

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2022.06.13.	접수번호	20220096519 20220096691 20220096693 20220096696
신청구분	신약-변경허가		
신청인 (회사명)	한국다이어찌산교(주)		
제품명	탈리제정2.5밀리그램(미로가발린베실산염) 탈리제정5밀리그램(미로가발린베실산염) 탈리제정10밀리그램(미로가발린베실산염) 탈리제정15밀리그램(미로가발린베실산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	○ 미로가발린베실산염(수256-4-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	탈리제정2.5밀리그램: 1정(105.0밀리그램) 중 미로가발린베실산염 4.39밀리그램 탈리제정5밀리그램:1정(208.0밀리그램) 중 미로가발린베실산염 8.78밀리그램 탈리제정10밀리그램:1정(311.0밀리그램) 중 미로가발린베실산염 17.56밀리그램 탈리제정15밀리그램:1정(311.0밀리그램) 중 미로가발린베실산염 26.34밀리그램		
신청 사항	효능효과	신경병증성 통증의 치료	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
최종 허가 사항	허가일자	2022.07.04	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	해당사항 없음	
	허가조건	해당사항 없음	

국외 허가현황	일본 TARLIGE Tablets 2.5mg/5mg/10mg/15mg (DAIICHI SANKYO CO., LTD., 2019.01.08. 허가)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김이레 심사원, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서	순환신경계약품과	심사담당자	우나리 주무관, 도원임 연구관, 김호정 과장

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

신경병증성 통증의 치료

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

3. 이상반응

1) 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]는 이 약으로 수행한 3건의 말초 신경병증성통증 환자 대상 임상시험(2상 1건, 3상 2건) 및 중추 신경병증성 통증 환자 대상 1건의 3상 임상시험 및 시판 후 보고된 약물이상반응을 기재하였다.

[표 2] 약물이상반응

기관계 (System Organ Class)	5% 이상*	5% 미만*	빈도 불명**
정신신경계	졸음, 어지러움	체위성 어지러움, 불면증, 의식소실, 두통, 진전, 감각저하	기억 이상, 기억상실증, 조음 장애, 환각, 섬망
눈		시야흐림	
혈액계		호산구 증가	
순환기계		기립성 저혈압, 고혈압	
소화기계		변비, 복부팽만, 입안건조, 위염, 구토, 식욕 증가, 식욕 부진, 상복부 통증, 위식도 역류성 질환	설사, 복부 불편감
간		간 효소 증가	
비뇨생식기계			요실금, 빈뇨, 배뇨곤란, 소변정체
피부		발진	두드러기, 홍반, 소양증
기타	부종	체중증가, 보행이상, 느낌이상, 현기증, 목마름, 안면부종, 넘어짐, 당뇨병(당화혈색소(HbA1c) 증가, 혈당 증가), 병감(권태), 혈중 CK 증가, 눈꺼풀부종, 근육 쇠약, 금단 증후군	무력증

*이 약 투여군에서 0.2% 이상 보고되었으며, 위약군보다 빈도가 높거나 같게 나타난 약물이상반응

**시판 후 보고된 이상반응

2) 기타 주의사항

(1) 한국, 일본, 타이완 등을 포함한 아시아에서 실시된 다국가, 위약 대조 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 시험대상자 1,378명 중 5명(0.36%, 자살행동: 1명, 자살충동: 4명)과 위약을 투여 받은 시험대상자 869명 중 4명(0.46%, 자살충동)에서 자살 관련 이상사례가 보고되었다.

(2) 일본을 포함한 아시아에서 실시한 다국가, 위약 대조 임상시험에서 사망 사례는, 이 약을 투여받은 시험대상자 1,378명 중 3명(0.22%), 위약을 투여 받은 시험대상자 869명에서는 없었다.

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 식욕 부진 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 통증을 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 환자, 대상 포진 후 신경통 환자 및 중추 신경병증성 통증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되지 않았다.

5. 상호작용

1) 이 약은 주로 신장에서의 사구체 여과 및 세뇨관 분비에 의해 배설된다. 이 약의 분비와 관련된 수송체는 유기 음이온 수송체(organic anion transporter) (OAT) 1, OAT3, 유기 양이온 수송체 (OCT) 2, 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 수유의 지속 또는 중단은 예상되는 치료효과와 모유 수유 이점을 고려하여 결정되어야 한다.

