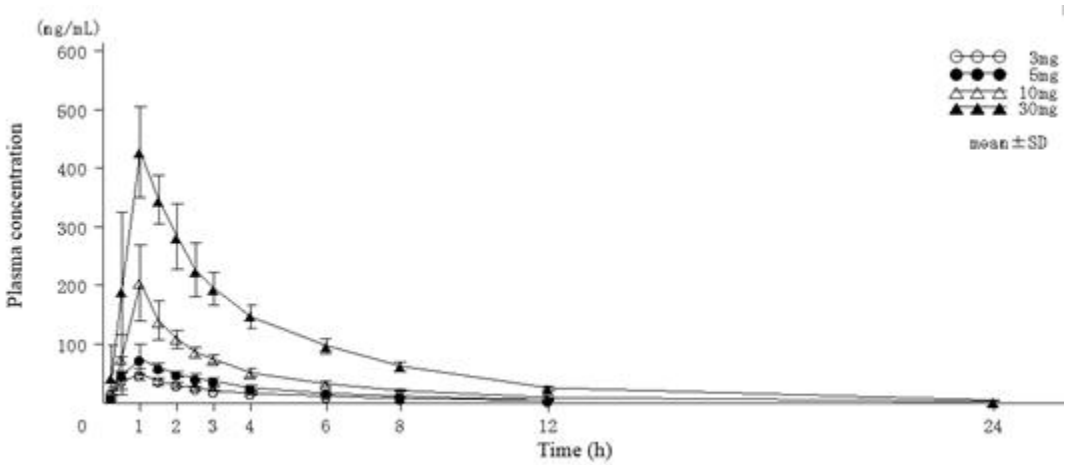
2) 약동학적 정보

(1) 혈장 농도

① 단회 투여

건강한 성인에서 미로가발린 3, 5, 10, 및 30mg(각 투여 용량 별로 6명의 시험대상자들)을 단회 경구투여 시, 혈장 내 미로가발린 농도는 투여 1시간 후에 최대 농도(Cmax)에 도달하였고, 반감기(t1/2)는 2.96~3.37시간이었다. 미로가발린의 Cmax 및 AUCinf는 투여량에 비례하여 증가하였다.

[그림 1] 단회 경구투여 후 미로가발린의 혈장 농도-시간 프로파일



[표 3] 단회 경구투여 시 미로가발린의 약동학 파라미터

투여량	대상자 수	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUCinf (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
3mg	6	48.6 ± 8.47	1.00 (0.50, 1.00)	184.2 ± 21.75	3.31 ± 0.37
5mg	6	78.3 ± 18.0	1.00 (0.50, 2.00)	276.2 ± 26.96	2.96 ± 0.17
10mg	6	205 ± 64.0	1.00 (1.00, 1.50)	614.1 ± 84.02	3.32 ± 0.75
30mg	6	433 ± 67.9	1.00 (1.00, 1.50)	1682 ± 233.4	3.37 ± 0.26

평균 ± 표준편차

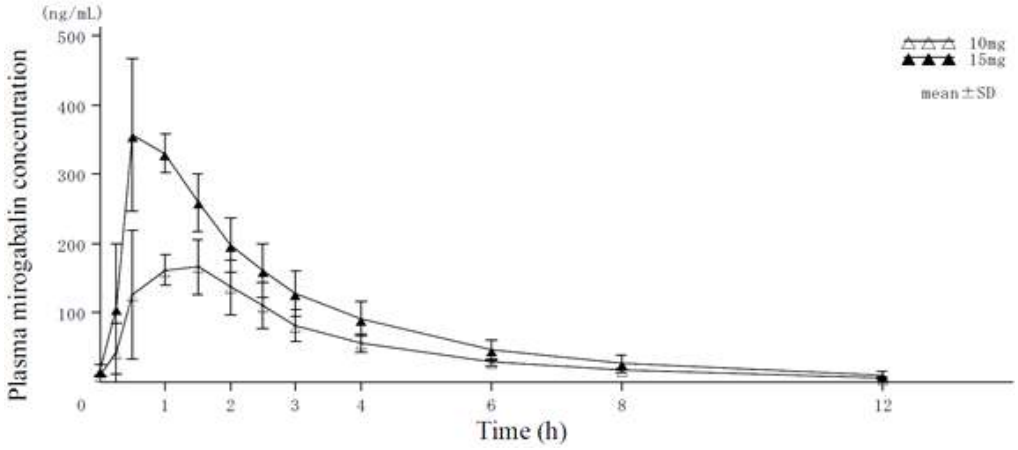
a) 중간값 (최소값, 최대값)

② 반복 투여

이 약을 일본인 건강한 성인에 1회 10mg 및 15mg(각 투여 용량 당 6명의 시험대상자들)을 1일 2회 7일간 반복 경구투여 시, 투여 3일째에 정상상태에 도달하였고, 투여 7일째의 반감기는 2.43시간 및 2.83시간이었다. 투여 7일째의 Cmax 및 AUCtau

는 투여량에 비례하여 증가했다.

[그림 2] 반복 경구투여 시 미로가발린의 혈장 내 농도-시간 프로파일 (투여 7일째)



[표 4] 반복 경구투여 시 미로가발린의 약동학 파라미터 (투여 7일째)

투여량	대상자 수	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)[a)]	AUCtau (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1회10mg (1일2회)	6	210 ± 39.4	1.50 (0.50, 2.00)	601.0 ± 63.68	2.43 ± 0.54
1회15mg (1일2회)	6	381 ± 88.0	0.53 (0.50, 1.53)	1057 ± 142.2	2.83 ± 0.70

평균 ± 표준편차

a) 중간값 (최소값, 최대값)

(2) 식사의 영향

건강한 성인 30명에게 공복 및 식후에 미로가발린 15mg을 단회 경구투여 시, Cmax는 각각 230ng/mL 및 188ng/mL이었고, Tmax는 각각 1.00시간 및 1.50시간, AUClast는 각각 884ng·h/mL 및 833ng·h/mL이었다. 식후 Cmax는 약 18% 감소되고, Tmax는 0.5시간 지연되었지만 AUCinf는 약 6% 감소하였다.

(3) 분포

건강한 성인 6명에게 미로가발린 3, 5, 10 및 30mg을 단회 경구투여 시 종료 단계(terminal phase)에 근거한 분포 용적(Vz/F)은 약 78.01~87.97L이었다.

in vitro 시험에서, 14C표지된 미로가발린(14C-미로가발린)은 적혈구에 분포되었고, 혈장 농도에 대한 전혈구 농도의 비는 0.85~0.87이었다. 초원심분리에 의해 확인한 14C-미로가발린 사람 혈장단백 결합비는, 혈장 농도 0.1~10μg/mL에서 23.4~25.5%이었다.

(4) 대사

건강한 성인 남성 6명에게 14C-미로가발린 30mg(150 μCi)을 단회 경구투여 시, 투여 방사능의 약 97%가 뇨로 배설되며, 그 중 약 76%가 미변화체였다. 미변화체 이외의 뇨 대사물은 미로가발린의 락탐 형태(lactam form)였으며, 이는 투여량의 0.6%에 해당되었다. 또한 UGT에 의해 대사되는 N-글루쿠론산 포합체(N-glucuronide conjugate)도 검출되었다.

(5) 배설

건강한 성인 6명에게 미로가발린 3, 5, 10 및 30mg을 단회 경구투여 시, 겉보기 전신 청소율(apparent total body clearance) (CL/F)은 16.50~18.24L/h이었다. 이들 시험 대상자에서, 투여량의 63.2~71.5%는 미변화체로 뇨로 배설되었고, 신장 청소율(renal clearance)은 10.4~12.4L/h이었다.

건강한 남성 성인 6명에게 14C-미로가발린 30mg(150μCi)을 단회 경구투여 후, 투여된 방사능의 투여 168시간 후까지의 누적 배설률은 98% 이상이었고, 소변과 대변에서 회수된 방사능은 각각 97% 및 1%였다.

(6) 고령자에서의 약동학

55~75세의 건강한 고령자 6명에게 미로가발린 5, 10 및 15mg(각 투여 용량 별로 6명의 시험대상자, 65세 미만 13명 포함)을 1일 2회 14일간 반복 경구투여했을 때, 투여 3일째에 정상 상태에 도달했으며, 투여 14일째의 반감기(t1/2)는 3.58~4.55시간이었다. 투여 14일째의 AUC0-12hr은 투여 1일째의 1.13~1.24배였다. 고령자에서의 약동학은 건강한 비-고령자와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

(7) 신기능 장애 환자에서의 약동학 (일본인 대상)

정상 신기능의 또는 신기능 장애를 가진 일본인 30명에게 미로가발린 5mg을 단회 경구 투여 시, 크레아티닌 클리어런스(CLcr)의 감소와 연관되어 AUClast가 증가하였다(표 5).

혈액투석이 필요한 말기 신부전 환자에서는 4시간의 혈액투석에 의해, 투여한 미로가발린의 15.3%가 혈액에서 제거되었다.

[표 5] 신기능 장애의 중증도에 따른 미로가발린의 약동학적 파라미터

신기능 장애의 중증도 (CLcr: mL/min)	대상자 수	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)[a)]	AUClast (ng・h/mL)	CLr (L/h)
CLcr ≥ 90	4	71.2 ± 25.6	1.25 (0.98, 2.00)	321 ± 52.5	10.9 ± 1.52
90 > CLcr ≥ 60 (경증)	6	81.4 ± 29.0	1.74 (0.97, 4.00)	422 ± 85.1	7.83 ± 1.61
60 > CLcr ≥ 30 (중등증)	9	76.9 ± 13.3	1.95 (1.03, 5.00)	655 ± 144	4.48 ± 1.87
30 > CLcr (중증)	5	118 ± 25.8	2.00 (1.47, 5.00)	1350 ± 259	1.92 ± 0.463
혈액투석이 필요한 말기 신부전환자[b)]	6	101 ± 32.9	4.01 (1.92, 5.00)	1990 ± 916	-

평균 ± 표준편차

a) 중간값 (최소값, 최대값)

b) 투여 24시간 후부터 4시간동안 혈액투석을 실시하였음.

(8) 간장애 환자의 약동학

경증 및 중등증의 간장애 환자 16명에게 미로가발린 15mg을 단회 경구 투여 시, 미로가발린의 Cmax는 건강한 성인의 경우와 비교하여 각각 1.0배 및 0.8배였고, AUCinf는 각각 0.9배 및 1.1배였다.

주) 이 약의 승인 받은 투여량은 시작용량 1회 5mg씩 1일 2회, 유효용량은 1회 10mg 또는 15mg씩 1일 2회이다.

주) AUCinf : 무한대 시간까지의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

AUClast : 정량 가능한 최종 시점까지의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

AUCtau : 투여간격 동안의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적

3) 임상시험 정보

(1) 다국가 임상시험 결과

① 위약 대조시험

당뇨병성 말초 신경병증(DPNP) 환자 824명을 대상으로 14주간(용량 적정기간 1~2주 및 고정용량 투여기간 12~13주) 아시아에서 수행한 이중 눈가림, 3상 임상시험에서 미로가발린 1일 30mg 투여군(1회 15mg씩 1일 2회 투여)은 14주째 통증 점수에서 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

투여군	평가시점	대상자 수	통증 점수[a),b)]	14주째의 베이스라인에서의 변화량 [c),d)]	위약과의 차이 [95% 신뢰구간] [c)]	P값 [e)]
위약군	베이스라인	330	5.59 ± 1.012	-1.31 ± 0.095	–	–
	14주	310	4.22 ± 1.820			
1일 20mg 투여군	베이스라인	165	5.57 ± 0.899	-1.47 ± 0.135	−0.15 [−0.48, 0.17]	0.3494
	14주	151	4.14 ± 1.685			
1일 30mg 투여군	베이스라인	165	5.55 ± 0.967	-1.81 ± 0.136	−0.50 [−0.82, -0.17]	0.0027
	14주	142	3.73 ± 1.845			

a) 1주일간의 평균 통증 점수[0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균 ± 표준편차

c) 결측치는 missing not at random 메커니즘을 가정한 모델에 준하여 다중 대입법(multiple imputation method)에 의하여 보완했다. 보완 후 데이터셋은 투여군, 주, 투여군과 주의 상호작용을 고정효과로, 주를 반복효과로, 그리고 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 선형 혼합효과 모델(linear mixed-effect model)을 이용하여 분석하였고, 결과는 Rubin 규칙(Rubin's rule)에 따라 결합되었다.

d) 최소제곱 평균치 ± 표준오차

e) 20mg/일군 및 30mg/일군과 위약군을 각각 유의수준 0.025(양측)으로 비교했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.05로 비교하기로 했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의하지 않은 경우, 15mg/일군과 위약군은 비교하지 않기로 했다. 20mg/일군과 30mg/일군 중 어느 쪽이든 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.025로 비교하기로 했다.

대상포진 후 신경통(PHN) 환자 763명을 대상으로 14주간(용량 적정기간 1~2주 및 고정용량 투여기간 12~13주) 아시아에서 수행한 제 3상, 이중 눈가림 임상시험에서

미로가발린 15mg/일, 20mg/일, 및 30mg/일 투여군은 14주째 통증 점수에서 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

투여군	평가 시점	대상자 수	통증 점수[a),b)]	14주째 베이스라인 대비 변화량 [c),d)]	위약과의 차이 [95% 신뢰구간] [c)]	P값 [e)]
위약군	베이스라인	303	5.75 ± 1.130	-1.20 ± 0.099	-	-
	14주	263	4.40 ± 2.115			
1일 20mg 투여군	베이스라인	153	5.70 ± 1.015	-1.68 ±0.141	-0.47 [-0.81, -0.14]	0.0058
	14주	129	3.99 ± 1.839			
1일 30mg 투여군	베이스라인	155	5.65 ± 1.025	-1.97 ± 0.137	-0.77 [-1.10, -0.44]	<0.0001
	14주	139	3.71 ±1.797			

a) 1주간의 평균 통증 점수 [0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균값 ± 표준편차

c) 결측치는 missing not at random 메커니즘을 가정한 모델에 준하여 다중 대입법(multiple imputation method)에 의하여 보완했다. 보완 후 데이터셋은 투여군, 주, 투여군과 주의 상호작용을 고정효과로, 주를 반복효과로, 그리고 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 선형 혼합효과 모델(linear mixed-effect model)을 이용하여 분석하였고, 결과는 Rubin 규칙(Rubin's rule)에 따라 결합되었다.

d) 최소제곱평균치 ± 표준오차

e) 20mg/일군 및 30mg/일군과 위약군을 각각 유의수준 0.025(양측)으로 비교했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.05로 비교하기로 했다. 양쪽 군 모두 통계적으로 유의하지 않은 경우, 15mg/일군과 위약군은 비교하지 않기로 했다. 20mg/일군과 30mg/일군 중 어느 쪽이든 통계적으로 유의한 경우, 15mg/일군과 위약군을 유의수준 0.025로 비교하기로 했다.

