

## 생물학적동등성시험 심사결과

2018년 3월 07일

담당자	담당자	연구관	과 장
백지영	오지우	이경신	박상애

① 신청자	(주)동구바이오제약
② 접수번호	20170206315(2017.9.14.) 20170206849(2017.9.14.) 20170206528(2017.9.14.)
③ 제품명	리나탐듀오정2.5/1000밀리그램 리나탐듀오정2.5/850밀리그램 리나탐듀오정2.5/500밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(1277.5밀리그램) 중 리나글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(EP) 1000.0밀리그램 이 약 1정(1086.25밀리그램) 중 리나글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(EP) 850.0밀리그램 이 약 1정(640.0밀리그램) 중 리나글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(EP) 500.0밀리그램
⑤ 효능·효과	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 병용투여한다. 6. 최대 내성용량의 메트포르민과 엠과글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 엠과글리플로진과 이 약을 병용투여한다.
⑥ 용법·용량	이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5 mg과

메트포르민 1000 mg 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 2.5/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000 mg 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 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량을 투여한다 (예, 메트포르민 1000 mg을 1일 2회 복용하는 환자의 경우 리나글립틴 2.5 mg/메트포르민 1000 mg을 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 설폰닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 설폰닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설폰닐우레아 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 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린

	<p>용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조).</p> <p>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.</p> <p>신장애 환자</p> <p>이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] <math>45 \leq &lt; 60</math> ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) <math>45 \leq &lt; 60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.</p> <p>메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 메트포르민 최대 권장용량은 500 mg 1일 2회이다. 신기능을 3-6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 CrCl &lt; 45 ml/min 또는 eGFR &lt; 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다.</p> <p>간장애 환자</p> <p>이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 30개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램) 비교용출시험자료 (대조약 : (주)동구바이오제약, 리나탐듀오정2.5/1000밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 리나글립틴 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약 - 메트포르민염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표1] 161  ※ 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 (주)동구바이오제약 리나탐듀오정2.5/1000밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 리나탐듀오정 2.5/850밀리그램 및 리나탐듀오정2.5/500밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 리나탐듀오정2.5/1000밀리그램과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리나탐듀오정2.5/1000밀리그램(주)동구바이오제약)과 대조약 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정된 결과, 비교평가 항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<리나글립틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000 밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	105.0±24.8	2.875±0.734	3.50(2.00~8.00)	45.13±7.79
시험약	리나탐듀오정2.5/1000 밀리그램 (주)동구바이오제약)	103.4±23.8	2.846±0.628	3.50(1.50~8.00)	42.72±6.16

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9346 ~ 1.0384	log 0.9464 ~ 1.0446	-	-
--	------------------------	------------------------	---	---

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 40)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

### <메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-24hr</sub> (μg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000 밀리그램 (한국베링거인겔하임주)	13.32 ± 4.32	2.071 ± 0.621	2.50(0.75~4.00)	4.06 ± 1.11
시험약	리나탐듀오정2.5/1000 밀리그램 (주)동구바이오제약	13.54 ± 3.31	2.138 ± 0.581	2.50(1.00~6.00)	3.90 ± 0.71
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9722 ~ 1.0977	log 0.9600 ~ 1.1176	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 40)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

### 2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 리나탐듀오정2.5/850밀리그램(주)동구바이오제약) 및 리나탐듀오정2.5/500밀리그램(주)동구바이오제약)은 대조약 리나탐듀오정2.5/1000밀리그램(주)동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.