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 대상으로 한 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) 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 $\alpha_2\delta$ 서브유닛($\alpha_2\delta$ subunit)과의 결합을 통해 칼슘 전류를 감소시켜 진통 효과를 나타낸다. 미로가발린의 진통 효과는 하행성 통증 억제 시스템에서 노르아드레날린 경로의 활성화에도 관여할 수 있음을 시사한다.

(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.
- 미로가발린은 척수 손상 모델 랫드에서 기계적 자극에 대한 통증 역치를 증가시켰다.

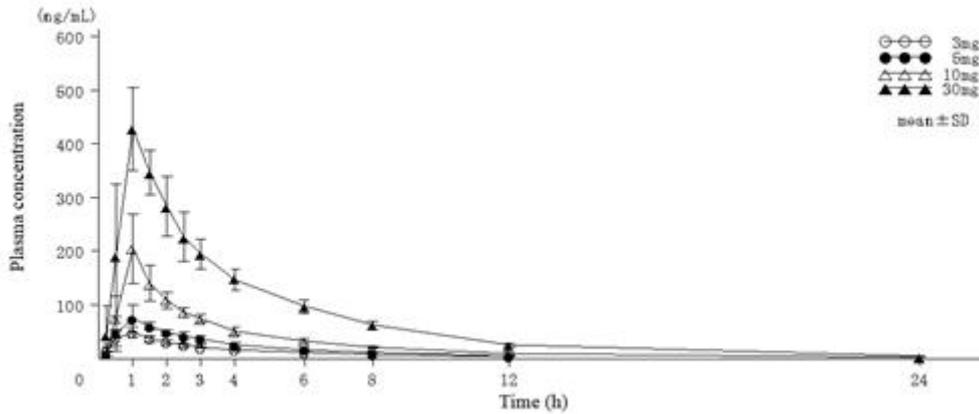
2) 약동학적 정보

(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($t_{1/2}$)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

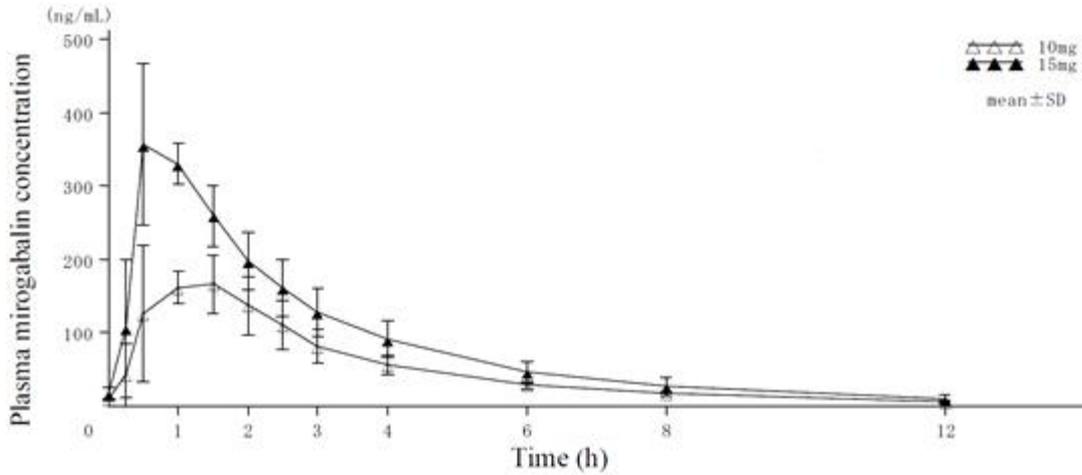
평균 ± 표준편차

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 AUCtau는 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 혈장 단백질 결합비는, 혈장 농도 0.1 ~ 10 μg/mL에서 23.4 ~ 25.5%이었다.

