

생물학적동등성시험 심사결과

2018년 5월 23일

담당자	연구관	과 장
엄소영	이경신	박상애

① 신청자	위더스제약(주)
② 접수번호	20160139877(2016.6.3.) 20170277016(2017.12.21.)
③ 제품명	미르토플러스정80/12.5mg 미르토플러스정40/12.5mg
④ 원료약품 분량	1정(550.0mg) 중 텔미사르탄(EP) 80.0밀리그램, 히드로클로로티아지드(KP) 12.5밀리그램 1정(281.25mg) 중 텔미사르탄(EP) 40.0밀리그램, 히드로클로로티아지드(KP) 12.5밀리그램
⑤ 효능·효과	본태성 고혈압의 치료 이 약은 텔미사르탄 단독투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 에게 투여한다.
⑥ 용법·용량	성 인 텔미사르탄 단독투여로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 식사유무에 상관 없이 1일 1회 음료수와 함께 복용한다. 각 성분의 용량이 고정되어 있는 이 약으로 변경투여하기 전에 각 성분 용량 을 따로 개인에 따라 조절하여 투여해 보는 것이 권장된다. 임상적 으로 적절할 때에는 단독투여에서 이 약으로 직접 변경 투여하는 것도 고려할 수 있다. - 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 40/12.5mg은 텔미사르 탄 40mg으로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여할 수 있다. - 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 80/12.5mg은 텔미사르 탄 80mg으로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여할 수 있다. - 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 80/25mg은 텔미사르탄 80mg과 히드로클로로티아지드 12.5mg 단일제 병용 또는 복합제 투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게

	투여할 수 있다. 신장애 환자 경증-중등증의 신장애가 있는 환자에게는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 신장애(크레아티닌 청소율<30mL/분)가 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 신기능을 주기적인 모니터링하는 것이 권장된다. 간장애 환자 경증-중등증의 간장애가 있는 환자에게는 이 약 1일 40/12.5mg을 초과하여 투여하지 않는다. 중증의 간장애 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 티아지드계 이뇨제는 간기능장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 고령자 용량변경은 필요하지 않다. 소아 만 18세 미만의 소아에는 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36 개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국베링거인겔하임(주), 미카르디스플러스정80/12.5밀리그램) 비교용출시험자료 (대조약: 위더스제약(주), 미르토플러스정80/12.5mg)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 텔미사르탄: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품_240 - 히드로클로로티아지드: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품_122 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 위더스제약(주) 미르토플러스정80/12.5mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 미카르디스플러스정80/12.5밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 위더스제약(주) 미르토플러스정40/12.5mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 미르토플러스정80/12.5mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미르토플러스정80/12.5mg(위더스제약(주))과 대조약 미카르디스플러스정80/12.5밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 51명의 혈중 텔미사르탄과 히드로클로로티아지드를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<텔미사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	미카르디스플러스정80/12.5 밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	2,728±1,376	674.0±409.9	1.00 (0.50~4.00)	26.97±59.00

시험약	미르토플러스정80/12.5mg (위더스제약(주))	2,664±1,339	659.7±397.4	1.00 (0.50~4.00)	17.71±8.92
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		$\log 0.9153$ ~ $\log 1.0112$	$\log 0.8536$ ~ $\log 1.0976$	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=51)

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

<히드로클로로티아지드>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	미카르디스플러스정80/12.5 밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	521.9±85.9	92.22±19.35	1.33 (0.75~3.00)	9.40±1.46
시험약	미르토플러스정80/12.5mg (위더스제약(주))	508.5±96.1	92.01±19.54	1.67 (1.00~3.00)	9.29±1.67
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		$\log 0.9470$ ~ $\log 0.9956$	$\log 0.9514$ ~ $\log 1.0469$	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=51)

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

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 미르토플러스정40/12.5mg(위더스제약(주))은 대조약 미르토플러스정80/12.5mg(위더스제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.