주) 당뇨병성 말초 신경병증성 통증 환자 또는 대상포진 후 신경통 환자를 대상으로 한 아시아 제 III상 이중맹검시험에서는 위약 투여군, 미로가발린 1일 15mg 투여군, 1일 20mg 투여군, 및 1일 30mg 투여군의 4개 군에 대하여 평가했다. 또한 본 약제의 승인받은 용량은 미로가발린으로서 초회 용량 1회 5mg씩 1일 2회, 유효 용량 1회 10mg 또는 1회 15mg 1일 2회이다.

② 장기간 투여 임상시험

당뇨병성 말초 신경병증 환자 214명 및 대상포진 후 신경통 환자 237명을 대상으로 52주간(용량 적정기간 4주 및 고정용량 투여기간 48주) 아시아에서 수행한 2건의 제3상, 공개라벨, 장기간 임상시험에서, 평균 통증 강도는 다음과 같았다.

평가시점	당뇨병성 말초 신경병증		대상포진 후 신경통	
	대상자 수	통증 강도(mm) [a)]	대상자 수	통증 강도(mm) [a)]
투여 전	214	42.1 ± 20.41	237	43.5 ± 21.38
12주	200	35.7 ± 20.30	219	34.7 ± 21.80
24주	186	34.4 ± 20.89	203	32.7 ± 21.81
52주	169	31.1 ± 20.70	184	28.6 ± 22.16

a) 평균값 ± 표준편차; 0 ~ 100mm의 VAS(Visual Analog Scale)로 평가

(2) 일본의 임상시험 성적

당뇨병성 말초 신경병증 환자 또는 대상포진 후 신경통 환자 중 신기능 장애를 가진 환자를 대상으로 14주간(용량 적정기간 2주 및 고정용량 투여기간 12주) 수행한 제3상, 공개라벨 임상시험에서 14주째의 통증 점수는 다음과 같았다.

투여군 (CLcr: mL/min)	평가시점	대상자 수	통증 점수 [a),b)]	14주째 베이스라인에서의 변화량 [c)]
중등증 신기능 장애 환자군 (59 ≥ CLcr ≥ 30) [d)]	베이스라인	30	5.65±1.049	-1.79 ± 0.335
	14주	26	3.81±1.834	
중증 신기능 장애 환자군 (29 ≥ CLcr ≥ 15) [e)]	베이스라인	5	5.97±1.275	-2.07 ± 0.871
	14주	4	3.83±3.082	

a) 1주간의 평균 통증 점수 [0(통증 없음)에서 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)의 11단계로 평가]

b) 평균 ± 표준편차

c) 최소제곱평균 ± 표준오차

d) 유지용량 15mg/일

e) 유지용량 7.5mg/일

4) 독성시험 정보

(1) 랫드 및 원숭이에서의 안전성 약리시험에서 미로가발린은 임상관련 용량에서 내약성이 우수하였다.

(2) 랫드 및 원숭이에서 실시한 반복투여 독성시험에서, 미로가발린의 용량 제한 독성은 과잉 약리작용에 따른 중추신경계 억제와 관련한 비정상적 임상 증후 (예: 엎드린 자세, 활동감소, 갈짓자걸음, 운동실조)였다. 가장 민감한 종인 랫드의 경우, NOAEL(10mg/kg/day)에서의 평균 AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량인 15mg bid(1회 15mg씩 1일 2회 투여)보다 4.7배 더 높았다.

(3) 미로가발린은 랫드 또는 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았으며, 수컷에서의 생식독성 또는 수태능 및 초기 배자 발생의 장애를 보이지 않았다. 랫드의 모체 기능을 포함한 출생 전후의 발달연구에서 100mg/kg/day 투여군에서 임신 기간의 연장이 관찰되었다. F1 동물군에서 낮은 정상 출산 지표가 30mg/kg/day 이상에서 확인되었다. 다음 세대의 NOAEL(10mg/kg/day)에서의 평균AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량인 15mg bid보다 5.2배 더 높았다.

(4) 미로가발린은 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 염색체 이상 시험, 또는 최대 2000mg/kg 용량까지 실시한 단회투여 랫드 골수 소핵시험에서 유전독성의 가능성을 나타내지 않았다.

(5) 마우스 및 랫드를 대상으로 미로가발린을 이용한 발암성 시험을 2년간 실시하였다. 임상 최고 권장용량(15mg bid)에서의 평균 인체 노출과 비교하여 13.8배의 노출에 해당하는 용량까지 노출된 마우스에서 종양은 관찰되지 않았다. 랫드에서 방광에서의 이행세포 유두종의 발생률 증가는 100mg/kg/day 투여군의 수컷에서만 관찰되었다. 그러나 방광에서의 증식 발생률은 어떤 군에서도 유의하게 증가하지 않았으며, 미로가발린은 4, 13, 26, 104주의 반복 투여 시험에서 최대 100mg/kg/day 투여 시 방광에서 Ki-67-양성 세포에 대한 표지지수를 증가시키지 않았다. 통계학적으로 유의한 이행세포 유두종의 발생률의 증가가 관찰되지 않은 용량 수준(30mg/kg/day)에서의 평균 AUC0-24h값은 임상 최고 권장용량(15mg bid)보다 22.1배 더 높았다. 이상을 모두 고려할 때, 미로가발린은 종양형성능이 매우 낮은 것으로 보인다. 이와 연관된 인체에서의 위험성의 증거는 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 미로가발린베실산염

○ 등록번호 : 수256-4-ND

○ 제조소 명칭 : DAIICHI SANKYO CHEMICAL PHARMA CO., LTD. Odawara Plant

○ 소재지 : 477, Takada, Odawara, Kanagawa, Japan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년(2020.1.23. ~ 2026.1.22.)

* 「약사법」 제32조 및 「의약품의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** 위해성관리계획을 승인 받은 (융복합혁신제품지원단(의약품)-3700, 2020.1.23.)대로 실시하고, 그 결과를 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2018.12.20.	2018.12.20.	2018.12.20.	2018.12.20.	2018.12.20.
보완요청 일자	2019.04.25.	2019.04.19.	2019.04.19.	2019.02.13.	2019.04.23.
보완접수 일자	2019.11.29.	2019.12.03.	2019.12.02.	2019.10.31.	2019.12.02.
최종처리 일자	2020.02.12.	2020.01.14.	2020.01.17.	2019.11.18.	2020.01.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

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	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

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

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 말초 신경병증성 통증 치료제로 개발된 의약품으로, 기존에 허가된 프레가발린과 유사 계열 약물임. 미로가발린은 α2δ-2 보다 α2δ-1 서브 유닛에 대한 강한 결합력을 보임.
- 임상시험 1상 19건, 2상/3상 5건이 제출되어 검토됨
- 신장애 환자에서의 용량조절 설정 근거

- 일본 신장애 PK 임상시험(J115)에서 미로가발린의 AUClast는 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 1.33배, 중등증 신장애자에서 1.90배, 중증 신장애자에서 3.64배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 5.25배이며, 유럽 신장애 PK 임상시험에서도 유사하게 상승되는 것을 확인함. PPK 모델을 통해 경증 신장애 환자(60 ~ 89 mL/min)에게 미로가발린 15 mg을 1일 2회, 중등증 신장애 환자(30 ~ 59 mL/min)에게 미로가발린7.5 mg을 1일 2회, 중증 신장애 환자(15 ~ 29 mL/min) 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자(주중의 1, 3 및 5일차에 투여 20~24시간 후 혈액투석을 실시함)에게 미로가발린7.5 mg을 1일 1회를 모두 14일간 투여했을 때의 시뮬레이션의 결과, 각 신장애 환자에서의 미로가발린의 평균AUC0-24h,ss 분포는 정상 신기능 환자 (≥ 90 mL/min) 와 거의 유사하였음. 중증 신장애 환자(15 ~ 29 mL/min)와 비교할 때, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 다소 노출이 증가하지만 정상 및 경증 신기능 환자의 수치와 크게 차이나지 않았음

- 시판 후 조사에서 의미 있는 정보를 산출하기 위해 중등증/중증 신장애 환자 비율을 10%, 300례를 최소 예수로 설정함

[약어 및 정의]

AUC	Area under the plasma concentration-time curve
AUPC	Area under the time versus pain curve
CL/F	Apparent total body clearance after oral administration
CLr	Renal clearance
Cmax	Maximum plasma concentration
Cmax,ss	Maximum plasma concentration at steady state
DPNP	Diabetic peripheral neuropathic pain
DSST	Digit symbol substitution test
MATE	Multidrug and toxin extrusion
OAT	Organic anion transporter
OCT	Organic cation transporter
PHN	Post-herpetic neuralgia
PPK	Population pharmacokinetics
QTc	Corrected QT interval
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula
Tmax	Time to reach maximum plasma concentration
T1/2	Terminal elimination half-life
UGT	Uridine 5′-diphosphate-glucuronosyltransferase
VAS	Visual analog scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 중추신경용약 (분류번호:119)
- 약리작용 기전: 중추신경계에서 voltage-gated Ca2+ channels의 알파2-델타(α2-δ) 아단위체로의 선택적 결합을 통해 신경병증성 통증 개선 효과를 나타냄
- 기타 약물의 간단한 설명: 해당없음
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 해당없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 신경병증성 통증은 국제통증학회에 따라 「체성 감각신경계 병변이나 질환이 직접적인 원인이 되어 발생하는 통증」으로 정의한다. 이러한 병태는 말초신경에서 대뇌에 이르기까지의 침해 정보 전달 경로 중 하나의 병변이나 질환이 발생한 부위에 나타난다.
- 신경병증성 통증은 중추 또는 말초 신경계 병변의 해부학적 부위에서의 「말초 신경병증성 통증」과 「중추 신경병증성 통증」으로 분류한다. 이 중, 말초 신경병증성 통증은 당뇨병성 말초 신경병증성 통증(DPNP), 대상포진 후 신경통(PHN), 기타 신경근 장애 등 많은 질환을 포함한다. 또한 중추 신경병증성 통증은 뇌 중풍 후 통증, 척수 손상 후 통증, 다발성 경화증으로 인한 통증 등을 포함한다.
- 말초 신경병증성 통증을 포함한 신경병증성 통증의 약물 치료에 대한 2015년 국제통증학회의 가이드라인에 따르면, 삼환계 항우울제, 세로토닌/노르아드레날린의 재흡수 저해제(둘록세틴 등) 및 칼슘 채널 α2δ 리간드(프레가발린, 가바펜틴)이 1차 치료제로 알려져 있다.
- 칼슘 채널 α2δ 리간드는 주로 척수 후각에서 과도한 신경 전달을 억제함으로써 통증 완화를 가져오는 것으로 알려져 있다. 그 메커니즘은 완전히 알려지지 않았으나 칼슘 채널 α2δ 리간드는 전위 의존성 칼슘 채널을 통해서 칼슘의 유입을 감소시키고, 글루탐산, 노르아드레날린, P물질 등의 흥분성 신경 전달 물질 방출을 억제하는 것이 신경병증성 통증 동물 모델에서 나타났다.
- 미로가발린은 칼슘 채널 α2δ 서브 유닛에 강력하고 특이적으로 결합하는 새로운 칼슘 채널 α2δ 리간드이다. 비임상시험에서는 α2δ 서브 유닛 중 특히 진통효과에 관여하는 α2δ -1서브 유닛으로부터의 해리가 프레가발린과 비교하여 늦은 것이 확인되었다. 또한, 신경병증성 통증 모델인 스트렙토조신-유발 당뇨병 랫드에서 저하된 통증 역치는 미로가발린 또는 프레가발린 투여에 의하여 개선되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 프레가발린 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- [DS5565-A-J202]
  당뇨성 말초 신경병증과 관련된 통증이 있는 아시아인 환자에서 DS-5565의 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중-

눈가림, 위약 및 Pregabalin-대조, 용량 설정 임상시험

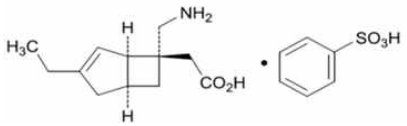
- [DS5565-A-J303]
  당뇨병성 말초신경병증성 통증 환자를 대상으로 52주 공개 연장 임상시험이 뒤따르는 DS-5565에 대한 아시아 지역, 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 임상시험 (3상)
- DS5565-A-J304]
  대상포진후 신경통 환자를 대상으로 52주 공개 연장 임상시험이 뒤따르는 DS-5565에 대한 아시아 지역, 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 임상시험 (3상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 미로가발린베실산염
- 일반명 : Mirogabalin besilate
- 분자식 : $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$(MW 367.46)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) □ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	이중 PE/Al/PE drum	기준에 적합함
가속시험	25℃/60% RH		

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/Al 블리스터	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	F344 랫트 군당 암수 5마리	경구 투여	2주	0, 100, 300, 2000 mg/kg
	F344 랫트 군당 암수 10마리	경구 투여	4주	0, 10, 30, 100, 1000 mg/kg
	F344 랫트 군당 암수 10마리	경구 투여	13주	0, 10, 100, 300 mg/kg
	F344 랫트 군당 암수 10마리	경구 투여	26주	0, 10, 30, 100 mg/kg

