생물학적동등성시험 심사결과

2019년 6월 26일

담당자	연구관	과 장
이주현	-	代이경신

① 신청자	삼진제약(주)
② 접수번호	20170203124(2017.09.14.) 20170197488(2017.09.14.) 20170199209(2017.09.14.)
③ 제품명	리젠타듀오정2.5/1000밀리그램 리젠타듀오정2.5/850밀리그램 리젠타듀오정2.5/500밀리그램
④ 원료약품 분량	2.5/1000mg : 1정(1303.0밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(BP) 1000밀리그램 2.5/850mg : 1정(1087.3밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(BP) 850밀리그램 2.5/500mg : 1정(646.0밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(BP) 500밀리그램
⑤ 효능・효과	(2.5/850mg, 2.5/1000mg) 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다. 3. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다. 4. 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용투여한다. 5. 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약을 병용 투여한다. (2.5/500mg)

	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다. 2. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다. 3. 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약을 병용투여한다. 4. 최대 내성용량의 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 엠파글리플로진과 이약을 병용투여한다.
⑥ 용법·용량	(2.5/1000mg 및 2.5/850mg) 이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다. 1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우 : 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약의 초기용량으로 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량을 투여한다 (예, 메트포르민 1000mg을 1일 2회 복용하는 환자의 경우 리나글립틴 2.5mg/메트포르민 1000mg을 식사와 함께 1일 2회 복용한다). 3. 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우 : 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작한다.

	4. 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조). 5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조). 이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 신장애 환자 이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] 45 ≤~< 60 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45 ≤~< 60 mL/min/1.73m^2) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 메트포르민 최대 권장용량은 500mg 1일 2회이다. 신기능을 3~6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 CrCl < 45 ml/min 또는 eGFR < 45 ml/min/1.73m^{2}으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다. 간장애 환자 이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

	(2.5/500mg) 이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다. 1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우 : 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다. 2. 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우 : 리나글립틴과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민과 동일한 용량을 초기용량으로 복용한다. 3. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되여야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다(사용상 주의사항 2. 다음 환자에서 신중히 투여할 것 항 참조). 이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 신장애 환자

	이 약은 중등도 신장애 stage 3a(크레아티닌 청소율[CrCl] 45 ≤~< 60 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45 ≤~< 60 mL/min/1.73m^2) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 메트포르민 최대 권장용량은 500mg 1일 2회이다. 신기능을 3~6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 CrCl < 45 ml/min 또는 eGFR < 45ml/min/1.73m^{2}으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다. 간장애 환자 이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다.(사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서(리젠타듀오정2.5/1000밀리그램) (대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램) 비교용출시험자료(리젠타듀오정2.5/850밀리그램, 리젠타듀오정2.5/500밀리그램) (대조약 : 삼진제약(주), 리젠타듀오정2.5/1000밀리그램)
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 리나글립틴 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 미수재 - 메트포르민염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 61번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

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

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 삼진제약(주) 리젠타듀오정2.5/1000밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 삼진제약(주) 리젠타듀오정2.5/850밀리그램 및 리젠타듀오정2.5/500밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 리젠타듀오정2.5/1000밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리젠타듀오정2.5/1000밀리그램(삼진제약(주))과 대조약 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램(한국베링거인겔하임㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<리나글립틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	116.4 ± 32.1	3.190 ± 0.725	4.00 (2.00 ~ 6.00)	50.54 ± 15.30

시험약	리젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (삼진제약(주))	112.5 ± 27.5	3.039 ± 0.869	4.00 (2.00 ~ 8.00)	47.54 ± 6.91
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9192 ~ 1.0198	log 0.9033 ~ 0.9853	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=36

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

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-12hr} (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	10.95 ± 2.43	1.968 ± 0.491	2.00 (1.00 ~ 4.00)	2.83 ± 0.49
시험약	리젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (삼진제약(주))	11.19 ± 2.30	1.979 ± 0.464	2.50 (1.00 ~ 5.00)	2.93 ± 0.75
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9732 ~ 1.0885	log 0.9521 ~ 1.0768	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=36

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 리젠타듀오정2.5/850밀리그램(삼진제약(주)) 및 리젠타듀오정2.5/500밀리그램은 대조약 리젠타듀오정2.5/1000밀리그램(삼진제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.