

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 6일

담당자	연구관	과 장
한희선	정주연	박상애

① 신청자	(주)다산메디켄
② 접수번호	20160207590(2016.8.19.) 20160207580(2016.8.19.) 20160205957(2016.8.19.)
③ 제품명	트윈액트정80/5밀리그램 트윈액트정40/10밀리그램 트윈액트정40/5밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(680mg) 중 다산텔미사르탄과우더(23.9%, 별규) 334.72mg(텔미사르탄으로서 80mg) 및 암로디핀베실산염(EP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 1정(440mg) 중 다산텔미사르탄과우더(23.9%, 별규) 167.36mg(텔미사르탄으로서 40mg) 및 암로디핀베실산염(EP) 13.87mg(암로디핀으로서 10mg) 1정(440mg) 중 다산텔미사르탄과우더(23.9%, 별규) 167.36mg(텔미사르탄으로서 40mg) 및 암로디핀베실산염(EP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg)
⑤ 효능·효과	암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
⑥ 용법·용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. ○ 신장에 환자 : 경증 및 중등도 신장에 환자인 경우 용량조절이 필요치

	<p>않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. ○ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다. ○ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 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 : 한국베링거인겔하임(주), 트윈스타정80/5밀리그램 비교용출시험자료 • 대조약 : (주)다산메디캡, 트윈액트정80/5밀리그램
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 텔미사르탄 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 1] 상용의약품 240번 - 암로디핀 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 3] 그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품 42번 <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 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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나에 해당하는 품목으로서, (주)다산메디캡 트윈액트정80/5밀리그램은 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주), 트윈스타정80/5밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 트윈액트정40/10밀리그램 및 트윈액트정40/5밀리그램은 의약품동등성 시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 제제인 트윈액트정80/5밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 트윈액트정80/5밀리그램(주)다산메디캡과 대조약 트윈스타정80/5밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 텔미사르탄 및 암로디핀을 측정된 결과, 57명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<텔미사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	3591 ± 2303	711.4 ± 447.7	1.00(0.50~4.00)	20.46 ± 16.72
시험약	트윈액트정80/5밀리그램 (주)다산메디캡	3838 ± 2298	721.1 ± 447.8	1.00(0.50~4.00)	19.81 ± 10.48
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0036~ 1.1541	log 0.8559~ 1.1685	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=57)

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

<암로디핀>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임주)	92.49 ± 30.26	2.682 ± 0.686	5.00(4.00~12.00)	37.91 ± 7.79
시험약	트윈액트정80/5밀리그램 (주다산메디캡)	93.85 ± 27.96	2.838 ± 0.881	5.00(3.00~24.00)	36.96 ± 10.14
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9871~ 1.0512	log 0.9998~ 1.0888	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=57)

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

- 트윈액트정40/10밀리그램 : 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 암로디핀의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.

- J Clin Pharmacol 1988;28:990-994

- 트윈액트정40/5밀리그램 : 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 트윈액트정40/10밀리그램 및 트윈액트정40/5밀리그램(주다산메디캡)은 대조약 트윈액트정 80/5밀리그램(주다산메디캡)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등 하였음. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.