

## 생물학적동등성시험 심사결과

2019년 3월 11일

담당자	연구관	과 장
강진아	이경신	박상애

① 신청자	신일제약(주)
② 접수번호	20170206954(2017.9.14.) 20170207136(2017.9.14.) 20170207063(2017.9.14.)
③ 제품명	트라글립틴듀오정2.5/1000mg 트라글립틴듀오정2.5/850mg 트라글립틴듀오정2.5/500mg
④ 원료약품 분량	2.5/1000mg : 1정(1201.5밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(KP) 1000밀리그램 2.5/850mg : 1정(1021.65밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(KP) 850밀리그램 2.5/500mg : 1정(602.0밀리그램) 중 리니글립틴(별규) 2.5밀리그램, 메트포르민염산염(KP) 500밀리그램
⑤ 효능·효과	(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. 리니글립틴과 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 이 약을 병용투여한다.  (2.5/850mg, 2.5/1000mg) 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식

	<p>사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다.</li> <li>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다.</li> <li>3. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.</li> <li>4. 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용 투여한다.</li> <li>5. 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약을 병용투여한다.</li> <li>6. 최대 내성용량의 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 엠파글리플로진과 이 약을 병용투여한다.</li> </ol>
⑥ 용법·용량	<p>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.</p> <p>이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: (2.5/850mg, 2.5/1000mg만 해당) 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).</li> <li>3. 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우:</li> </ol>

	<p>(2.5/500mg의 경우 2번에 해당)</p> <p>리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작한다.</p> <p>4. 메트포르민과 설폰닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</p> <p>(2.5/850mg, 2.5/1000mg만 해당)</p> <p>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).</p> <p>5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</p> <p>(2.5/500mg의 경우 3번에 해당)</p> <p>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 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 만한 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.</p> <p>만약 <math>CrCl &lt; 45 \text{ ml/min}</math> 또는 <math>eGFR &lt; 45 \text{ ml/min/1.73m}^2</math>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 항목 참조).</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온( $1\sim 30^{\circ}\text{C}$ )보관, 제조일로부터 9개월
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</p> <p>· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</p> <p>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (트라글립틴듀오정2.5/1000mg)</p> <p>(대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램)</p> <p>비교용출시험자료 (트라글립틴듀오정2.5/850mg, 2.5/500mg)</p> <p>(대조약 : 신일제약(주), 트라글립틴듀오정2.5/1000mg)</p>
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 리나글립틴 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 미수재</p> <p>- 메트포르민염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 61번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

## <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 신일제약(주) 트라글립틴듀오정2.5/1000mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 신일제약(주) 트라젠타듀오정2.5/850mg 및 트라젠타듀오정2.5/500mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 트라젠타듀오정2.5/1000mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

#### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 트라젠타듀오정2.5/1000mg(신일제약(주))과 대조약 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

#### <리나글립틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-336hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	219.7 ± 54.7	2.873 ± 0.565	4.00 (2.00 ~ 8.00)	170.34 ± 35.62

시험약	트라글립틴듀오정2.5/1000mg (신일제약(주))	205.4 ± 68.6	2.764 ± 0.714	4.00 (2.00 ~ 6.00)	171.88 ± 33.79
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8105 ~ 1.0103	log 0.8769 ~ 1.0260	-	-

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-48hr</sub> (μg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그 램 (한국베링거인겔하임(주))	10.73 ± 2.99	1.628 ± 0.502	2.50 (0.50 ~ 3.50)	5.81 ± 2.57
시험약	트라글립틴듀오정2.5/1000mg (신일제약(주))	11.02 ± 3.08	1.714 ± 0.503	3.00 (2.00 ~ 5.00)	4.53 ± 1.31
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9560 ~ 1.1066	log 0.9708 ~ 1.1555	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값±표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n=32)

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 트라글립틴듀오정2.5/850mg(신일제약(주)) 및 트라글립틴듀오정2.5/500mg(신일제약(주))은 대조약 트라글립틴듀오정2.5/1000mg(신일제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.