(4) 대사

건강한 성인 남성에게(6명) 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 포함체(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 성인에게(6명) ¹⁴C-미로가발린 30mg(150 μCi)을 단회 경구투여 후, 투여된 방사능의 투여 168시간 후까지의 누적 배설률은 98% 이상이었으며, 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(t_{1/2})는 3.58~4.55시간이었다. 투여 14일째의 AUC_{0-12hr}은 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 5mg 을 단회 경구 투여 시, 크레아티닌 클리어런스(CLcr)의 감소와 연관되어 AUClast 가 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 C_{max}는 건강한 성인의 경우와 비교하여 각각 1.0배 및 0.8배였고, AUC_{inf}는 각각 0.9배 및 1.1배였다.

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) 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 임의가 아닌 결측 (MNAR, missing not at random) 메커니즘을 가정한 모델에 근거하여 다중 대체법(multiple imputation method)을 통해 대체되었다. 대체 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 결함되었다.

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.

이상반응의 빈도는 20mg/일군에서 18.8%(165명 중 31명), 30mg/일군에서 36.4%(165명 중

60명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 20mg/일군에서 졸음 9.7%(165명 중 16명), 어지러움 7.9%(165명 중 13명), 말초 부종 1.8%(165명 중 3명), 체중 증가 1.8%(165명 중 3명)이었고, 30mg/일군에서 졸음 14.5%(165명 중 24명), 어지러움 9.1%(165명 중 15명), 말초 부종 5.5%(165명 중 9명), 체중 증가 5.5%(165명 중 9명)이었다.

대상포진 후 신경통(PHN) 환자 763명을 대상으로 14주간(용량 적정기간 1~2주 및 고정용량 투여기간 12~13주) 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]	<0.000 1
	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 임의가 아닌 결측(MNAR, missing not at random) 메커니즘을 가정한 모델에 근거하여 다중 대체법(multiple imputation method)을 통해 대체되었다. 대체 후 데이터셋은 투여군, 주, 투여군과 주의 상호작용을 고정효과로, 주를 반복효과로, 그리고 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 선형 혼합효과 모델(linear mixed-effect model)로 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.

이상반응의 빈도는 20mg/일군에서 35.3%(153명 중 54명), 30mg/일군에서 44.5%(155명 중 69명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 20mg/일군에서 졸음 17.0%(153명 중 26명), 어지러움 8.5%(153명 중 13명), 체중 증가 4.6%(153명 중 7명)이었고, 30mg/일군에서 졸음 22.6%(155명 중 35명), 어지러움 14.2%(155명 중 22명), 부종 7.1%(155명 중 11명)이었다.

중추 신경병증성 통증 (척수 손상 후 중추 신경병증성 통증) 환자 299명(일본인 환자 242명)을 대상으로 일본 및 다른 아시아 국가들에서 실시된 이중 눈가림 대조 시험에서, 각 환자는

14주 동안 미로가발린 (스크리닝 시 CLcr \geq 60 mL/min인 환자에 대해 1주간 10 mg/일, 1주간 20 mg/일, 그 후에는 안전성에 따라 12주간 30 mg/일 또는 20 mg/일; 스크리닝 시 30 mL/min \leq CLcr < 60 mL/min인 환자에 대해 1주간 5 mg/일, 1주간 10 mg/일, 그 후에는 안전성에 따라 12주간 15 mg/일 또는 10 mg/일: 총 14주간 치료) 또는 위약을 투여받았다.

미로가발린 투여군은 14주째 통증 점수에서 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

투여군	평가 시점	평가한 대상자 수	통증 점수 ^{a),b)}	14주째 베이스라인 대비 변화량 ^{c),d)}	위약과의 차이 [95% 신뢰구간] ^{c)}	P 값
위약	베이스라인	149	6.09 \pm 1.270	-0.52 \pm 0.132	-	-
	14주	135	5.50 \pm 1.932			
미로가발린	베이스라인	150	6.04 \pm 1.309	-1.23 \pm 0.132	-0.71 [-1.08, -0.34]	0.0001
	14주	132	4.70 \pm 1.863			