		Cynomolgus 원숭이 군당 암수 각각 2마리	경구 투여	2주	0, 30, 300, 2000 mg/kg
		Cynomolgus 원숭이 군당 암수 각각 3마리	경구 투여	4주	0, 30, 100, 1000 mg/kg
		Cynomolgus 원숭이 군당 암수 각각 3마리	경구 투여	13주	0, 10, 100, 300 mg/kg
		Cynomolgus 원숭이 군당 암수 각각 4마리	경구 투여	39주	0, 10, 30, 100 mg/kg
유전독성시험		Bacterial Reverse Mutation Test *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535,TA1537); *E. coli* (WP2uvrA)	in vitro		313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate (±S9)
		Chromosomal Aberration Test CHL/IU cells	in vitro		2.50, 5.00, 10.0 μg/mL (±S9, 624hr)
		In Vivo Micronucleus Test F344 랫트	경구투여		0, 500, 1000, 2000 mg/kg
발암성 시험		Mouse/ B6C3F1/Crlj 군당 암수 각각 60마리	경구투여	104주	0, 10, 30, 100 mg/kg
		F344 랫트 군당 암수 각각 60마리	경구투여	104주	0, 10, 30, 100 mg/kg
생식·발생 독성시험	초기배 SegI	SD 랫트 군당 암수 각각 20마리	경구투여	교배 전 2주~교배기간 , ~GD7	0, 10, 30, 100 mg/kg
	배태자 발생 SegII	SD 랫트 군당 암컷 21~22마리	경구투여	GD7 ~GD17	0, 100, 300, 1000 mg/kg
		SD 랫트 군당 암컷 22마리	경구투여	GD7 ~GD17	0, 10, 30 mg/kg
		NZW 토끼 군당 암컷 18~19마리	경구투여	GD6 ~GD18	0, 10, 30, 100 mg/kg
	출생 전후 SegIII	SD 랫트 군당 암컷 18~19마리	경구투여	GD7 ~GD21	0, 10, 30, 100 mg/kg
의존성 시험	약물 구별	F344 랫트 군당 수컷 8마리	경구투여	단회	0, 3, 10, 30, mg/kg
	신체 의존	F344 랫트 군당 수컷 10마리	경구투여	4주	0, 30, 100, 300 mg/kg
	정신 의존	Rhesus 원숭이 군당 암수 각각 2마리	정맥투여	2주	0, 0.3, 1, 3 mg/kg
불순물 독성시험 -유전물질 A		F344 랫트 군당 암수 10마리	경구 투여	2주	0, 10, 300 mg/kg

	Bacterial Reverse Mutation Test *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535,TA1537); *E. coli* (WP2uvrA)	in vitro		313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate (±S9)
	Chromosomal Aberration Test CHL cells	in vitro		2.50, 5.00, 10.0 μg/mL (±S9, 6/24hr)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- NOAEL은 랫드에서 10 mg/kg／일(26주), 원숭이에서 30 mg/kg／일(36주)로 확인

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 유전독성은 음성으로 확인

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수컷에서 생식독성 관찰되지 않음, 암컷에서 100 mg/kg／일에서 발정기 지속되는 현상 확인됨

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 최기형성 관찰되지 않았으나, 30 mg 이상/kg／일에서 태자의 무게가 감소하는 현상 확인됨

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 30 mg 이상/kg／일에서 활동 감소 및 F1에서 생식능이 감소

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- B6C3F1 마우스로 2년 동안 실시한 시험에서 발암성은 확인되지 않음
- F344 랫트로 2년 동안 실시한 시험에서 암컷은 발암성이 확인되지 않았으며, 수컷은 100 mg/kg/일에서 방광의 이행세포 유두종 발생률 상승하였으나, 약물에 의한 영향은 아닌 것으로 판정함

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 의존성시험 및 불순물시험 실시

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험결과 특이사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 본문 참조

5.2. 효력시험

- 일차 약력학 시험: in vitro α2-δ 서브 유닛에서의 결합 친화성, in vivo 말초 신경병증성 통증, 중추 신경병증성 통증, 섬유근육통증 시험 실시

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)
중추 신경계	Irwin 의 다차원 관찰법	랫드／F344, 수컷 6	단회, PO	0, 3, 10, 30, 100, 1000 mg/kg
	운동 협응(로타로드법)	랫드／F344, 수컷 8	단회, PO	0, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg
	자발 운동량(Supermex 법)	랫드／F344, 수컷 8	단회, PO	0, 3, 10, 30, 100 mg/kg
심혈관계	hERG 시험	hERG 형질전 환 HEK293 세 포	in vitro	0, 30, 100, 300 μmol/L
	활동전위 시험	기니피그 유두근	in vitro	0, 30, 100, 300 μmol/L
	텔레미터법	사이노몰거스 원숭이, 수컷 4마리	단회, PO	0, 30, 300, 2000 mg/kg
호흡기계	전신 혈량측정법	사이노몰거스 원숭이, 수컷 4마리	단회, PO	0, 30, 300, 2000 mg/kg

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 수컷 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 단회 경구 투여 시 미로가발린의 혈장 중 농도는 랫드에서 0.50 시간 이내, 사이노몰거스 원숭이에서 2 시간 이내에 Cmax 에 도달하고, T1/2 는 랫드와 원숭이 모두 약 4~5 시간
- 스트렙토조토신 유발 당뇨병 랫드에 대하여 미로가발린베실산염을 2.5, 5, 및 10 mg/kg 의 투여량으로 1 일 2 회 5 일간 반복 경구 투여 시, 미로가발린의 Cmax 및 AUC0-12h 는 투여량에 거의 비례하여 증가함
- 랫드에 대하여 26 주(10, 30, 또는 100 mg/kg/일), 사이노몰거스 원숭이에 대하여 39 주 (10, 30, 또는 100 mg/kg/일) 간 반복 경구 투여했을 때, 미로가발린의 Cmax 는 투여량 비와 비례하지 않았으나, AUC0-24h는 투여량에 거의 비례함

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫드에 14C-미로가발린(3 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 방사능은 광범위한 조직으로 빠르게 분포함. 거의 모든 조직에서 방사능이 관찰되었고, 간장, 신장, 방광 뇨, 소장 내용물 및 위 내용물에서 높은 분포를 나타냄. 대뇌, 소뇌와 같은 중추신경계의 방사능 분포는 다른 조직에 비해 낮았음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에 대하여 14C-미로가발린(100 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 대사물의 유의한 방사능 피크가 검출되지 않았음. 랫드 및 원숭이에서는 미로가발린은 거의 대사 되지 않은 것으로 판단함

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 마우스에 대하여 14C-미로가발린베실산염(100 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 투여 24시간 후까지 방사능 72.1 %가 소변으로 배설됨. 랫드(3 mg/kg)는 투여 24시간 후까지 방사능 92.5 %가 소변으로 배설됨. 사이노몰거스 원숭이(3 mg/kg)는 투여 24시간 후까지 방사능 70.21 %가 소변으로 배설됨.
- 캐뉼러를 꽂은 랫드에 14C-미로가발린(3 mg/kg)을 단회 경구 투여 시, 투여 48시간 후까지 방사능 88.9 %가 소변으로, 8.8 %가 담즙으로, 0.7%가 대변으로 배설됨. 담즙 배설된 방사능의 일부가 재 흡수됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 비임상시험 NOAEL에 근거한 미로가발린의 농도와 임상 최고 권장용량(15mg, 1일 2회)에서 안전성 한계를 계산하였을 때, 미로가발린의 안전성 마진은 충분한 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 허가접수 당시 자료제출 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 23건, 1상 19건, 2상/3상 5건

6.3. 생물약제학시험

- 함량이 다른 제제 간의 동등성시험으로 비교용출시험을 실시하였으며, 4가지 용량은 모든 시험액에서 30분 이내에 85%에 도달함.

6.4. 임상약리시험

- 19건의 임상약리시험 : SAD 및 MAD 2건, 식이영향 2건, ADME 1건, 신기능/간기능 3건, DDI 6건, 심장 QT/QT 1건, 민족적 차이 1건, 통증모델 1건, 약물남용 2건

시험목적	디자인	결과
임상약리시험 - SAD & MAD		

<table>
<tr>
<td>DS5565-A-U 101
건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가 (미국 P1 단회투여 임상시험)</td>
<td>무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 단회 투여 용량 증가 임상시험 (SAD)</td>
<td>* 건강한 성인 (미로가발린 투여36명, 위약 투여12명) 을 대상으로 3 ~ 75 mg의 미로가발린을 각 군의 6명에게 단회 경구투여 했을 때의 약동학 및 약력학을 검토하였다.

* 약동학 결과 : C_{max}, AUC_{last} 및 AUC_{inf} 수치는 투여 용량의 증가와 비례하여 상승
<table>
<tr><th rowspan="2">항목(단위)</th><th rowspan="2"></th><th colspan="6">미로가발린</th></tr>
<tr><th>3 mg 군 (n = 6)</th><th>5 mg 군 (n = 6)</th><th>10 mg 군 (n = 6)</th><th>30 mg 군 (n = 6)</th><th>50 mg 군 (n = 6)</th><th>75 mg 군 (n = 6)</th></tr>
<tr><td>Tmax (시간)</td><td>중앙값 (최소값, 최대값)</td><td>1.00 (0.50, 1.00)</td><td>1.00 (0.50, 2.00)</td><td>1.00 (1.00, 1.50)</td><td>1.00 (1.00, 1.50)</td><td>1.00 (1.00, 2.00)</td><td>1.00 (1.00, 1.50)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>48.6 (8.47)</td><td>78.3 (18.0)</td><td>205 (64.0)</td><td>433 (67.9)</td><td>671 (153)</td><td>1060 (459)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>169.8 (20.00)</td><td>259.6 (26.17)</td><td>590.8 (82.31)</td><td>1670 (231.5)</td><td>3214 (395.9)</td><td>4874 (1402)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>184.2 (21.75)</td><td>276.2 (26.96)</td><td>614.1 (84.02)</td><td>1682 (233.4)</td><td>3231 (393.0)</td><td>4896 (1396)</td></tr>
<tr><td>T1/2 (시간)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>3.31 (0.37)</td><td>2.96 (0.17)</td><td>3.32 (0.75)</td><td>3.37 (0.26)</td><td>3.82 (0.32)</td><td>4.94 (2.93)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>16.50 (2.131)</td><td>18.24 (1.755)</td><td>16.55 (2.387)</td><td>18.09 (2.213)</td><td>15.67 (1.945)</td><td>16.19 (3.780)</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>78.78 (13.89)</td><td>78.01 (8.636)</td><td>80.00 (27.20)</td><td>87.97 (13.31)</td><td>86.29 (12.99)</td><td>116.2 (75.76)</td></tr>
</table>
출처: 임상시험 종괄보고서 (DS5565-A-U101) Table 15.4.13 ~ Table 15.4.18

* 용량으로 보정하였을 때, C_{max}, AUC_{last} 및 AUC_{inf} 수치에서 크게 차이나지 않음
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터</th><th rowspan="2">단위</th><th colspan="6">미로가발린 용량</th></tr>
<tr><th>3mg</th><th>5mg</th><th>10mg</th><th>30mg</th><th>50mg</th><th>75mg</th></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>ng/mL/mg</td><td>16</td><td>16</td><td>21</td><td>14</td><td>13</td><td>14</td></tr>
<tr><td>AUC_{last}</td><td>ng*h/mL/mg</td><td>57</td><td>52</td><td>59</td><td>56</td><td>64</td><td>65</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf}</td><td>ng*h/mL/mg</td><td>61</td><td>55</td><td>61</td><td>56</td><td>65</td><td>65</td></tr>
</table>
* 약력학 결과: 75mg 군에서 진정작용, 졸음, 기분 상태 변화, 운동 실조 등 가장 높은 값을 보임</td>
</tr>
<tr>
<td>DS5565-A-U 104
건강한 고령자를 대상으로 DS-5565의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가 (미국 P1 고령자 반복투여 임상시험)</td>
<td>무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 다회 투여 임상시험 (MAD)</td>
<td>* 55세 이상 75세 이하의 건강한 고령 시험대상자 (미로가발린 투여30명, 프레가발린 투여 8명, 위약 투여 10명) 를 대상으로 미로가발린 5, 10, 15 및 20 mg씩을 1일 2회 14일간 경구투여, 또는 25 mg 1일 1회 5일간 경구투여 후에 25 mg씩 1일 2회 9일간 경구 투여했을 때의 약동학 및 약력학을 검토하였다.

