

# 생물학적동등성시험 심사결과

2017년 12월 19일

담당자	연구관	과 장
이 하 나	이 경 신	박 상 애

① 신청자	한국화이자제약(주)
② 접수번호	20170146212(2017.7.4.) 20170146212(2017.7.4.)
③ 제품명	리리카캡슐50밀리그램(프레가발린) 리리카캡슐25밀리그램(프레가발린)
④ 원료약품 분량	1캡슐(248.0mg) 중 프레가발린(EP) 50.0mg 1캡슐(138.0mg) 중 프레가발린(EP) 25.0mg
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 mg까지 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 mg까지 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 mg씩 1일 2회 (1일 150 mg)를 투여하며, 유효성과 내약성에 근거하여 1주일 이내에 150 mg씩 1일 2회 (1일 300 mg) 까지 증량할 수 있다. 1일 300 mg의 용량에서 충분한 유익성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225 mg씩 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 이상 반응을 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 장애환자

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.

$$\text{크레아티닌 클리어런스(mL/min)}^* = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도(serum creatinine, mg/dL)}}$$

\* 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 4시간 마다 혈액투석을 실시한 후에는 추가로 보충 용량을 즉시 투여하여야 한다.

[표1] 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용

크레아티닌 클리어런스 (CLcr), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량a		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 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, 실온(15~30℃) 보관/제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.5.23.) · 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국화이자제약(주) 리리카캡슐75밀리그램) 비교용출시험보고서 (대조약 : 한국화이자제약(주), 리리카캡슐50밀리그램)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청  
 - 프레가발린 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

## <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

### <제출자료 목록>

#### ○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
  - 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1) 및 제7조제2항(함량고저)

#### ○ 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

### <생물학적동등성시험 검토 요약>

#### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한국화이자제약(주) 리리카캡슐50밀리그램(프레가발린)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당되어, 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음하였으며, 제출자료 검토결과 적합함.

## 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

### 1) 제출자료 전반에 대한 요약자료

- 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따라 분류 시 계열 1 (높은 용해도-높은투과도)에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 정제로서 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 LD<sub>50</sub>값이 5000mg/kg이상인 저독성 성분이며, 사람에서의 최대 임상 용량이 600mg/day임을 고려할 때, 치료영역이 좁지 않은 성분으로 판단됨.
- FDA Pharmacology Review(s) no.01446(2004.12.30.)

### 3) 주성분의 용해도에 대한 자료

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

### 4) 주성분의 투과도에 대한 자료

- 생체이용률이 90% 이상으로 주성분의 투과도가 높음을 입증함.
- FDA Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) no.21-446(2004.12.30.)

### 5) 제제의 용출에 관한 자료

- 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 리리카캡슐50밀리그램(프레가발린)(한국화이자 제약(주))과 대조약 리리카캡슐75밀리그램(프레가발린)(한국화이자 제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.

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

- 신청품목에 사용된 첨가제는 모두 기 허가 일반 경구고형제제에서 사용례가 있으며, 일반적으로 사용되는 분량임. (폴리소르베이트 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제를 사용하지 않았음)

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 리리카캡슐25밀리그램(한국화이자제약(주))은 대조약 리리카캡슐50밀리그램(한국화이자제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.