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

b) 평균값 \pm 표준편차

c) 결측치는 임의가 아닌 결측(MNAR, missing not at random) 메커니즘을 가정한 모델에 근거하여 다중 대체법(multiple imputation method)을 통해 대체되었다. 대체 후 데이터셋은 투여군을 고정효과로, 베이스라인에서의 주간 평균 통증점수를 공변량으로 하는 공분산분석으로 분석하였고, 결과는 Rubin 규칙(Rubin' s rule)에 따라 결합되었다.

d) 최소제곱평균치 \pm 표준오차

미로가발린 투여군에서 이상반응의 빈도는 41.1% (151명 중 62명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음 25.8% (151명 중 39명), 어지러움 6.6% (151명 중 10명), 체중증가 4.6% (151명 중 7명)이었다.

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 \pm 20.41	237	43.5 \pm 21.38
12주	200	35.7 \pm 20.30	219	34.7 \pm 21.80
24주	186	34.4 \pm 20.89	203	32.7 \pm 21.81
52주	169	31.1 \pm 20.70	184	28.6 \pm 22.16

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

이상반응의 빈도는 당뇨병성 말초 신경병증 환자에서 27.6%(214명 중 59명), 대상포진 후 신경통 환자에서 39.7%(237명 중 94명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 당뇨병성 말초 신경병증 환자에서 졸음 7.9%(214명 중 17명), 어지러움 6.1%(214명 중 13명), 말초 부종 4.7%(214명 중 10명)이었고, 대상포진 후 신경통 환자에서 졸음 13.5%(237명 중 32명), 어지러움 10.1%(237명 중 24명), 체중 증가 7.2%(237명 중 17명)이었다.

중추 신경병증성 통증 (척수 손상 후 중추 신경병증성 통증, 뇌졸중후 중추성 통증 또는 파킨슨병의 중추 신경병증성 통증) 환자 210명을 (일본인 환자 200명) 대상으로 52주간 (용량 적정기간 4주, 용량조절 기간 47주 및 용량점감 기간 1주) 일본 및 다른 아시아 국가들에서 수행한 공개라벨, 장기간 임상시험에서, 평균 통증 강도는 아래 표에 제시되어 있다.

평가 시점	평가한 대상자 수	통증 강도 (mm) ^{a)}
투여 전	210	61.4 ± 20.42
12 주	182	49.3 ± 24.16
24 주	170	46.3 ± 25.30
48 주	167	45.2 ± 25.74
52 주	170	49.7 ± 25.79

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

이상반응의 빈도는 40.0% (210명 중 84명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 졸음 15.2% (210명 중 32명), 말초부종 9.0% (210명 중 19명), 어지러움 7.1% (210명 중 15명)이었다.

(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)	평가지점	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

이상반응의 빈도는 중등도 신장장애 환자에서 30.0%(30명 중 9명), 중증 신장장애 환자에서 0%(5명 중 0명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 중등도 신장장애 환자에서 졸음 13.3%(30명 중 4명), 어지러움 6.7%(30명 중 2명)이었다.

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 AUC_{0-24h} 값은 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 모체기능을 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 평균 AUC_{0-24h} 값은 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 13.5배의 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 AUC_{0-24h} 값은 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.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 미로가발린베실산염(Mirogabalin Besilate)
- 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)

- 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)

- 2021.12.24. 의약품의 사전검토 신청(접수번호 20210294758 외 3건)

1.8 검토이력

구 분	품목변경 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.06.13.		2021.12.24.		
보완요청 일자			2022.02.23.		
보완접수 일자			2022.04.20.		
최종처리 일자			2022.04.29.		

