

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 2월 20일

작성자	연구관	과 장
명용	정주연	박상애

① 신청자	한올바이오파마(주)
② 접수번호	20160258596(2016.10.24)
③ 제품명	글루코다운오알서방정1000밀리그램(메트포르민염산염)
④ 원료약품 분량	1정 (1440mg) 중 메트포르민염산염(BP) 1000 밀리그램
⑤ 효능·효과	<p>식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 성인 환자의 치료. (특히, 과체중인 당뇨병 환자)</p> <p>- 이 약은 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강하제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.</p>
⑥ 용법·용량	<p>투여 용량은 개인별로 약물효과와 내약성을 근거로 결정되어야 하며, 1일 추천 최대용량을 초과하지 않아야 한다.</p> <p>- 일반적인 초기용량은 1일 1회 메트포르민염산염서방정 500mg을 저녁식사와 함께 투여한다.</p> <p>- 일주일 후에 혈당 수치를 측정하여 용량을 조절해야 한다. 위장관계 이상반응은 점진적인 용량증가로 개선될 수 있다. 최대용량은 하루 2000mg이다.</p> <p>- 용량을 증가할 때는 매 주 500mg씩 증가시켜야하며, 하루 최대 2000mg까지 저녁식사와 함께 투여할 수 있다. 1일 1회 최대 2000mg까지 사용해도 혈당조절이 이루어지지 않으면 1000mg 1일 2회 투여를 고려하며, 이 때 2회 모두 식사와 함께 투여한다.</p> <p>- 이미 메트포르민정으로 치료받고 있는 환자에서는 본 제제의 초기 용량은 속효성 메트포르민정의 1일 용량과 동일하다. 1일 2000mg 이상의 속효성 메트포르민정을 복용하고 있는 환자에서 본 제제로 전환은 추천되지 않는다.</p> <p>- 투약 개시 및 용량 조절 시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최</p>

	<p>소 유효용량을 확인하기 위하여 공복 시 혈당을 측정해야 한다. 혈중 당화 혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정하여야 한다.</p> <p>- 이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설포닐우레아제 또는 인슐린과 병용투여 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈중 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상과 가까운 수준으로 감소시키는 것이다.</p> <p>신장에 환자 이 약은 stage 3a의 중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율[CrCl] 45 ≤ ~ <60ml/min 또는 사구체여과율(GFR) 45 ≤ ~ <60 mL/min/1.73 m²) 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.</p> <p>- 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg을 투여한다. 1일 최대 투여 용량은 1000mg이다.</p> <p>신기능을 3- 6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m²미만으로 저하될 경우, 이약의 투여는 즉각 중단되어야 한다.</p>
<p>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>· 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월</p>
<p>⑧ 관련조항</p>	<p>· 의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1149호, 2015.03.13.) 제4조 제1항제3호</p> <p>· 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) 제25조제2항제3호</p> <p>· 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</p> <p>· 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>
<p>⑨ 제출자료</p>	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 머크(주), 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(메트포르민염산염)(공고대조약))</p>
<p>⑩ 검토결과</p>	<p>적합</p>
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 메트포르민염산염: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품_161</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항의 단서조항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한올바이오파마(주) 글루코다운오알서방정1000밀리그램(메트포르민염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 머크(주), 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(메트포르민염산염)과 생물학적동등성을 입증하였다.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 공복시험

시험약 글루코다운오알서방정1000밀리그램(한올바이오파마(주))과 대조약 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(머크(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 메트포르민을 측정 한 결과, 29명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC_t는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분 (공복)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(머크(주))	7.389±2.309	1.157±0.351	4.00(2.00~5.00)	5.12±1.39
시험약	글루코다운오알서방정 1000밀리그램 (한올바이오파마(주))	7.029±1.918	1.063±0.320	4.00(2.00~5.00)	5.25±1.70
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9069~1.0259	log 0.8623~1.0032	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 식후시험

시험약 글루코다운오알서방정1000밀리그램(한올바이오파마(주))과 대조약 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(머크(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구투여하여 혈중 메트포르민을 측정 한 결과, 26명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC_t는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (식후)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(머크(주))	10.15±2.30	0.8912±0.1367	5.00(4.00~9.00)	4.30±0.50
시험약	글루코다운오알서방정 1000밀리그램 (한올바이오파마(주))	9.620±2.420	0.8565±0.1736	5.00(4.00~9.00)	4.45±0.97
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8749~1.0164	log 0.8836~1.0176	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=26)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간