* 약동학 결과 : 투여1일차 미로가발린의 Cmax, AUC0-12h 및 AUClast의 산술 평균값은 투여 용량의 증가와 비례하여 상승하였다. Tmax의 중앙값은 각 투여군에서 약1.00시간으로 투여군 간에 동일하였다.
투여14일차의 미로가발린의 Cmax, 각 투여 간격 별 혈중 농도-시간 곡선하 면적 (AUCtau) 및 AUClast의 산술 평균값은 투여 1일차와 마찬가지로 투여 용량 증가에 비례하여 상승했지만, Cmax, AUCtau의 상승은 용량-비례보다 다소 낮았다고 판단되었다. 혈중 미로가발린 축적 비율의 산술 평균값은 1.13 ~ 1.24이며, 14일간의 반복투여에 의한 뚜렷한 축적은 확인되지 않았다.
<table>
<tr><th rowspan="3">항목(단위)</th><th rowspan="3"></th><th colspan="10">미로가발린</th></tr>
<tr><th colspan="2">5 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">10 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">15 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">20 mg 군 (n = 6)</th><th colspan="2">25 mg 군 (n = 6)</th></tr>
<tr><th>1 일</th><th>14 일</th><th>1 일</th><th>14 일 a</th><th>1 일</th><th>14 일</th><th>1 일</th><th>14 일</th><th>1 일</th><th>14 일</th></tr>
<tr><td>Tmax (시간)</td><td>중앙값 (최소값, 최대값)</td><td>1.00 (0.50, 1.00)</td><td>1.00 (0.50, 1.50)</td><td>1.25 (0.50, 1.50)</td><td>1.00 (0.50, 1.00)</td><td>1.00 (0.50, 1.50)</td><td>1.00 (0.50, 1.50)</td><td>1.25 (1.00, 2.00)</td><td>1.00 (0.50, 1.50)</td><td>1.00 (0.50, 1.05)</td><td>1.00 (0.50, 1.50)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>89.2 (22.9)</td><td>97.3 (19.7)</td><td>207 (41.7)</td><td>211 (11.1)</td><td>269 (78.3)</td><td>296 (39.1)</td><td>299 (46.0)</td><td>354 (58.9)</td><td>389 (116)</td><td>426 (141)</td></tr>
<tr><td>AUC0-12h (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>355.3 (38.12)</td><td>NC</td><td>714.3 (122.7)</td><td>NC</td><td>949.3 (261.0)</td><td>NC</td><td>1295 (175.6)</td><td>NC</td><td>1468 (342.9)</td><td>NC</td></tr>
<tr><td>AUCtau (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>NC</td><td>406.2 (48.54)</td><td>NC</td><td>856.5 (141.9)</td><td>NC</td><td>1033 (87.60)</td><td>NC</td><td>1469 (168.2)</td><td>NC</td><td>1710 (283.0)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>354.8 (38.10)</td><td>438.9 (58.29)</td><td>713.5 (122.6)</td><td>953.3 (159.9)</td><td>948.3 (260.7)</td><td>1142 (164.0)</td><td>1293 (175.1)</td><td>1649 (222.2)</td><td>1466 (342.6)</td><td>1907 (273.2)</td></tr>
<tr><td>T1/2 (시간)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>NC</td><td>3.58 (0.74)</td><td>NC</td><td>4.55 (1.12)</td><td>NC</td><td>4.23 (1.90)</td><td>NC</td><td>5.80 (3.07)</td><td>NC</td><td>7.49 (6.03)</td></tr>
<tr><td>CLss/F (L/h)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>NC</td><td>12.45 (1.373)</td><td>NC</td><td>11.92 (1.867)</td><td>NC</td><td>14.62 (1.350)</td><td>NC</td><td>13.76 (1.552)</td><td>NC</td><td>15.01 (2.873)</td></tr>
<tr><td>Vz/Fss (L)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>NC</td><td>64.23 (15.80)</td><td>NC</td><td>77.63 (19.54)</td><td>NC</td><td>87.68 (34.54)</td><td>NC</td><td>112.7 (52.10)</td><td>NC</td><td>170.3 (153.8)</td></tr>
<tr><td>Robs[b]</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>NC</td><td>1.15 (0.10)</td><td>NC</td><td>1.24 (0.11)</td><td>NC</td><td>1.13 (0.20)</td><td>NC</td><td>1.14 (0.09)</td><td>NC</td><td>1.18 (0.10)</td></tr>
</table></td>
</tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - ADME</td></tr>
<tr>
<td>DS5565-A-U 110
14C-DS-556</td>
<td>공개-라벨 임상시험</td>
<td>* 건강한 성인 남성6명을 대상으로 [14C]표지된 미로가발린30 mg (150 μCi) 을 단회 경구 투여했을 때의 물질 균형 및 미로가발린과 그 대사체의 약동학을 검토하였다.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>5의 단회 경구 투여 용량의 물질 균형을 평가 (미국 물질 균형 시험)</td><td></td><td>* 투여된 총 방사능의 대부분은 투여 168시간 후까지 요 중 (96.9 %) 또는 분변 중 (1.2 %) 으로 배설되었다. 투여168시간 후까지의 누적 요중 배설량 중 50 % 이상이 투여 4시간 후까지, 약 90 %가 투여 24시간 후까지 회수되었다.
* [14C] 표지된 미로가발린은 경구투여 후에 신속하게 흡수되었으며 전신순환혈로 이행하였다. 혈중의 총 방사능 및 미로가발린의 Tmax의 중앙값은 모두 약1시간이었다.
전혈 내 총 방사능의 Cmax, AUClast 및 T1/2는 혈장과 유사하였다.
* 미로가발린과 A204-4455의 총 합계가 혈장 내 총 방사능의 대부분을 차지하기 때문에, 혈장 중에 존재하는 주요 대사체는 A204-4455(약 10%)뿐인 것으로 나타났다. 요중에서는 미로가발린 (약80 %), 미로가발린의 아실글루쿠로니드 (약3.5 %), A204-4455 (약1 %) 및 산화된 A204-4455의 글루쿠로니드 (약3 %) 가 확인되었다 (5.3.3.1-3). 분변 중에서는 미로가발린 (약1 %) 및 A204-4455 및 확인되지 않는 두 종류의 대사체 (모두 1 % 미만) 이 확인되었다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - 식이영향</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-E 105 건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 약동학에 음식이 미치는 영향을 평가 (영국 식이 영향 임상시험)</td><td>공개-라벨, 2-치료군 불완전 3-기 교차, 단회 투여 임상시험</td><td>* 영국 식이 영향 임상시험에서는 건강한 시험대상자를 대상으로 공개-라벨, 무작위배정, 2군, 불완전 3기 교차 조건에서 미로가발린 (개발 초기 임상시험용 제제) 30 mg을 3회 단회 투여하고, 미로가발린의 약동학에 대한 식이 영향을 평가하였다. 10시간 이상 공복 후 투여 (투여법A) 또는 고지방 아침 식사 섭취 후 투여 (투여법B) 를 ABB또는 BAA의 순서로 실시하였다.
* 식후에 약 C_{max} 42% 감소, T_{max}는 3시간으로 2시간 지연, AUC_{inf} 8% 감소 (식이는 노출량(AUC)에는 크게 영향주지 않음)
<table>
<tr><th rowspan="2">항목 (단위)</th><th colspan="2">기하 최소자승 평균치</th><th rowspan="2">기하 최소자승 평균치의 비 (식후 / 공복시)</th><th rowspan="2">90% CI 의 비율</th><th colspan="2">시험대상자 내 변동계수 (%)</th></tr>
<tr><th>공복</th><th>식후</th><th>공복시</th><th>식후</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td><td>1665.0</td><td>1534.5</td><td>0.922</td><td>0.8982, 0.9457</td><td>6.9</td><td>4.6</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>492.1</td><td>283.9</td><td>0.577</td><td>0.5262, 0.6326</td><td>17.6</td><td>24.3</td></tr>
</table>
n = 22</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-U 116 건강한 시험대상자를 대상으로 시판용(3상) DS-5565 정제의 약동학에 음식이 미치는 영향을 평가 (미국 시판용 제제에 대한 식이 영향 임상시험)</td><td>공개-라벨, 무작위배정, 2-기 교차 임상시험</td><td>* 미국 시판용 제제 식이 영향 임상시험에서는 건강한 시험대상자를 대상으로 공개-라벨, 무작위배정, 2기 교차 시험에서, 제3상 시험에서 사용한 개발 후기 임상시험용 미로가발린 제제 (코팅에 첨가한 착색제를 제외하고 시판용 제제와 동일) 를 투여했을 때 흡수속도 및 흡수량에 대한 식이 영향을 평가하였다.
* 식후에 약 C_{max} 18% 감소, T_{max}는 공복(1.0시간(0.5~2.5시간)보다 다소 지연 (1.5시간(1.0~3.5시간), AUC_{inf} 6% 감소(식이는 노출량(AUC)에는 크게 영향주지 않음)
<table>
<tr><th rowspan="2">항목 (단위)</th><th colspan="2">기하 최소자승 평균치</th><th rowspan="2">기하 최소 제곱 평균치의 비 (식후 / 공복시)</th><th rowspan="2">90 % CI 의 비율</th></tr>
<tr><th>공복시</th><th>식후</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>224.6</td><td>183.8</td><td>0.8186</td><td>0.7533, 0.8895</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng·h/mL)</td><td>871.7</td><td>820.0</td><td>0.9407</td><td>0.9100, 0.9723</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td><td>881.1</td><td>829.6</td><td>0.9416</td><td>0.9108, 0.9734</td></tr>
</table>
n = 30</td></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - 내인성 인자 (민족간, 간장애, 신장애)</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-E 103 건강한 일본인,</td><td>무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림</td><td>* 일본인, 한국인, 중국인 및 백인의 건강한 성인을 대상으로, 일본인 시험대상자 (11명) 에게는 미로가발린 10 및 20 mg, 한국인 (6명), 중국인 (5명) 및 백인 (6명) 시험대상자에 대해서는 미로가발린 20 mg을 단회 경구투여하였다. 또 일본인 시험대상자 (총12명) 에서는 10 및 15 mg씩 1일 2회 7일간 반복 경구투여도 실시하였다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>한국인, 중국인, 및 백인 자원자를 대상으로 DS-5565를 단회 투여한 용량 및 일본인 자원자를 대상으로 DS-5565를 반복 투여한 용량의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가 (영국 P1 민족적 차이 PK 임상시험)</td>
<td>임상시험</td>
<td>* Cmax, AUC, Vz/F, CL/F의 산술 평균값에 민족 간에서 뚜렷한 차이는 확인되지 않았다.
* 한국인의 결과를 기준으로 비교했을 때, 크게 차이나지 않음
<table>
<tr><th rowspan="2">파라미터</th><th colspan="4">파라미터 대비 한국인의 비율
(Ratio to parameters in Korean)</th></tr>
<tr><th>한국인(20mg)</th><th>일본인(20mg)</th><th>중국인(20mg)</th><th>백인(20mg)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1</td><td>1.27</td><td>1.15</td><td>1.03</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng*h/mL)</td><td>1</td><td>1.17</td><td>1.23</td><td>1.14</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng*h/mL)</td><td>1</td><td>1.10</td><td>1.19</td><td>1.09</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th rowspan="2">항목(단위)</th><th rowspan="2"></th><th colspan="5">미로가발린</th></tr>
<tr><th>일본인
10 mg
(n = 6)</th><th>일본인
20 mg
(n = 5)</th><th>한국인
20 mg
(n = 6)</th><th>중국인
20 mg
(n = 5)</th><th>백인
20 mg
(n = 6)</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>239 (51.5)</td><td>439 (72.7)</td><td>346 (34.3)</td><td>398 (193)</td><td>358 (127)</td></tr>
<tr><td>Tmax (시간)</td><td>중앙값 (최소값, 최대값)</td><td>0.79 (0.50, 1.00)</td><td>0.55 (0.50, 1.00)</td><td>0.50 (0.50, 2.00)</td><td>1.00 (0.50, 1.55)</td><td>1.25 (0.50, 2.00)</td></tr>
<tr><td>AUC0-12h (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>627.1 (117.9)</td><td>1185 (166.3)</td><td>1012 (155.4)</td><td>1245 (247.1)</td><td>1152 (234.2)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>627.1 (117.9)</td><td>1185 (166.3)</td><td>1060 (201.7)</td><td>1282 (226.9)</td><td>1170 (230.2)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>640.6 (119.8)</td><td>1215 (182.0)</td><td>1076 (199.7)</td><td>1302 (237.2)</td><td>1201 (232.5)</td></tr>
<tr><td>T1/2 (시간)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>2.27 (0.27)</td><td>2.35 (0.28)</td><td>2.93 (0.70)</td><td>2.62 (0.65)</td><td>2.60 (0.41)</td></tr>
<tr><td>MRTinf (시간)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>3.04 (0.23)</td><td>3.16 (0.37)</td><td>3.67 (0.83)</td><td>3.62 (0.64)</td><td>3.73 (0.73)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>16.06 (2.933)</td><td>16.72 (2.201)</td><td>19.14 (3.555)</td><td>15.75 (2.708)</td><td>17.12 (3.001)</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>산술 평균 (SD)</td><td>52.66 (11.47)</td><td>56.18 (4.427)</td><td>78.42 (9.683)</td><td>60.49 (22.20)</td><td>64.58 (15.97)</td></tr>
</table>
Source: 임상시험 총괄보고서 (DS5565-A-E103) Table 15.4.6 ~ Table 15.4.10</td>
</tr>
<tr>
<td>DS5565-A-J115 DS-5565임상약리시험: 일본인 신장애 환자를 대상으로 약동학 및 안전성 검토 (일본 신장애 PK 임상시험)</td>
<td>공개-라벨, 단회 투여</td>
<td>* 정상 신기능자 (크레아티닌 클리어런스[CLcr]> 80 mL/min/1.73 m^2), 경증신장애자 (50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2), 중등증 신장애자 (30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2), 중증 신장애자 (CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2), 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자, 각6명에 대하여 미로가발린5 mg을 단회 경구투여하였다.
* Tmax의 중앙값은 정상 신기능자, 경증 신장애자, 중등증 신장애자, 중증 신장애자에서 약1 ~ 2시간이며, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서는 약 4시간이었다. AUClast의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 1.33배, 중등증 신장애자에서 1.90배, 중증 신장애자에서 3.64배 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 5.25배였다. Cmax의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 1.00배, 중등증 신장애자에서 1.02배, 중증 신장애자에서 1.48배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 1.31배였다. T1/2는 신장애의 정도가 높을수록 연장되며, CL/F 및 CLr는 신장애의 정도가 높을수록 감소하였다.
<table>
<tr><th>항목(단위)</th><th>정상 신기능자
(n = 6)</th><th>경증
신장애자
(n = 6)</th><th>중등증
신장애자
(n = 6)</th><th>중증
신장애자
(n = 6)</th><th>혈액투석을 필요로 하는 말기신부전 환자
(n = 6)</th></tr>
<tr><td>AUC0-48h (ng·h/mL)</td><td>371.5 (62.758)</td><td>498.8 (144.82)</td><td>669.5 (76.901)</td><td>1276 (298.04)</td><td>1991 (912.31)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng·h/mL)</td><td>345.7 (56.279)</td><td>472.6 (154.50)</td><td>653.8 (71.094)</td><td>1274 (302.24)</td><td>1988 (915.86)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (ng·h/mL)</td><td>362.4 (57.809)</td><td>492.5 (151.10)</td><td>675.2 (76.986)</td><td>1295 (296.87)</td><td>3286 (1625.3) [a]</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>77.05 (22.505)</td><td>77.57 (29.345)</td><td>75.92 (13.891)</td><td>112.0 (27.377)</td><td>101.0 (32.903)</td></tr>
<tr><td>Tmax (시간) [b]</td><td>1.250 (0.98, 2.00)</td><td>1.975 (0.97, 4.00)</td><td>1.725 (1.03, 5.00)</td><td>2.000 (1.47, 5.00)</td><td>4.008 (1.92, 5.00)</td></tr>
<tr><td>T1/2 (시간)</td><td>2.956 (1.2885)</td><td>3.528 (0.84083)</td><td>5.590 (0.50047)</td><td>7.555 (1.1337)</td><td>45.01 (22.994) [a]</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>14.09 (2.2412)</td><td>10.91 (3.0639)</td><td>7.484 (0.83315)</td><td>4.039 (0.94608)</td><td>1.836 (0.87761) [a]</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>61.94 (35.429)</td><td>53.06 (9.7597)</td><td>60.71 (11.077)</td><td>44.39 (13.130)</td><td>99.34 (28.355) [a]</td></tr>
<tr><td>Fe0-48h (%)</td><td>75.32 (5.0853)</td><td>64.43 (4.4939)</td><td>57.21 (5.8468)</td><td>47.84 (13.889)</td><td>—</td></tr>
<tr><td>CLr (L/h)</td><td>10.34 (1.5393)</td><td>6.888 (1.8413)</td><td>4.291 (0.37719)</td><td>1.881 (0.42376)</td><td>—</td></tr>
</table></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>DS5565-A-E
106
다양한
신기능
수준을 가진
시험대상자
에서
DS-5565의
약동학을
평가
(유럽
신장애 PK
임상시험)</td>
<td>공개
-라벨, 단회
투여
임상시험</td>
<td>* 정상 신기능자 (CLcr > 80 mL/min/1.73 m^2), 경증 신장애자 (50 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr ≤ 80 mL/min/1.73 m^2), 중등증 신장애자 (30 mL/min/1.73 m^2 ≤ CLcr < 50 mL/min/1.73 m^2), 중증 신장애자 (CLcr < 30 mL/min/1.73 m^2), 또는 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자 각8명에 대하여 미로가발린5 mg을 단회 경구투여하였다.
* Tmax의 중앙값은 약1.0 ~ 1.8시간과 신장 기능별 투여군 간에 큰 차이는 확인되지 않았다. AUC (AUC0-a, AUClast 및 AUCinf)의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 약1.4배, 중등증 신장애자에서 약2배, 중증 신장애자에서 약4배 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 약5배였다. Cmax의 기하 평균값은 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 약1.2배, 중등증 신장애자에서 약1.4배, 중증 신장애자에서 약1.5배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자로 약1.6배였다. T1/2는 신장애의 정도가 높을수록 연장되며, CL/F 및 CLr는 신장애의 정도가 높을수록 감소하였다.
<table>
<tr><th>항목(단위)</th><th>정상 신기능자
(n = 8)</th><th>경증
신장애자
(n = 8)</th><th>중등증
신장애자
(n = 8)</th><th>중증
신장애자
(n = 8)</th><th>혈액투석을
필요로 하는
말기신부전
환자
(n = 8)</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-a} (ng·h/mL) [a]</td><td>285 (70.9)</td><td>394 (157)</td><td>604 (85.8)</td><td>1206 (336)</td><td>1406 (496)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng·h/mL)</td><td>273 (69.6)</td><td>376 (155)</td><td>587 (85.4)</td><td>1187 (338)</td><td>1383 (511)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td><td>285 (70.8)</td><td>394 (158)</td><td>604 (85.7)</td><td>1211 (343)</td><td>1429 (500)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>72.3 (17.1)</td><td>88.4 (32.2)</td><td>98.5 (27.3)</td><td>110 (22.0)</td><td>107 (35.7)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h) [b]</td><td>1.00
(0.500,
1.50)</td><td>0.750
(0.500,
3.00)</td><td>1.01
(0.500,
1.50)</td><td>1.25
(1.00, 4.00)</td><td>1.75
(1.00, 3.00)</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$ (h)</td><td>2.82 (0.727)</td><td>3.44 (1.02)</td><td>5.17 (0.954)</td><td>8.68 (1.53)</td><td>12.6 (2.06)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/min)</td><td>307 (67.2)</td><td>238 (78.0)</td><td>141 (20.6)</td><td>73.4 (19.2)</td><td>63.6 (18.1)</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>73.2 (15.0)</td><td>67.1 (20.2)</td><td>62.8 (13.9)</td><td>53.7 (11.0)</td><td>69.1 (21.6)</td></tr>
<tr><td>CLr_{0-72h} (mL/min)</td><td>229 (55.0) [c]</td><td>189 (165)</td><td>78.4 (17.6)</td><td>26.2 (11.8)</td><td>7.24 (8.04) [c]</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>DS5565-A-U
120
건강한
시험대상자
와 비교 시
간장애
시험대상자
에서
DS-5565의
약동학을
평가
(미국
간장애 PK
임상시험)</td>
<td>공개-
라벨, 단회
투여
임상시험</td>
<td>* 경증 간장애자 (차일드-푸 분류 A등급, 점수5 ~ 6) 및 중등증 간장애자 (차일드-푸 분류 B등급, 점수7 ~ 9)에 대하여 미로가발린 15 mg을 단회 경구 투여했을 때의 약동학을 시험대상자의 배경에 따라 짝지어진 정상 간기능자 (각 군 당 8명)와 비교하였다.
* 경증 간장애자에서의 Cmax의 기하 평균값은 정상 간기능자와 유사하였지만, AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약12 % 낮았다. 한편, 중등증 간장애자에서는 Cmax의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약15 % 낮았고 AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값은 정상 간기능자와 비교하여 약9 ~ 10 % 높았다. 경증 간장애자, 중등증 간장애자의 전체에서 정상 간기능자에 대하여 Cmax, AUClast 및 AUCinf의 기하 평균값의 비율의 90 % CI는 모두 1을 포함하였다.
<table>
<tr><th>항목(단위)</th><th>정상 간기능자
(경증
간장애자의
대조군)
(n = 8)</th><th>경증
간장애자
(n = 8)</th><th>정상 간기능자
(중등증
간장애자의
대조군)
(n = 8)</th><th>중등증
간장애자
(n = 8)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>261 (42.1)</td><td>274 (63.8)</td><td>273 (56.6)</td><td>228 (31.1)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (시간) [a]</td><td>1.00
(1.00, 1.50)</td><td>1.00
(0.50, 1.50)</td><td>1.00
(0.50, 1.50)</td><td>1.00
(1.00, 1.50)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng·h/mL)</td><td>981 (139)</td><td>866 (169)</td><td>872 (220)</td><td>940 (170)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng·h/mL)</td><td>998 (137)</td><td>886 (168)</td><td>891 (212)</td><td>972 (165)</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$ (시간)</td><td>3.5 (0.8)</td><td>3.2 (0.7)</td><td>3.3 (1.2)</td><td>2.9 (0.7)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - DDI</td></tr>
<tr>
<td>DS5565-A-E
107
건강한
시험대상자
를 대상으로</td>
<td>무작위배정,
이중-
눈가림,
약물
상호작용</td>
<td>* 건강한 성인16명을 대상으로 에탄올과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 에탄올의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중눈가림, 4-군4-방식 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 12시간 간격으로 3회 경구투여하고, 투여 2일차의 미로가발린 또는 미로가발린 위약을 최종 투여 30분 후에 20 % w/v에탄올 또는 에탄올 위약 (남성240</td>
</tr>
</table>