[붙임 1] 안전성 · 유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성 · 유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- ‘탈리제정2.5mg/5mg/10mg/15mg(미로가발린베실산염)’의 기 효능효과 ‘말초 신경병증성 통증의 치료’를 중추 신경병증성 통증을 포함한 ‘신경병증성 통증의 치료’로 변경 허가 신청함
- 최초 허가 시 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경병증 환자 대상 3상 임상시험을 근거로 ‘말초 신경병증성 통증의 치료’로 허가되었으며, 일본, 한국, 대만을 포함한 아시아에서 수행된 중추신경병증성 통증 환자 대상 3상 임상시험 (DS5565-A-J314)을 근거로 적응증 확대 신청함
- 국내외 관련 가이드라인 참고하여, 대표적인 말초 및 중추 신경병증성 통증에서 수행한 3건의 3상 임상시험 결과를 근거로 적응증을 전체 신경병증성 통증의 치료로 확대함. 사용상 주의사항 일반적 주의항에 유효성이 평가된 신경병증성 통증의 종류를 명시함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전: 미로가발린은 신경계에서 전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 기능에 보조적인 역할을 담당하는 $\alpha_2\delta$ 서브유닛과의 결합을 통해 칼슘 전류를 감소시켜 진통 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 일본 다이이찌산쿄에서 개발된 신약인 미로가발린은 대표적인 말초 신경병증성 통증 질환인 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진 후 신경병증 환자에 대한 임상시험에서 효과적이고 안전한 것으로 확인되어 말초 신경병증성 통증의 적응증으로 일본에서 2019년 1월 최초 승인되었으며, 국내에서는 동일한 적응증으로 2020년 1월 수입 품목 허가됨. 일본-아시아 중추 신경병증성 통증 환자 대상 3상 시험에서 유효성과 안전성을 확인하여 광범위한 신경병증성 통증의 치료의 적응증에 대한 승인 근거를 확립함
- 일본 TARLIGE[®] Tablets 2.5mg/5mg/10mg/15mg (DAIICHI SANKYO CO., LTD., 2019.01.08. 허가), 동건과 같은 ‘신경병증성 통증의 치료’로의 효능효과 변경은 2022.03.28. 승인됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 신경병증성 통증의 치료
- 적응증 개요 : 신경병통증은 국제통증학회(International Association for the Study of Pain [IASP])에 따르면 "체성감각 계의 병변이나 질병에 의해 야기된 통증"이라고 정의되며, 말초신경에서 대뇌까지의 통각경로(nociceptive pathway)에 병변 또는 질병이 있을 때 나타난다. 병리학적 기전에는 체성감각 신경계의 민감도 이상 및 통증억제 하행경로의 기능적 손상이 포함되며, 이는 당뇨병, 바이러스 감염, 척수손상을 비롯한 다양

한 질병에 의해 발생한다. 전형적인 증상은 자발통증, 통각과민, 이질통이며, 이러한 증상의 중증도와 지속기간은 원인질환에 따라 다르다. 신경병증성 통증은 신경계 병변의 해부학적 위치에 따라 말초 신경병통증(peripheral neuropathic pain [PNeP]) 또는 중추 신경병통증(central neuropathic pain [CNeP])으로 분류된다. PNeP는 당뇨병성 말초 신경병통증(DPNP), 대상포진 후 신경통(PHN)을 포함하는 반면, CNeP는 뇌졸중 후 중추 통증(CPSP), 척수손상 후 중추 신경병통증(CNePSCI), 파킨슨병의 중추 신경병통증(CNePPD)을 포함한다. 중추 신경병통증을 비롯하여 신경병증성 통증의 원인은 다양하고, 많은 경우에 원인 질환이 해소되더라도 통증이 사라지지 않아 치료가 어렵다. 신경병증성 통증의 중증도는 다른 유형의 만성 통증보다 높고, 통증 외에 수면장애, 활력저하, 우울증, 불안, 구강 건조 및 식욕부진과 같은 다양한 동반질환을 수반하며, 이는 활력저하 및 삶의 질(quality of life [QOL]) 손상으로 이어진다.

- 일반적인 치료법 : 신경병증성 통증의 치료로 신경차단이나 신경자극요법과 같은 비약물적 치료가 때때로 사용되지만, 현재 표준 치료법은 약물적 치료이다. 국제통증학회 가이드라인에서는 신경병증성 통증 치료를 위해 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants), 돌록세틴 등의 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 및 프레가발린, 가바펜틴과 등의 칼슘 채널 $\alpha 2 \delta$ 리간드를 1차 치료제로 규정하고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인 (승인일자: 2019.4.24.)
 - 중추 신경병성 통증 환자를 대상으로 52주 공개 연장 임상시험이 뒤따르는 미로가발린에 대한 아시아, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 임상시험 (AMERA 시험) (DS5565-A-J314)
- 사전검토
 - 효능효과 및 사용상의 주의사항 변경

