

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 28일

담당자	연구관	과 장
이하나	정주연	박상애

① 신청자	한올바이오파마(주)
② 접수번호	20160055249(2016.3.18.) 20160055040(2016.3.18.)
③ 제품명	글루코다운정1000밀리그램(메트포르민염산염) 글루코다운정250밀리그램(메트포르민염산염)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(약 1,120.0mg) 중 메트포르민염산염(BP) 1000.0mg 이 약 1정(약 280.0mg) 중 메트포르민염산염(BP) 250.0mg
⑤ 효능·효과	식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 환자의 치료.(특히, 과체중인 당뇨병 환자) · 성인에서 이 약은 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강하제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다. · 10세 이상의 소아 및 성장기 청소년에서 이 약은 단독요법 또는 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.
⑥ 용법·용량	○ 성인 투여 용량은 개인별로 약물효과와 내약성을 근거로 결정되어야 하며, 1일 추천 최대 용량을 초과하지 않아야 한다. 이 약은 위장관계 이상반응을 감소시키고 적절한 혈당조절에 필요한 최소용량을 확인하기 위하여 반드시 저용량으로 투여를 시작해야 하며, 1일 2~3회, 1회 500mg을 식사와 함께 투약한다. 용량의 증가는 매주 500mg씩 점차적으로 증량하며, 2000mg까지 투약할 경우는 보통 1일 2회 아침, 저녁으로 분할하여 투약한다. 2000mg을 초과하는 경우에는 1일 3회로 나누어 식사와 함께 투약하고 1일 최대 2550mg 까지 투여할 수 있다. 투약 개시 및 용량 조절 시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최소 유효용량을 확인하기 위하여 공복 시 혈당을 측정해야 한다. 혈중 당화혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정하여야 한다.

	<p>이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설포닐우레아계 또는 인슐린과 병용투여 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈중 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상과 가까운 수준으로 감소시키는 것이다.</p> <p>일반적으로 식사요법만으로 혈당이 조절되던 환자가 일시적으로 혈당이 조절되지 않을 경우, 이 약을 단기간 투여하는 것으로도 충분한 효과를 얻을 수 있다.</p> <p>○ 소아 및 성장기 청소년</p> <p>이 약은 10세 이상의 소아 또는 성장기 청소년에 사용할 수 있다. 일반적인 개시용량은 1일 1회 500mg이며 식사 중 또는 식사 종료 후 투여한다.</p> <p>일주일 후에 혈당 수치를 측정하여 용량을 조절해야 한다. 위장관계 부작용은 점진적인 용량 증가로 개선될 수 있다. 1일 최대용량은 2000mg이며 해당 투여량을 2~3회로 나누어 투약한다.</p> <p>○ 신장애 환자</p> <p>이 약은 stage 3a의 중등도(moderate) 신장애 환자(크레아티닌 청소율[CrCl] $45 \leq < 60 \text{ml/min}$ 또는 사구체 여과율(GFR) $45 \leq < 60 \text{mL/min/1.73 m}^2$) 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 850mg을 투여한다. 1일 최대 투여용량은 1000mg으로, 2회로 분할하여 투여한다. 신기능을 3-6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다.</p> <p>크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m^2미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <ul style="list-style-type: none"> • 대조약 : (주)대웅제약, 다이아벡스정1000밀리그램(메트포르민염산염) 비교용출시험자료 • 대조약 : 한올바이오파마(주), 글루코다운정1000밀리그램(메트포르민염산염)

⑪ 검토결과

적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가

- 메트포르민염산염 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 161

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시 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 - 비교용출시험자료(기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호다목에 해당하는 품목으로서, 한올바이오파마(주) 글루코다운정1000밀리그램(메트포르민염산염)은 공고대조약인 (주)대웅제약, 다이아벡스정1000밀리그램(메트포르민염산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 글루코다운정250밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 글루코다운정1000밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 글루코다운정1000밀리그램(한올바이오파마(주))과 대조약 다이아벡스정1000밀리그램(주)대웅제약을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 메트포르민을 측정된 결과, 29명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-12hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	다이아벡스정1000밀리그램 (주)대웅제약)	9.214±2.550	1.862±0.451	2.00(1.00~3.00)	2.73±0.38
시험약	글루코다운정1000밀리그램 (한올바이오파마(주))	9.117±2.475	1.797±0.511	2.00(1.00~4.00)	2.81±0.56
90% 신뢰구간*		<i>log</i>	<i>log</i>	-	-
(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		0.9026~1.0658	0.8736~1.0328		

(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. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 글루코다운정250밀리그램(한올바이오파마㈜)은 대조약 글루코다운정1000밀리그램(한올바이오파마㈜)과의 기준 및 시험방법에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.