에탄올의 약동학, 약력학 및 안전성, 내약성에 미치는 DS-5565의 영향을 평가 (네덜란드 에탄올 DDI 임상시험)	임상시험	mL, 여성200 mL) 을 단회 경구투여하였다. * **미로가발린의 AUCtau은 에탄올의 병용에 의하여 영향을 받지 않았지만 Cmax는 20 % 상승**하였다. **에탄올의 Cmax 및 AUClast는 미로가발린의 병용에 의한 영향을 받지 않았다.** * **에탄올 투여로 인한 신체 흔들림 점수의 상승, DSST 점수의 저하 및 VSS-SF점수의 상승**이 확인되었다.
DS5565-A-E 108 DS-5565와 로라제팜 간의 약동학적 및 약력학적 상호작용 가능성을 평가 (영국 로라제팜 DDI 임상시험)	무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 4-기 교차 임상시험	* 건강한 성인20명을 대상으로 로라제팜과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 로라제팜의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중 눈가림, 4-군 4-방식 교차방법으로 각 기간에 미로가발린10 mg또는 미로가발린 위약을 1일 2회 2일간 경구투여하고, 투여 2일차에 로라제팜 2 mg 또는 로라제팜 위약을 단회 경구투여하였다. * **미로가발린의 Cmax 및 AUCtau는 로라제팜의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 로라제팜의 Cmax 및 AUCinf도 미로가발린의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다.** * **로라제팜의 투여로 인해 신체 흔들림 점수의 상승 및 DSST점수의 저하**가 확인되었다.
DS5565-A-E 109 건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 약동학, 약력학 및 안전성 및 내약성에 미치는 졸피뎀의 영향을 평가 (네덜란드 졸피뎀 DDI 임상시험)	무작위배정, 이중-눈가림, 약물 상호작용 임상시험	* 건강한 성인20명을 대상으로 졸피뎀과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 졸피뎀의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중눈가림, 4-군 4-기 교차방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg또는 미로가발린 위약을 투여1일차 아침과 저녁 및 투여2일차 아침에 3회 경구 투여하고, 투여2일차 아침에 졸피뎀 10 mg 또는 졸피뎀 위약을 단회 경구투여하였다. * 미로가발린의 Cmax 및 AUCtau는 졸피뎀의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 졸피뎀의 Cmax 및 AUCinf도 미로가발린의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았다. * **졸피뎀의 투여로 인한 신체 흔들림 점수의 상승, DSST 점수의 저하 및 Bond 및 Lader VAS에서의 자가-평가에 의한 각성도의 저하**가 확인되었다.
DS5565-A-U 111 건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565 및 트라마돌을 병용투여 시	무작위배정, 이중-눈가림 약물 상호작용 임상시험	* 건강한 성인32명을 대상으로 트라마돌과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 트라마돌의 약동학 및 약력학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 이중 눈가림, 4-군 4-방식의 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 10 mg 또는 미로가발린 위약을 1일 2회 2일간 경구투여하고, 투여2일차에 트라마돌 100 mg또는 트라마돌 위약을 단회 경구투여하였다. * 미로가발린의 AUCtau는 트라마돌의 병용투여에 따른 영향을 받지 않았지만 Cmax는 28 % 저하되었다. 트라마돌의 Cmax 및 AUClast는 미로가발린의 병용투여에 따른 영

DS-5565의 안전성, 약동학적 및 약력학적 효과를 평가 (미국 트라마돌 DDI 임상시험)		향을 받지 않았다. * 모든 평가 시점에서 미로가발린 및 트라마돌의 병용투여와 미로가발린 또는 트라마돌의 단독 투여 간에 유의한 차이는 확인되지 않았다.
DS5565-A-E114 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 DS-5565 및 메트포르민을 병용투여 후 약동학적 약물 상호작용 가능성을 연구 (인도 메트포르민 DDI 임상시험)	3-부(3-part), 3-기간, 공개-라벨, 무작위배정, 단회 투여, 교차 상호작용 임상시험	* 건강한 성인 남성 21명을 대상으로 OCT2의 기질이며 **당뇨병성 신경병증성 말초신경병증성 통증 환자에서 병용될 가능성이 높은** 메트포르민과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린과 메트포르민의 약동학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 비맹검, 3군 3기의 크로스오버법으로 각 기에 미로가발린15 mg, 메트포르민 850 mg 또는 미로가발린 15 mg과 메트포르민 850 mg을 단회 경구투여하였다. * 미로가발린의 Cmax 및 AUClast는 메트포르민의 병용에 따른 영향을 받지 않았다. 또한, 메트포르민의 Cmax 및 AUClast도 미로가발린의 병용에 따른 영향을 받지 않았다.
DS5565-A-U117 건강한 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 약동학에 미치는 프로베네시드 및 시메티딘의 영향을 평가 (미국 프로베네시드/시메티딘 DDI 임상시험)	무작위배정, 공개-라벨, 교차 임상시험	* 건강한 성인 30명을 대상으로 OAT1, OAT3 및 UGT 저해제인 프로베네시드, 또는 OCT2, MATE1 및 MATE2-K저해제인 시메티딘과 미로가발린을 병용 경구 투여했을 때의 미로가발린의 약동학에 대한 영향을 평가하였다. 무작위배정, 공개-라벨, 6-군 3-방법의 교차 방법으로 각 기간에 미로가발린 15 mg, 미로가발린 15 mg과 프로베네시드 500 mg 또는 미로가발린 15 mg과 시메티딘 400 mg을 단회 경구투여하였다. * 미로가발린 단독 투여와 비교하여, 프로베네시드 병용투여 시 미로가발린의 **Cmax는 29 %, AUClast는 76 % 상승**하였다. **T1/2**는 미로가발린 단독 투여시에 **2.9시간**이고 병용투여 시에 **4.6시간**으로, 프로베네시드 병용투여로 인해 **연장**되었다. Tmax 및 미로가발린의 요중 배설률에 대한 영향은 없었다. CL/F는 43 %, CLr는 41 % 및 신장 외 CL/F는 46 % 감소하였다. A204-4455의 Cmax는 46 %, AUClast는 33 % 저하하였다. 미변화체 대비 대사체 AUCinf의 비율 (A204-4455／미로가발린) 은 프로베네시드 병용투여로 인해 60 % 저하되었다. * 미로가발린 단독 투여와 비교하여 시메티딘 병용 투여에 의하여 **미로가발린의 Cmax는 17 %, AUClast는 44 % 상승**하였다. **T1/2는** 단독 투여 시에 **2.9시간**이고, 병용투여 시에 **3.9시간**이며, 시메티딘 병용 투여로 인해 역간 연장되었다. Tmax에 영향은 없었다. 미로가발린의 요중 배설률은 단독 투여 시의 61.5 %이고 병용투여 시에 55.9 %이며, 시메티딘 병용 투여로 인해 약간 저하되었다. CL/F는 30 %, CLr는 37 % 및 신장 외 CL/F는 21 % 감소하였다. 한편, A204-4455의 Cmax는 24 %, AUClast는 58 % 상승하였다. 미변화체에 대한 대사체의 AUCinf 비율 (A204-4455／미로가발린) 은 시메티딘 병용 투여에 의하여 12 % 상승하였다.
임상약리시험 - 약력학/통증 모델		
DS5565-A-U102	무작위배정, 이중-	* 건강한 성인 남성 18명을 대상으로 프레가발린 및 위약을 대조군으로 하여 캡사이신의 피내 투여에 의하여 유발된 통증에 대한 미로가발린의 약력학적 효과를 평가하였다.