2. 약리작용에 관한 자료

2.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험자료 제출됨

2.2. 효력시험

- 척수 손상 동물 모델에서 진통 효과를 평가한 효력시험자료 제출 (Effect of DS-5565 on mechanical allodynia in a rat model of spinal cord injury))

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
Von Frey Test	척수손상 모델 (microvascular clip으로 T6/7 부위 급성 압박)	SD 랫트 (수컷, 10 마리/군)	척수손상 28일 후 DS-5565 경구 투여	0, 2.5, 5, 10mg/kg (Vehicle: 주사용수)	척수손상으로 인해 감소된 뒷발바닥 50% withdrawal thresholds 가 약물 투여 0.2, 4, 6, 8시간 후 증가하여 DS-5565가 기계적인 자극 통증을 개선하는 효과 나타냄

2.3. 약리에 대한 심사자 의견

- 중추신경병증성 통증 모델에서의 약물의 효력을 뒷받침하는 효력시험결과가 적절히 제출됨

3. 임상시험성적에 관한 자료

- 3상 임상시험 1건 및 공개라벨 장기투여 임상시험 1건 제출

3.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 PMDA 효능효과 변경 허가 시 제출 자료임이 확인됨

3.2. 임상시험자료집 개요

- 3상 임상시험 1건 및 공개라벨 장기투여 임상시험 1건 제출, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DS5565-A-J314

3.3. 유효성 및 안전성

3.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 3상 임상시험 1건 및 공개라벨 장기투여 임상시험 1건 제출, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DS5565-A-J314

• 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요 법	평가항목	결과
중추 신경병증성 통증 환자를 대상으로 한 미로가발린의 아시아인, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 시험 후 52주 공개-라벨 연장 시험 (Double-blind study)								
3상	DS5565-A-J314	다국가, 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 평행군	20세 이상 외상 (전복, 낙상, 교통사고, 운동중 사고)로 인한 척수손상 환자로서 중등도 또는 중증 통증이 있는 환자 (SM-MPQ의 VAS≥40mm 이고 주간 ADPS≥4) : 목표 274명, mITT 총 299명 (시험군 150명, 위약	<ul style="list-style-type: none"> •크레아티닌청소율(CLcr) 60mL/min 이상 -1주차 1일 2회 5mg→2주차 1일 2회 10mg→3주차 1일 2회 15mg→이후-14주차 1일 2회 10mg 또는 15mg •크레아티닌청소율(CLcr) 30이상 60mL/min 미만 (1/2용량) -1주차 1일 2회 2.5mg→2주차 1일 2회 5mg→3주차 1일 2회 7.5mg→이후-14주차 1일 2회 5mg 또는 7.5mg 	14주 (2주 용량 적정, 12주 유지용량 기간)	-	<ul style="list-style-type: none"> <일차 유효성> 기저치로부터 14주 주간 ADPS 변화 <이차 유효성> ADPS 반응자 비율, SM-MPQ 변화, PGIC, ADSIS 변화, MOS sleep scale 변화, HADS 변화, NPSI 변화, EQ-5D-5L 변화, Spinal Cord Independence Measure 변화, allodynia 변화 <안전성> TEAEs, 실험실 검사, vital signs. 	<ul style="list-style-type: none"> -일차 유효성 기저치로부터 14주 주간 ADPS 변화는 미로가발린과 위약 간의 LS 평균 차이(95% CI)는 -0.71점(-1.08~-0.34)이었고 통계적으로 유의한 차이가 나타남(P=0.0001) -시험군에서 더 높은 발생률을 보인 TEAE의 대다수는 CNS, 체중 증가 및

