

## 생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 4월 28일

담당자	연구관	과 장 (직무대리)
한희선	이윤숙	이윤숙

① 신청자	한미약품(주)
② 접수번호	20110067731(2011.6.15.), 20110068036(2011.6.15.), 20140225303(2014.12.23.)
③ 제품명	프레발린캡슐75밀리그램(프레가발린), 프레발린캡슐150밀리그램(프레가발린), 프레발린캡슐300밀리그램(프레가발린)
④ 원료약품 분량	이 약 1캡슐(약 125.0mg) 중 프레가발린(별규) 75.0mg 이 약 1캡슐(약 234.0mg) 중 프레가발린(별규) 150.0mg 이 약 1캡슐(약 437.0mg) 중 프레가발린(별규) 300.0mg
⑤ 효능·효과	1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료 2. 간질 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제 3. 섬유근육통의 치료
⑥ 용법·용량	이 약은 프레가발린으로서 1일 총 투여용량을 1일 2회로 나누어 음식물과 상관없이 경구 투여한다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (5. 신기능 장애환자'항 참고)  1. 신경병증성 통증 1) 말초 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600 mg까지 증량할 수 있다. 2) 중추 신경병증성 통증 성인: 이 약은 시작용량으로 1일 150 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 1주일 후에 1일 300 mg을 투여하는 것으로 증량할 수 있다. 추가로 1주일 후에 목표 1일 용량인 600 mg까지 증량할 수 있다. 목표 1일 용량에서 내약성을 나타내지 않을 경우 용량 감소가 고려될 수 있다. (4. 투여의 중단'항 참고)

## 2. 간질

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

## 3. 섬유근육통

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

## 4. 투여의 중단

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

## 5. 신기능 장애 환자

이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장으로 배설된다. 이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인 영향을 받으므로 신기능이 저하된 환자에서의 용량감소는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 개별화되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스[표1]는 아래의 공식에 의해 결정된다.

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 곱한다.

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

[표1]. 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용

크레아티닌 클리어런스 (CLcr), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량 <sup>a</sup>		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 <sup>b</sup>

TID = 1일 총 투여량을 3회로 나누어 투여

BID = 1일 총 투여량을 2회로 나누어 투여

QD = 1일 1회 투여

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

b: 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말한다.

6. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

7. 소아 및 청소년 환자

만 12세 미만의 소아와 만 12 ~17세의 청소년 환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자 (만 65세 이상)

신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간

- 기밀용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 36개월

⑧ 관련조항

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 생물학적동등성시험관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

⑩ 제출자료

생물학적동등성시험보고서  
(대조약 : 한국화이자제약(주), 리리카캡슐150밀리그램(프레가발린))

	비교용출시험보고서 (대조약 : 한미약품(주), 프레발린캡슐150밀리그램(프레가발린))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조품목허가</p> <p>- 프레가발린 : 1989.1.1. 이후 수입 품목허가를 받은 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

# <붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
  - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험 결과보고서(기준 및 시험방법 조건)

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 한미약품(주), 프레발린캡슐150밀리그램(프레가발린)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주), 리리카캡슐150밀리그램(프레가발린)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 프레발린캡슐75밀리그램(프레가발린) 및 프레발린캡슐300밀리그램(프레가발린)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 프레발린캡슐150밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 프레발린캡슐150밀리그램(한미약품(주))과 대조약 리리카캡슐150밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 25명의 혈중 프레가발린을 측정하고 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	리리카캡슐150밀리그램 (한국화이자제약(주))	24532.2±3063.5	4212.4±976.3	1.07±0.69	5.63±0.58
시험약	프레발린캡슐150밀리그램 (한미약품(주))	24382.6±3113.8	4467.3±860.8	0.98±0.44	5.59±0.59
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.98~1.01	log 1.00~1.15	-	-

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 2-1. 프레발린정75밀리그램

#### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

#### 2) 비교용출시험자료

- 시험약 프레발린정75밀리그램(한미약품(주))은 대조약 프레발린정150밀리그램(한미약품(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

### 2-2. 프레발린정300밀리그램

#### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 25mg ~ 300mg 용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태가 입증되었으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

[참고문헌: CDER review(N21-446)]

#### 2) 비교용출시험자료

- 시험약 프레발린정300밀리그램(한미약품(주))은 대조약 프레발린정150밀리그램(한미약품(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.