건강한 남성 자원자를 대상으로 캡사이신-통증 모델에 대한 DS-5565 의 약력학을 평가 (미국 통증 모델 임상시험)	눈가림, 위약- 및 능동-대조, 교차 임상 시험	* **미로가발린 10 및 30 mg투여 시와 프레가발린 300 mg투여 시 모두 1차 평가변수인 캡사이신 첫회 투여 후의 자발통에 관한 최초의 20분간의 통증 점수 시간곡선하 면적 (AUPC0-20) 에 위약 투여 시와 비교하여 통계적으로 의미 있는 저하는 확인되지 않았다**. 캡사이신 첫회 투여 후의 자발통에 관한 **최초의 60분간의 통증 점수 시간곡선하 면적 (AUPC0-60) , 유발통 (무해자극통, 기계적 자극 및 열자극) 에 대한 AUPC0-20 와 AUPC0-60, 및 캡사이신의 두 번째 투여 후의 자발통, 유발통 대한 AUPC0-20와 AUPC0-60에서는 미로가발린 10 및 30 mg투여 시와 위약 투여시의 차이**는 1차 평가변수와 비교하여 **수치적으로 컸다**. 그러나 평가변수 간에 경향은 일정하지 않으며 **유의한 통증 점수의 저하는 확인되지 않았다.**
임상약리시험 - 심장 재분극(QT/QTc)		
DS5565-A-U112 건강한 남녀 시험대상자를 대상으로 DS-5565의 치료적 노출 및 그 이상의 노출이 QTc 간격에 미치는 영향을 평가 (미국 QTc 정밀 평가 임상시험)	무작위배정, 이중-눈가림, 단회 투여, 위약- 및 양성-대조 교차 임상시험	* 건강한 성인 56명을 대상으로 4-방식 교차 방법으로 미로가발린 15 및 50 mg, 위약 및 양성 대조로서 목시플로사신 400 mg을 각각 단회 경구투여하고, 미로가발린의 예상 혈중 노출 수준 및 이를 초과한 혈중 노출 수준으로 심전도 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 검토하였다. * 베이스라인 대비 심박수 변화량에 미로가발린 15와 50 mg, 및 위약 투여 시에 큰 차이는 확인되지 않았다. 각 투여 방법으로 Fridericia공식으로 보정한 QT간격 (QTcF) 이 450 ms를 초과한 시험대상자, 또는 QTcF의 베이스라인 대비 변화량 (ΔQTcF) 이 30 ms를 초과한 시험대상자는 확인되지 않았다. 미로가발린 15 및 50 mg투여 후, 위약 투여 시에 대하여 보정된 QTcF의 베이스라인 대비 변화량 (ΔΔQTcF) 의 양측 90 % CI상한치는 모두 10 ms 미만이며, 임상적으로 유의한 심전도 QT/QTc간격의 연장은 확인되지 않았다. **QTc간격과 미로가발린의 혈중 농도 사이에 상관 관계는 확인되지 않았다.**
임상약리시험 - 약물 남용 가능성		
DS5565-A-U113 유희 목적으로의 다약제 남용 경험자를 대상으로 양성 대조군(디아제팜) 및 위약 대조군 대비 DS-5565의 남용 가능성을 평가 (미국 약물남용 가능성	이중-눈가림, 이중-위약 교차 균형 시험	* 유희 목적으로 다약제 남용의 경험이 있는 시험대상자를 대상으로 한정 기간 및 평가 기간의 2 기간으로 이루어진 무작위배정, 교차 방법으로 디아제팜 및 위약을 대조로서 미로가발린의 남용 가능성을 평가하였다. 한정 기간 (2-기 교차 방법) 의 각 기간에 79명의 시험대상자에 대하여 디아제팜 20 mg또는 위약을 단회 경구투여하였다. 한정 기간에서 **약물 선호 VAS점수의 최대 효과 (Emax) 의 디아제팜 및 위약 간의 차이가 10이상이며, 각 임상시험약에 대한 적절한 반응 경과를 보인 시험대상자가 평가 기간으로 이행**되었다. 평가 기간 (5-기 교차 방법) 의 각 기간에 38명의 시험대상자에 대하여 **미로가발린 15 mg, 미로가발린 45 mg, 디아제팜 15 mg, 디아제팜 30 mg 또는 위약을 단회 경구투여**하였다. * 미로가발린의 남용 가능성은 약물 선호 VAS, Positive Effects High VAS, Good Drug Effects VAS 및 Bad Drug Effects VAS로 평가하였다. **1차 평가 변수인약물 선호 VAS 점수의 Emax는 디아제팜 15 및 30 mg투여 시와 비교하여 미로가발린 15 및 45 mg 투여 시에 유의하게 낮고, Positive Effects High VAS, Good Drug Effects VAS 및 Bad Drug Effects VAS를 이용한 대부분의 평가에서 또한 낮았다.** 미로가발린 15 및 45 mg 투여시와 위약 투여시의 약물 선호 VAS점수의 Emax에 통계적 차이는 확인되지 않았다. 따라서 **미로가발린이 남용될 가능성은 적은 것으로 판단하였다.**

<table>
<tr>
<td>임상시험(디아제팜 양성 대조))</td>
<td></td>
<td>
Table 9.5: Pharmacodynamic Parameters for Drug Liking VAS Assessment Phase - Pharmacodynamic Analysis Set (N = 38)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Statistic</th><th>DS-5565 15 mg (N=35)</th><th>DS-5565 45 mg (N=37)</th><th>Diazepam 15 mg (N=36)</th><th>Diazepam 30 mg (N=35)</th><th>Placebo (N=35)</th></tr>
<tr><td>Emax</td><td>N</td><td>35</td><td>37</td><td>36</td><td>35</td><td>35</td></tr>
<tr><td></td><td>Mean</td><td>55.5</td><td>60.3</td><td>73.6</td><td>79.5</td><td>57.5</td></tr>
<tr><td></td><td>SD</td><td>12.03</td><td>13.90</td><td>16.47</td><td>14.75</td><td>14.18</td></tr>
<tr><td></td><td>SEM</td><td>2.03</td><td>2.28</td><td>2.74</td><td>2.49</td><td>2.40</td></tr>
<tr><td></td><td>Min</td><td>50</td><td>50</td><td>50</td><td>51</td><td>50</td></tr>
<tr><td></td><td>Median</td><td>50.0</td><td>52.0</td><td>71.5</td><td>81.0</td><td>50.0</td></tr>
<tr><td></td><td>Max</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr>
<tr><td></td><td>CV% Arithmetic Mean</td><td>21.69</td><td>23.06</td><td>22.38</td><td>18.56</td><td>24.68</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>DS5565-A-U 119 유희 목적으로의 다약제 남용 경험자를 대상으로 양성 대조군(프레가발린) 및 위약 대조군 대비 DS-5565의 남용 가능성을 평가 (미국 약물남용 가능성 임상시험(프레가발린 양성 대조))</td>
<td>이중-눈가림, 이중-위약, 교차 균형 시험으로, 도입부에 단회투여 용량을 증가하여 내약성을 평가함</td>
<td>
Table 9.5: Selected Descriptive Statistics of Derived Parameters for Drug Liking Visual Analog Scale – Assessment Phase (Completer Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">DS-5565</th><th colspan="2">Pregabalin</th><th rowspan="2">Placebo (N=43)</th></tr>
<tr><th>15 mg (N=43)</th><th>60 mg (N=43)</th><th>105 mg (N=43)</th><th>200 mg (N=43)</th><th>450 mg (N=43)</th></tr>
<tr><td>Emax</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>55.4</td><td>74.9</td><td>84.5</td><td>66.7</td><td>81.9</td><td>58.2</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>10.94</td><td>16.56</td><td>13.10</td><td>16.07</td><td>12.87</td><td>13.65</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>50.0</td><td>78.0</td><td>88.0</td><td>67.0</td><td>83.0</td><td>51.0</td></tr>
</table>
* 유희 목적에서의 다약제 남용 경험이 있는 시험대상자를 대상으로, 점진적 용량 증가 파트 (파트A: 점진적 용량 증가 기간 ; 무작위배정, 이중눈가림) 에서 위약을 대조로서 미로가발린 단회 투여시의 내약성을 평가하고, 그 후의 파트 (파트B: 한정 기간 및 평가 기간 ; 무작위배정, 교차시험법) 에서 프레가발린 및 위약을 대조로서 미로가발린의 남용 가능성을 평가하였다.
- 파트A는 3개의 코호트로 구성되며, 각 코호트 8명 (미로가발린 투여6명, 위약 투여 2명) 에, 미로가발린 (코호트1: 60 mg, 코호트2: 75 mg, 코호트3: 105 mg) 또는 위약을 단회 경구투여하였다.
- 파트B에서는 선행하여 한정 기간 (2군 불완전 3-기 교차 방법) 을 실시하고, 126명의 시험대상자에 대하여 각 기간에 프레가발린300 mg또는 위약을 단회 경구투여하였다. 한정 기간에서평가 기간에 대한 참여 기준 (약물 선호 VAS점수의 Emax의 프레가발린과 위약과의 차이가 15이상 등) 을 충족하는 56명이평가 기간으로 이행되었다. 평가 기간 (6-기 교차 방법) 에서는 56명의 시험대상자에 대하여 각 기간에 미로가발린15 mg, 미로가발린60 mg, 미로가발린105 mg, 프레가발린200 mg, 프레가발린450 mg 또는 위약을 단회 경구투여하였다.
* 평가 기간에서는 1차 평가 변수인 양극성 약물 선호 VAS점수의 Emax, 및 2차 평가변수의 대부분에서 위약 투여 시와 비교하여 프레가발린 투여 시 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다. 한편, 미로가발린 15 mg투여 시와 위약 투여시의 양극성 약물 선호 VAS 점수의 Emax에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
</td>
</tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 요약표 참조

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 신기능 장애: 일본 신장애 PK 임상시험에서 미로가발린의 AUClast는 정상 신기능자와 비교하여 경증 신장애자에서 1.33배, 중등증 신장애자에서 1.90배, 중증 신장애자에서 3.64배, 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자에서 5.25배이며, 유럽 신장애 PK 임상시험에서도 유사한 상승이 확인됨.
- 체중, 연령, 성별, 민족적 차이, 간기능 장애 등 평가 (요약표 참조)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향, 약물상호작용 평가 (요약표 참조)

6.4.4. 집단 약동학시험

- PPK 모델을 통한 신장애 환자에서의 용량 조절 평가함. 경증 신장애 환자 (60 mL/min ≤ CLcr ≤ 89 mL/min) 에게 미로가발린 15 mg을 1일 2회, 중등증 신장애 환자 (30 mL/min ≤ CLcr ≤ 59 mL/min) 에게 미로가발린7.5 mg을 1일 2회, 중증 신장애 환자 (15 mL/min ≤ CLcr ≤ 29 mL/min) 및 혈액투석을 필요로 하는 말기 신부전 환자 (주중의 1, 3 및 5일차에 투여 20~24시간 후 혈액투석을 실시함) 에게 미로가발린7.5 mg을 1일 1회를 모두 14일간 투여했을 때의 시뮬레이션의 결과, 각 신장애 환자에서의 미로가발린의 평균AUC0-24h,ss 분포는 정상 신기능 환자 (CLcr ≥ 90 mL/min) 와 거의 유사함. 말기 신부전 환자에서의 혈액투석 실시 후의 보충 용량의 설정은 불필요한 것으로 판단됨. 체중, 식이, 성별, 병태(건강한 사람 vs DPNP 환자 vs PHN 환자)의 영향은 제한적이고 미로가발린의 용량 조정이 필요하지 않은 것으로 판단됨.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 건강한 성인에 대한 약력학 시험, 통증 모델 임상시험에 대한 약력학 시험, 심장 재분극에 대한 영향, 약물남용 가능성 평가 (요약표 참조)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 5건의 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 2건, 3상 3건)을 진행하였음, 핵심 임상은 DS5565-A-J303 & DS5565-A-J304

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="3">(2상) 탐색적 유효성 확인</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-J202
당뇨병성 말초 신경병증과 관련된 통증이 있는 환자들에서 DS-5565의 아시아인 대상으로 탐색적 유효성 확인</td><td>2상, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 및 프레가발린 대조 시험, 용량 결정 시험</td><td>· 스크리닝 최소 6개월 전 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)
· 투여군 및 시험대상자 수
<table><tr><td>위약</td><td>프레가발린</td><td>5mg, BID</td><td>10mg, BID</td><td>15mg, BID</td></tr><tr><td>89명</td><td>150mg, BID, 87명</td><td>90명</td><td>94명</td><td>90명</td></tr></table>
· 1차 유효성 평가변수: 7 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량
- 프레가발린을 포함해서 모든 투여군에서 통계적 유의성을 입증하지 못함</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>일본-아시아 DPNP P2 임상시험 (일본, 한국, 대만)</td><td>치료기간 7주</td><td>
Table 11-3: Summary of Average Daily Pain Score and Change from Baseline at Week 7/LOCF (Full Analysis Set, Excerpted)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th>Placebo</th><th>Pregabalin 150 mg BID</th><th colspan="3">DS-5565</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>5 mg BID</th><th>10 mg BID</th><th>15 mg BID</th></tr>
<tr><td></td><td>N = 88</td><td>N = 85</td><td>N = 90</td><td>N = 93</td><td>N = 90</td></tr>
<tr><td>Baseline, mean (SD)</td><td>6.01 (1.201)</td><td>6.07 (1.468)</td><td>5.78 (1.235)</td><td>5.85 (1.354)</td><td>5.91 (1.278)</td></tr>
<tr><td>Week 7/LOCF, mean (SD)</td><td>4.54 (1.890)</td><td>4.62 (2.063)</td><td>3.95 (1.817)</td><td>4.05 (1.877)</td><td>4.17 (1.737)</td></tr>
<tr><td>Change from baseline to Week 7/LOCF, LS mean (SE)</td><td>−1.45 (0.172)</td><td>−1.41 (0.175)</td><td>−1.87 (0.170)</td><td>−1.81 (0.167)</td><td>−1.74 (0.170)</td></tr>
<tr><td>LS mean difference (95% CI) vs placebo</td><td>--</td><td>0.03 [−0.45, 0.52]</td><td>−0.42 [−0.99, 0.15]</td><td>−0.37 [−0.93, 0.20]</td><td>−0.30 [−0.87, 0.27]</td></tr>
<tr><td>p-value (vs placebo)</td><td>--</td><td>0.8911</td><td>0.1995</td><td>0.2886</td><td>0.4704</td></tr>
<tr><td>LS mean difference (95% CI) vs pregabalin</td><td>--</td><td>--</td><td>−0.45 [−0.94, 0.03]</td><td>−0.40 [−0.88, 0.07]</td><td>−0.33 [−0.81, 0.15]</td></tr>
<tr><td>p-value (vs pregabalin)</td><td>--</td><td>--</td><td>0.0641</td><td>0.0981</td><td>0.1784</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-U201
당뇨병성 말초 신경병증과 관련된 신경병증성 통증 치료에 대한 DS-5565의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 비교물질 대조 시험

