

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 9월 17일

담당자	연구관	과 장
김미애	이윤숙	서경원

① 신청자	한국산도스(주)
② 접수번호	20140135217(2014.8.1.), 20140135218(2014.8.1.), 20140135219(2014.8.1.)
③ 제품명	산도스프레가발린캡슐300밀리그램, 산도스프레가발린캡슐150밀리그램, 산도스프레가발린캡슐75밀리그램
④ 원료약품 분량	1캡슐(496 mg) 중 프레가발린(별규) 300.0 mg 1캡슐(261 mg) 중 프레가발린(별규) 150.0 mg 1캡슐(138 mg) 중 프레가발린(별규) 75.0 mg
⑤ 효능·효과	1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료 2. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제 3. 섬유근육통의 치료
⑥ 용법·용량	이 약은 프레가발린으로서 1일 총 투여용량을 1일 2회로 나누어 음식물과 상관없이 경구 투여합니다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 합니다. (‘5. 신기능 장애환자’항 참고) 1. 신경병증성 통증 1) 말초 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있습니다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있습니다. 2) 중추 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 1주일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있습니다. 추가로 1주일 후에 목표 1일 용량인

600 mg까지 증량할 수 있습니다. 목표 1일 용량에서 내약성을 나타내지 않을 경우 용량 감소가 고려될 수 있습니다. (4. 투여의 중단항 참고)

2. 간질

성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있습니다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 일주일 후에 1일 300 mg까지 증량할 수 있습니다. 필요하다면, 이 후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있습니다.

3. 섬유근육통

섬유근육통에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 300 mg ~ 450 mg입니다. 이 약은 시작 용량으로 75 mg 씩 1일 2회 (1일 150 mg)를 투여하며, 유효성과 내약성에 근거하여 1주일 이내에 150 mg 씩 1일 2회 (1일 300 mg) 까지 증량할 수 있습니다. 1일 300 mg의 용량에서 충분한 유익성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225 mg 씩 1일 2회 (1일 450 mg) 까지 증량할 수 있습니다. 1일 600 mg의 용량에서도 임상 연구가 실시되었으나, 이 용량에서의 부가적인 유익성이나 충분한 내약성에 대한 증거는 없습니다. 용량 의존적인 이상반응을 고려하면, 1일 450 mg을 초과하는 용량 투여는 권장되지 않습니다.

4. 투여의 중단

현재의 임상적 경험에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 합니다.

5. 신기능 장애인 환자

이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설됩니다.

이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인 영향을 받으므로, 신기능이 저하된 환자에서의 용량감소는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 개별화되어야 합니다. 크레아티닌 클리어런스[표1]는 아래의 공식에 의해 결정됩니다.

크레아티닌 클리어런스(ml/min)*

$$= \frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{체중}(\text{kg})}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도}(\text{serum creatinine, mg/dl})}$$

*: 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에 0.85를 곱합니다.

이 약은 혈액투석에 의해 혈장에서 효과적으로 제거됩니다. (4시간 이내에 50%정도). 혈액투석을 하는 환자에서 프레가발린의 1일 투여용량은 신기능에 근거하여 조정되어야 합니다. 신기능에 따른 1일 투여용량 외에 매 4시간 마다 혈액투석을 실시한 후에는 추가로 보충 용량을 즉시 투여하여야 합니다.

[표2]. 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용

크레아티닌 클리어런스 (CLcr), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량 a		투여방법
	시작용량 (mg/일)	최대용량 (mg/일)	
≥60	150	600	BID or TID
≥30 - <60	75	300	BID or TID
≥15 - <30	25-50	150	QD or BID
<15	25	75	QD
혈액투석 이후의 용량 추가			
	25	100	단회용량 b

TID = 1일 총 투여량을 3회로 나누어 투여

BID = 1일 총 투여량을 2회로 나누어 투여

QD = 1일 1회 투여

a: 1일 총 투여용량 (mg/일)은 투여방법에 명시된 바와 같이 나누어서 투여하여야 합니다.

b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말합니다.

6. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않습니다.

7. 소아 및 청소년 환자

만 12세 미만의 소아와 만 12 ~17세의 청소년환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않습니다.

8. 고령자 (만 65세 이상)

신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있습니다.

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간

기밀용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

⑧ 관련조항

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제 2014-137호, 2014.7.30.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 결과보고서(생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당함을 입증하는 자료) (대조약 : 한국화이자제약(주) 리리카캡슐300밀리그램) 의약품동등성시험 결과보고서 (대조약 : 한국산도스(주) 산도스프레가발린캡슐300밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가 - 프레가발린 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제 2014-137호, 2014.7.30.)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
 - 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1) 및 제7조제2항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당함을 입증하는 자료
 - 1) 제출자료 전반에 대한 요약자료
 - 2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료
 - 3) 주성분의 용해도에 대한 자료
 - 4) 주성분의 투과도에 대한 자료
 - 5) 제제의 용출에 관한 자료
 - 6) 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 산도스프레가발린캡슐300밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당되어, 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리리카캡슐300밀리그램과 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음하였으며, 검토결과 적합함.
- 산도스프레가발린캡슐150밀리그램 및 산도스프레가발린캡슐75밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생물학적동등성을 인정받은 동일 제조업자의 산도스프레가발린캡슐300밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 제출자료 전반에 대한 요약자료

- 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따라 분류 시 계열 1 (높은 용해도-높은 투과도)에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 캡슐제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되었으며, 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않음.

2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료

- 주성분 프레가발린은 랫드 및 마우스에서 경구투여 시 LD₅₀값이 5000mg/kg이상인 저독성 성분이며 사람에서의 최대 임상 용량이 600mg/60kg임을 고려할 때, 치료영역이 좁지 않은 성분으로 판단됨.
 - Health Canada Product Monograph 162709 (2013.4.3.)
 - Principles of Clinical Pharmacology 3rd Ed. (Arthur J. Atkinson)

3) 주성분의 용해도에 대한 자료

- 의약품동등성시험기준 [별첨 1]에 따른 용해도 시험자료 제출함.
- pH 1.0~7.5 범위에서 국내 기허가 최고함량(프레가발린 300mg)을 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 입증함.

4) 주성분의 투과도에 대한 자료

- 생체이용률이 90% 이상으로 주성분의 투과도가 높음을 입증함.
 - Health Canada Product Monograph 162709 (2013.4.3.)

5) 제제의 용출에 관한 자료

- 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 산도스프레가발린캡슐300밀리그램(한국산도스(주))과 대조약 리리카캡슐300밀리그램(한국화이자제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증함.

6) 첨가제가 용출의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

- 신청품목에 사용된 첨가제는 모두 기허가된 일반 경구고형제제에서 사용례가 있고 일반적으로 사용되는 분량이며, 폴리소르베이트 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제를 사용하지 않았으므로, 첨가제가 용출의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

2. 비교용출시험에 관한 자료

2-1. 산도스프레가발린150밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 산도스프레가발린캡슐150밀리그램(한국산도스(주))은 대조약 산도스프레가발린캡슐 300밀리그램(한국산도스(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증함.

2-2. 산도스프레가발린75밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 산도스프레가발린캡슐75밀리그램(한국산도스(주))은 대조약 산도스프레가발린캡슐300밀리그램(한국산도스(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증함.