			149명)				12-lead ECGs, 체중, edema 평가, C-SSRS, HADS	부종 관련 TEAE였으며 시험군에서 흔하게 보고됨, 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 치료 없이 해소 또는 개선됨
중추 신경병증성 통증 환자를 대상으로 한 미로가발린의 아시아인, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 14주 시험 후 52주 공개-라벨 연장 시험 (Open-label extension study)								
3상	DS5565-A-314	다국가, 다기관, 공개라벨, 비대조, 장기시험	-척수손상후 중추신경병증 통증(CNePS CI), 뇌졸중에 따른 중추신경병통증(CPSP), 파킨슨병에 따른 중추신경병통증(CNePPD) 포함 -CNePSCI는 이중맹검시험 완료한 환자 -20세 이상 중등도 또는 중증 통증이 있는 환자 (SM-MPQ의 VAS≥40mm) : 210명 등록	•크레아티닌청소율(CLcr) 60mL/min 이상 -2주차 1일 2회 5mg→4주차 1일 2회 10mg→5주차 1일 2회 15mg→이후 1일 2회 10mg 또는 15mg→감량은 감량전 1회 용량을 1일 1회로 투여 •크레아티닌청소율(CLcr) 30이상 60mL/min 미만 (1/2용량) -2주차 1일 2회 2.5mg→4주차 1일 2회 5mg→5주차 1일 2회 7.5mg→이후 1일 2회 5mg 또는 7.5mg→감량은 감량전 1회 용량을 1일 1회로 투여	52주 (4주 용량 적정, 47주 유지용량 기간, 1주 감량 기간)	-	<유효성> SM-MPQ <안전성> TEAEs, 실험실 검사, vital signs, 12-lead ECGs, 체중, edema 평가, C-SSRS, HADS	-VAS의 베이스라인부터 48주차까지 평균(SD) 변화는 -14.7(25.54) mm, VAS의 베이스라인부터 52주차까지 평균(SD) 변화는 -10.4(25.72) mm 나타남 -DB 단계보다 LT 단계에서 더 흔한 부종 관련 TEAE를 제외하고, 장기 투여가 TEAE의 발생률 또는 특성에 명백한 영향을 나타내지 않았음

3.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 일차 유효성인 ‘기저치로부터 14주 주간 ADPS 변화’ 에서 미로가발린과 위약 간의 LS 평균 차이(95% CI)는 -0.71점(-1.08~-0.34)이었고 주간 ADPS에서 미로가발린 치료군과 위약 치료군 간의 통계적으로 유의한 차이가 나타남(P=0.0001), 이차 유효성에서 통증 정도 및 증상, 환자의 전반적 인상, 수면장애 등에서 일관된 호전 경향을 나타냄.
- 안전성 분석군: 299명 (시험군 151명, 위약군 148명)에서 TEAE는 미로가발린 치료군 (78.1%)에서 위약 치료군(55.4%)보다 높게 발생함, 흔한 TEAE(각 치료군의 발생률 5% 이상)는 졸음증, 어지럼증, 비인두염, 체중 증가, 변비 및 말초부종이었음, 중증 TEAE는 미로가발린 치료군 4.0%(151명 중 6명), 위약 치료군 0.7%(148명 중 1명)에서 발생

3.4. 임상에 대한 심사자의견

- 척수손상 후 중추신경병증성 통증 환자 대상 3상 임상시험 (DS5565-A-J314) 결과, 미로가발린 투여군은 일차 유효성 14주 후 기저치 대비 주간 ADPS 변화에서 위약군 대비 통계적, 임상적으로 유의한 개선을 나타냈으며, 이차 유효성에서 통증 정도 및 증상, 환자의 전반적 인상, 수면장애 등에서 일관된 호전 경향을 나타냄. 안전성 결과는 기존 미로가발린의 안전성 프로파일과 유사하였음. 추가로 공개 라벨 장기 연장 시험 중간 분석 결과에서도 척수손상 외, 뇌졸중 및 파킨슨병 관련 중추신경병증성 통증 환자에서 각 하위군에서 VAS 점수의 감소가 52주까지 유지되는 경향이 확인됨

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	신경병증성 통증의 치료	좌동	-

4. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 TARLIGED Tablets 2.5mg/5mg/10mg/15mg (DAIICHI SANKYO CO., LTD., 2019.01.08. 허가), 동건과 같은 ‘신경병증성 통증의 치료’ 로의 효능효과 변경은 2022.03.28. 승인됨, FDA와 EMA 품목 허가 없음

5. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음