미국 DPNP P2 임상시험</td><td>제2b상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 비교물질 대조 시험

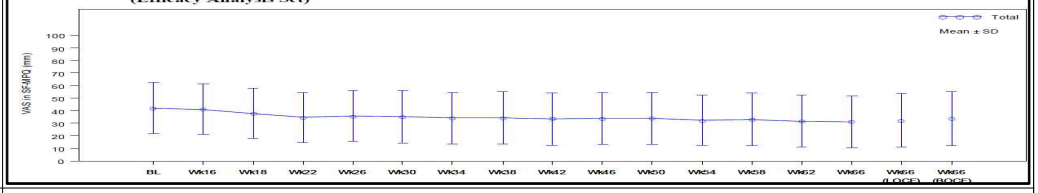
치료기간 5주</td><td>
· 18세 이상의 당뇨병성 말초 신경병증 환자(VAS 40mm 이상)
· 스크리닝 최소 6주 전 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 18세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)
· 투여군 및 시험대상자 수
<table>
<tr><th>위약</th><th>프레가발린</th><th>5mg, QD</th><th>10mg, QD</th><th>15mg, QD</th><th>10mg,BID</th><th>15mg,BID</th></tr>
<tr><td>108명</td><td>150mg, BID, 50명</td><td>55명</td><td>56명</td><td>51명</td><td>56명</td><td>57명</td></tr>
</table>
· 1차 유효성 평가변수: 5 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량
- 미로가발린 15mg QD, 10mg BID, 15mg BID에서 통계적 유의성 입증

Table 8.1: Mean Change from Baseline to Endpoint (Week 5/LOCF) in Average Daily Pain Score (ANCOVA) (Full Analysis Set)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo (N=108)</th><th>Pregabalin 150 mg BID (N=50)</th><th colspan="5">DS-5565</th><th>DS-5565 Combined (N=275)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>5 mg QD (N=55)</td><td>10 mg QD (N=56)</td><td>15 mg QD (N=51)</td><td>10 mg BID (N=56)</td><td>15 mg BID (N=57)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="9">Baseline</td></tr>
<tr><td>Mean ± SD</td><td>7.00 ± 1.591</td><td>6.63 ± 1.354</td><td>6.88 ± 1.173</td><td>6.79 ± 1.664</td><td>6.56 ± 1.654</td><td>6.69 ± 1.556</td><td>6.75 ± 1.430</td><td>6.74 ± 1.497</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>2.8, 10.0</td><td>4.1, 10.0</td><td>4.7, 9.7</td><td>3.7, 10.0</td><td>4.0, 10.0</td><td>4.0, 10.0</td><td>4.0, 9.9</td><td>3.7, 10.0</td></tr>
<tr><td colspan="9">Change from Baseline to End-of-Treatment (Week 5/LOCF)</td></tr>
<tr><td>Mean ± SD</td><td>-1.86 ± 2.183</td><td>-1.79 ± 2.270</td><td>-2.04 ± 2.218</td><td>-2.32 ± 2.170</td><td>-2.66 ± 2.369</td><td>-2.64 ± 2.453</td><td>-2.79 ± 2.430</td><td>-2.49 ± 2.330</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>-10.0, 1.1</td><td>-8.4, 2.7</td><td>-7.9, 1.1</td><td>-7.4, 2.6</td><td>-10.0, 0.9</td><td>-10.0, 2.3</td><td>-9.6, 1.3</td><td>-10.0, 2.6</td></tr>
<tr><td colspan="9">ANCOVA Model</td></tr>
<tr><td>LS Mean (SE)</td><td>-1.79 (0.216)</td><td>-1.84 (0.317)</td><td>-2.01 (0.302)</td><td>-2.32 (0.299)</td><td>-2.73 (0.314)</td><td>-2.67 (0.299)</td><td>-2.80 (0.296)</td><td>-2.51 (0.135)</td></tr>
<tr><td>LS Mean Δ</td><td>--</td><td>-0.05</td><td>-0.22</td><td>-0.53</td><td>-0.94</td><td>-0.88</td><td>-1.01</td><td>-0.72</td></tr>
<tr><td>(95% CI)</td><td>--</td><td>(-0.81, 0.70)</td><td>(-0.95, 0.51)</td><td>(-1.25, 0.20)</td><td>(-1.69, -0.19)</td><td>(-1.61, -0.16)</td><td>(-1.74, -0.29)</td><td>(-1.22, -0.22)</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td>--</td><td>0.8916</td><td>0.5569</td><td>0.1544</td><td>0.0137</td><td>0.0171</td><td>0.0060</td><td>0.0051</td></tr>
<tr><td>LS Mean Δ</td><td>--</td><td>--</td><td>-0.17</td><td>-0.47</td><td>-0.89</td><td>-0.83</td><td>-0.96</td><td>-0.67</td></tr>
<tr><td>(95% CI)</td><td>--</td><td>--</td><td>(-1.03, 0.69)</td><td>(-1.33, 0.38)</td><td>(-1.77, -0.02)</td><td>(-1.69, 0.02)</td><td>(-1.81, -0.11)</td><td>(-1.34, 0.01)</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td>--</td><td>--</td><td>0.7051</td><td>0.2772</td><td>0.0458</td><td>0.0569</td><td>0.0271</td><td>0.0540</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="3">(3상) 유효성 및 안전성 확인</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-J303
당뇨병성 말초 신경병증성 통증이 있는 환자들에서 DS-5565를 14주간 투여한 후, 52주의 공개라벨 연장 기간을</td><td>제 3 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

치료기간 14주 공개연장</td><td>
* 시험대상자: 최소 6개월 전에 당뇨병성 말초 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)
* 투여군 및 시험대상자 수
<table>
<tr><th></th><th>위약</th><th>15mg, QD</th><th>10mg, BID</th><th>15mg, BID</th></tr>
<tr><td>이중눈가림</td><td>334명</td><td>166명</td><td>168명</td><td>166명</td></tr>
</table>
* 1차 유효성 평가변수 : 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량
- 미로가발린 15mg BID에서 통계적 유의성 입증

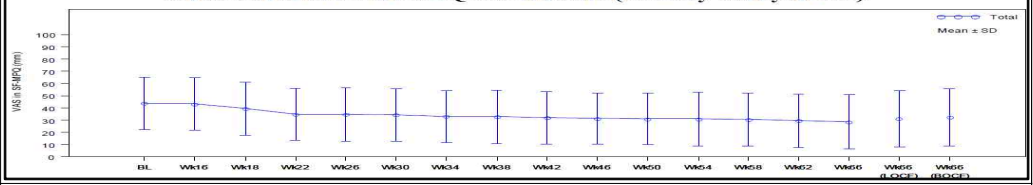
* 장기연장 : 214명 (5mg BID; 4명, 10mg BID 35명, 15mg BID 175명)
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>가진, 아시아인 대상

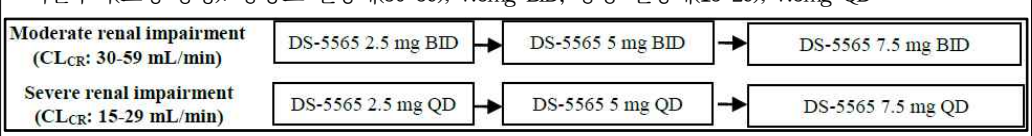
일본-아시아 DPNP P3 임상시험
(일본, 한국, 대만, 말레이시아)</td><td>52주</td><td>
Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set)
<table>
<tr><th>Time point</th><th>Statistic</th><th>Placebo
N = 330</th><th>DS-5565
15 mg QD
N = 164</th><th>DS-5565
10 mg BID
N = 165</th><th>DS-5565
15 mg BID
N = 165</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>mean</td><td>5.59</td><td>5.59</td><td>5.57</td><td>5.55</td></tr>
<tr><td></td><td>SD</td><td>1.012</td><td>0.929</td><td>0.899</td><td>0.967</td></tr>
<tr><td>Week 14 change from baseline (imputed)[a]</td><td>LS mean (MI estimate)</td><td>−1.31</td><td>−1.34</td><td>−1.47</td><td>−1.81</td></tr>
<tr><td></td><td>Difference of LS mean (vs placebo)</td><td></td><td>−0.03</td><td>−0.15</td><td>−0.50</td></tr>
<tr><td></td><td>95% CI</td><td></td><td>[−0.35, 0.30]</td><td>[−0.48, 0.17]</td><td>[−0.82, −0.17]</td></tr>
<tr><td></td><td>P value[b]</td><td></td><td>0.8773</td><td>0.3494</td><td>0.0027</td></tr>
</table>
Figure 8.1: Time Course of Mean (± Standard Deviation) Visual Analog Scale in Short-Form McGill Pain Questionnaire (Efficacy Analysis Set)


</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-J304
대상포진 후 신경통이 있는 환자들에서 14주간 DS-5565를 투여한 후 52주간 공개연장 기간을 가진, 아시아인 대상

일본-아시아 PHN P3 임상시험
(일본, 한국, 대만, 태국, 말레이시아, 싱가포르)</td><td>제 3 상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험

치료기간 14주
공개연장 52주</td><td>
* 시험대상자: 최소 3개월 전에 대상포진 후 신경병증을 진단받은 20세 이상의 환자(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)
* 투여군 및 시험대상자 수
<table>
<tr><td></td><td>위약</td><td>15mg, QD</td><td>10mg, BID</td><td>15mg, BID</td></tr>
<tr><td>이중눈가림</td><td>304명</td><td>153명</td><td>153명</td><td>155명</td></tr>
</table>
* 1차 유효성 평가변수 : 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량
- 미로가발린의 모든 투여군에서 통계적 유의성 입증
Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 versus Placebo (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (mITT Analysis Set)
<table>
<tr><th>Time point</th><th>Statistic</th><th>Placebo
N = 303</th><th>DS-5565
15 mg QD
N = 152</th><th>DS-5565
10 mg BID
N = 153</th><th>DS-5565
15 mg BID
N = 155</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>mean</td><td>5.75</td><td>5.69</td><td>5.70</td><td>5.65</td></tr>
<tr><td></td><td>SD</td><td>1.130</td><td>1.044</td><td>1.015</td><td>1.025</td></tr>
<tr><td>Week 14 change from baseline (imputed)[a]</td><td>LS mean (MI estimate)</td><td>-1.20</td><td>-1.61</td><td>-1.68</td><td>-1.97</td></tr>
<tr><td></td><td>Difference of LS mean (vs placebo)</td><td></td><td>-0.41</td><td>-0.47</td><td>-0.77</td></tr>
<tr><td></td><td>95% CI</td><td></td><td>[-0.74, -0.07]</td><td>[-0.81, -0.14]</td><td>[-1.10, -0.44]</td></tr>
<tr><td></td><td>P value[b]</td><td></td><td>0.0170</td><td>0.0058</td><td>< 0.0001</td></tr>
</table>
* 장기연장 : 239명 (5mg BID; 10명, 10mg BID 42명, 15mg BID 185명)
Figure 8.1: Time Course of Mean (± Standard Deviation) Visual Analog Scale in Short-Form McGill Pain Questionnaire (Efficacy Analysis Set)


</td></tr>
<tr><td>DS5565-A-J313
신장애가 있는 당뇨병성 말초 신경병증 또는 신장애가 있는 대상포진 후 신경통과 관</td><td>제 3 상, 다기관, 공개라벨

치료기간 14주</td><td>
* 시험대상자 : 신장애가 있는 DPNP 또는 PHN 환자 (중등도 30명, 중증 5명)(스크리닝 시점에서 VAS 40mm 이상)
* 약물투여(고정 용량): 중등도 신장애(30~59); 7.5mg BID, 중증 신장애(15~29); 7.5mg QD


* 유효성 평가변수 : 14 주째 ADPS(평균 일일통증점수) 변화량
- 베이스라인 대비 14주차의 ADPS 변화량은 2점 근방으로 J303 및 J304에서의 결과와 유사한
</td></tr>
</table>

시험목적	디자인	결과
련된 통증이 있는 환자들에 게 DS-5565를 투여한 일본인 대상으로 미로가발린의 안전성 및 유효성 확인 일 본 DPNP/PHN 신장애 안전성 임상시		**정도**의 개선 효과를 보임

Table 8.1: Change from Baseline in ADPS at Week 14 (MI using PMM with Shifting Parameters of [AE, LOE, AOR] = [1.0, 1.0, 0.5] and MMRM Analysis) (Efficacy Analysis Set)

Time point	Statistic	Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30	Severe RI (15-29 mL/min) N = 5	Total N = 35
Baseline	mean	5.65	5.97	5.70
	SD	1.049	1.275	1.069
Week 14 change from baseline (imputed[a])	LS mean (MI estimate)	-1.79	-2.07	-1.93
	95% CI	[-2.45, -1.14]	[-3.77, -0.36]	[-2.84, -1.01]

- **30% 반응자 비율은 대략 40%로 J303 및 J304에서의 결과와 유사한 정도**의 개선 효과를 보임

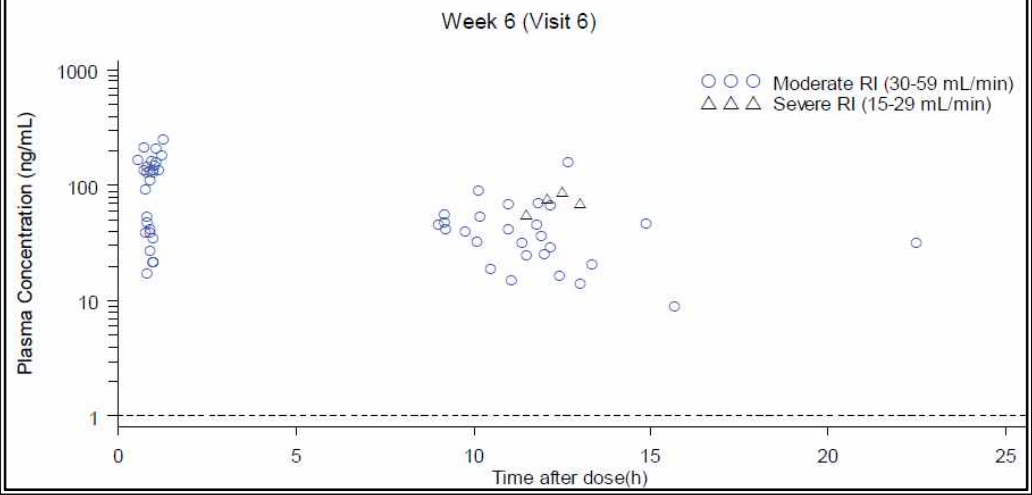
Table 8.2: ADPS Responder Rate (Efficacy Analysis Set)

	Moderate RI (30-59 mL/min) N = 30	Severe RI (15-29 mL/min) N = 5	Total N = 35
≥ 30% reduction at Week 14 from baseline, n (%)	13 (43.3)	2 (40.0)	15 (42.9)
[95% CI]	[27.4, 60.8]	[11.8, 76.9]	[28.0, 59.1]
≥ 50% reduction at Week 14 from baseline, n (%)	8 (26.7)	2 (40.0)	10 (28.6)
[95% CI]	[14.2, 44.4]	[11.8, 76.9]	[16.3, 45.1]

* **약동학 결과**

- **예수가 충분하지는 않으나, 중등도 환자와 중증 환자에서의 PK는 유사한 것으로 사료됨**

Figure 14.4-3 Plasma A200-0700 Concentration-Time Profile (Semi-Logarithmic Scale) (Pharmacokinetic Analysis Set)



6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2건의 핵심임상시험(J303, J304) 실시

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- DS5565-A-J313: 신장애가 있는 DPNP 또는 PHN 환자 대상 임상시험 실시

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 안전성 결과 통합 분석 실시

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 말초 신경병증성 통증의 유효성을 입증하기 위해 2건의 위약 대조 확증 3상 시험을 실시하였으며, DPNP(J303) 시험에서는 미로가발린 15mg BID에서 통계적 유의성 입증하였고, PHN(J304) 시험에서는 미로가발린 모든 투여군에서 통계적 유의성 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약 대비 높게 보고된 이상반응으로는 졸음, 어지러움, 말초부종, 체중 증가가 있었음
- 어지러움/졸음/체중증가/부종/시각장애/간기능 장애에서 위약 대비 발생률이 높은 것으로 관찰되었으나, 어지러움/졸음은 시간이 경과함에 따라 저하되었고 2주간의 점진적 용량 증가로 위험성이 감소됨을 확인하였고, 시각장애/간기능 장애는 대부분 경증으로 투약 후 회복됨을 확인함
- 임상실험실 검사/활력징후/신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항이 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 2건의 2상과 2건의 3상 임상시험에서 유효성을 입증하였으며, 신장애 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 신장애 환자에서의 안전성을 확인할 수 있었음. 프레가발린과 비교 시, 안전성 우려가 크지 않다는 점을 감안할 때, 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

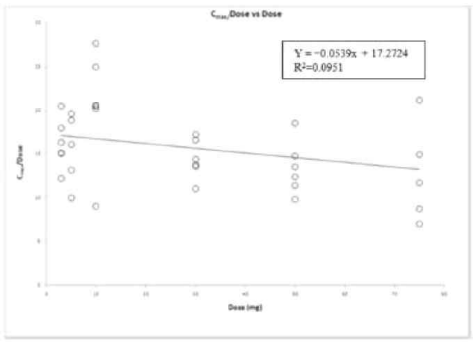
- 해당 없음

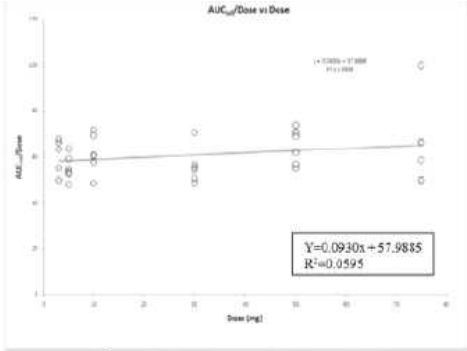
6.6.1 가교시험

- 핵심 임상시험 [DPNP(J303)], [PHN(J304)]에 한국인이 참여함.

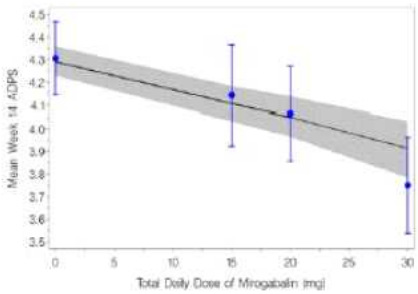
6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely
Pharmacokinetic	*Linear*	Non-linear
	• Cmax 및 AUCinf의 용량-표준화 수치(Dose-normalized values)는 회귀 분석 p 값을 바탕으로 할 때 용량 수준에 따라 유의하게 다르지 않았다 ($P > 0.05$). 따라서 3 mg ~ 75 mg 단회 투여 시 노출은 용량에 비례해 증가함	

<table>
<tr><td></td><td>Less</td><td>More likely</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">
<table>
<tr><td>Cmax</td><td>AUCinf</td></tr>
<tr><td> 

R² represents coefficient of determination</td><td> 

R² represents coefficient of determination</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Pharmacodynamic</td><td>Flat</td><td>Steep</td></tr>
<tr><td colspan="2">
• 유효성 및 안전성에 대한 약력학(PD) 곡선은 가파르지 않음

그림 5-3 제 3상 임상시험에서 95% 예측 구간으로 모의 실험한 14주차의 평균 ADPS 대 일일 총 미로가발린 용량, 및 관찰된 평균 14주차 ADPS에 대해 음영 부분으로 표시(95% 신뢰 구간)


검정색 선; 시뮬레이션 결과의 중간값
음영 영역; 시뮬레이션 결과의 2.5% - 97.5%
파란색 점 및 파란색 선; J303 임상시험과 J304 임상시험에서 관찰된 결과의 평균 및 95% CIs
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Therapeutic range</td><td>Wide</td><td>Narrow</td></tr>
<tr><td colspan="2">
• 3~75 mg 용량에서 단회 투여 임상시험 및 5~15 mg BID 용량에서 2주간 반복 투여 임상시험 결과 대체적으로 내약성이 양호하였음
• 10~15 mg BID 용량에서 14주간 반복투여 시 유효성을 확인하였음(2상 및 3상 임상시험)
• 미로가발린의 치료 범위는 좁지 않은 것으로 사료됨
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Metabolism</td><td>Minimal Multiple pathways</td><td>Extensive Single pathway
Genetic polymorphism</td></tr>
<tr><td colspan="2">
• 미로가발린은 주로 대사되지 않은 상태로 소변으로 배설되며 이것이 건강한 시험대상자에서 투여량의 >75%를 차지한다.
• 주요 대사 경로는 글루크론산화(glucuronidation)이다. 미로가발린의 글루크론산화를 포함하여 2 개의 대사 경로가 추정되었다: 아실글루크론산화(acyl glucuronidation) 대사 경로 및 N-글루크론산화(N-glucuronidation) 대사 경로.
• 미로가발린의 약물동력학 결과는 대사에 의한 영향이 적은 편이다.
</td></tr>
</table>

	Less	More likely
Bioavailability	*High*	Low
	• 생체이용률은 높다고 판단한다. 건강한 시험대상자에 대한 물질 균형 시험(U110 임상시험)에서, 미로가발린의 방사선표지 용량의 96.9%가 소변에서 회수되었다. 또한 투여한 미로가발린의 75% 이상이 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수되어 절대적 생체이용률이 75% 이상일 것으로 판단하였다.	
Protein binding	*Low*	High
	• 단백질 결합 비율은 낮다. 미로가발린의 혈장 단백질 결합 비율은 23.4% ~ 25.5%이며, 농도와 상관 없이 수치가 일정하였다 (0.1, 1, 및 10 μg/mL).	
Drug interaction	*Little*	High
	• 미로가발린은 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 및 MATE2-K 기질이므로, 미로가발린의 약동학은 프로베네시드(probenecid) (OAT1, OAT3, 및 UGT 저해제) 및 시메티딘(cimetidine) (OCT2, MATE1, 및 MATE2-K 저해제)의 영향을 받는다. • 그 외 약물과의 상호작용은 낮은 편이다.	
Mode of action	Non-systemic	*Systemic*
	• 전신적 작용 기전	
Inappropriate use	*Little potential*	High
	• 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음	
Multiple co-mediciation	Little	*High*
	• 다른 진통제와 병용 가능하며, 주로 복용할 연령대를 고려할 때, 다른 약물과의 병용 가능성은 높음	

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인이 참여한 3상 임상시험(당뇨병성 말초 신경병증성 통증(J303))

- 인구통계학적 특성에서 전체시험대상자와 비교할 때, 한국인에서는 고령자가 더 적은 비율로 참여했고 여성과 경증의 신장애 환자가 좀 더 많이 참여함. 한국인 시험대상자에서 10mg BID의 경우 6점 이상의 통증 점수인 환자의 비율이 다소 높음. (하위분석 결과에서 고령자, 여성의 경우 이상사례 보고율이 높았고, 경증의 신장애 환자와 6점 이상의 통증 환자에서 좀 더 우수한 유효성 결과를 보임)
- 일차 평가변수 (14주차 ADPS 및 베이스라인 대비 변화량) 전체시험대상자 결과와 비교할 때, 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 통증점수 6점 이상의 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있음, 이차 평가변수에서도 대부분 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰됨
- 보고된 이상반응 비율을 비교할 때, 한국인의 15mg BID에서 다소 낮은 이상사례가 보고되었으며, 이는 다른 투여군과는 달리 "졸음"에서 이상사례가 보고되지 않아 차이가 나는 것으로 보여지는 것이며, "졸음"을 제외하고 나머지 이상사례에서는 유사한 경향을 보임. 한국인 시험대상자에서는 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 TEAE과 중대한 ADR의 경우에는 크게 차이나지 않음

- 한국인이 참여한 3상 임상시험(대상 포진 후 신경병증성 통증(J304))

- 인구통계학적 특성에서 전체시험대상자와 비교할 때, 한국인에서는 고령자가 더 적은 비율로 참여했고 남성과 경증의 신장애 환자가 좀 더 많이 참여함. 한국인 시험대상자에서 15mg BID의 경우 6점 이상의 통증 점수인

환자의 비율이 다소 적음. (하위분석 결과에서 고령자, 여성의 경우 이상사례 보고율이 높았고, 경증의 신장애 환자와 6점 이상의 통증 환자에서 좀 더 우수한 유효성 결과를 보임)

- 일차 평가변수 (14주차 ADPS 및 베이스라인 대비 변화량) 전체시험대상자 결과와 비교할 때, 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 경증의 신장애 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있음. 이차 평가변수에서도 대부분 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰됨
- 보고된 이상반응 비율을 비교할 때, 전반적으로 한국인에서 이상반응이 낮게 보고되었으며, 특히 한국인의 15mg BID에서 낮은 이상사례가 보고되었음. 이는 전체시험대상자와 비교할 때 "졸음"에서 이상사례가 낮게 보고되어 차이가 나는 것으로 보여지는 것이며, "졸음"을 제외하고 나머지 이상사례에서는 유사한 경향을 보임. 한국인 시험대상자에서는 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 TEAE는 크게 차이나지 않으며, 투여중단으로 이어진 TEAE는 한국인에서 낮게 보고됨

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험 2건(J303, J304)에 참여한 한국인의 유효성과 안전성 결과를 전체시험대상자와 비교하였을 때, J303 시험에서는 한국인의 10mg BID에서 다소 좋은 효과가 관찰되었으나, 이는 통증점수 6점 이상의 환자가 많이 참여한 점을 고려할 수 있으며, 15mg BID에서 이상반응 보고율이 낮았으나, 이는 "졸음"을 제외하고는 유사한 경향을 확인할 수 있었음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 2건의 3상 임상시험 자료(J303, J304)에서 신청된 적응증(당뇨병성 및 대상포진 후 신경병증성 통증)에 대한 효과를 입증하였으며, 한국인에서의 안전성 및 유효성을 확인할 수 있는 가교자료를 제출함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가(2019.1.8.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리리카캡슐(프레가발린)/뉴론틴정(가바펜틴)과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이이찌산쿄(주)	허가일	2020.01.23.
제품명	탈리제정 2.5mg/5mg/10mg/15mg	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver. 3.1, 2020.01.08.
주성분 및 함량	1정 중 미로가발린베실산염 4.39mg/8.78mg/17.56mg/26.34mg		
효능·효과	말초 신경병증성 통증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 어지러움 - 졸음 - 의식소실 - 간 아미노전이효소 상승 및 약인성 간손상 - 체중증가	-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등) -능동적 감시방법(시판 후 조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 금단증후군 - 시각 질환 - 당불내증 - 자살행동 및 자살충동 - 급사 - 심부전 및 폐부종 - 약물 남용 및 의존	-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등) -능동적 감시방법(시판 후 조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
신 기능장애를 가진 환자에서의 안전성	-일반적인 의약품 감시 활동 (자발보고, 문헌검색 등) -능동적 감시방법(시판 후 조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)