생물학적동등성시험 심사결과

2022년 3월 8일

담당자	연구관	과 장
한희선	안충열	김소희

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20220007370(2022.1.17.), 20190165621(2019.11.4.)
③ 제품명	명인톨밥탄정30밀리그램(톨밥탄), 명인톨밥탄정15밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(360mg) 중 톨밥탄(별규) 30mg, 1정(180mg) 중 톨밥탄(별규) 15mg
⑤ 효능·효과	1. 심부전, 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만의 저나트륨혈증, 또는 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료 2. 최초 투여시 만성신질환 1~4단계에 해당되며, 빠르게 진행되고 있는 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease) 성인 환자에서의 낭종 생성 및 신기능 저하 진행의 지연
⑥ 용법·용량	1. 저나트륨혈증 이 약으로의 치료 시작 및 용량 조절 기간 동안에 혈청 중 전해질 및 체액량 변화를 면밀히 모니터링하도록 한다. 성인에서의 권장 초기용량은 1일 1회 15mg이다. 목표 혈청 나트륨 농도에 도달하기 위하여, 최소 24시간 이상 간격으로 1일 1회 30mg로 증량하며, 최대 1일 1회 60mg로 증량한다. 간손상의 위험을 최소화하기 위하여 30일을 초과하여 투여 하지 않는다. 이 약은 주로 아침에 복용하며, 식사와 관계없이 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안에는 수분 제한을 하지 않도록 하며, 갈증이 나타나는 경우에는 수분 섭취를 지속하도록 한다. 이 약을 중단하는 경우에는 중단 후 수분 제한을 다시 시작하도록 하고, 혈청 나트륨 농도 및 체액량 변화를 관찰하도록 한다.

2. 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)
상기 효능 효과에 처방 시, 이 약은 위해관리프로그램에 등록한 의사만이 처방할 수 있으며, 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고, 서명한 환자에 한하여 처방할 수 있다. 환자들은 이 프로그램을 준수하여야 한다.
또한, 심각한 비가역적 간손상의 위험을 감소시키기 위하여 이 약의 최초 투여 개시 전에 ALT 및 AST와 총빌리루빈에 대한 혈액검사가 필요하며, 투여기간 첫 18개월 동안은 매월, 그 이후에는 3개월에 한 번씩 간기능 검사를 반드시 실시한다.
이 약의 초기용량은 1일 60mg으로, 아침 식전 45mg, 8시간 이후 15mg으로 1일 2회 분할 투여하도록 한다. 이후 내약성을 고려하면서 최소한 1주일 이상의 간격을 두고 1일 90mg(60mg+30mg)으로 증량하며, 이후 목표 투여용량인 1일 120mg(90mg+30mg)까지 증량한다. 급격한 증량으로 인하여 내약성이 떨어지지 않도록 증량은 신중하게 진행되어야 한다. 환자의 내약성에 따라 투여용량을 감량할 수 있으며, 이 경우 환자가 내약성을 보이는 가장 높은 용량을 유지하도록 한다.
이 약은 반드시 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다.
용량조절의 목적은 허용범위의 체액 균형을 유지하면서 신장 바소프레신-2(V2) 수용체에서 바소프레신의 작용을 가능한 완전하게 지속적으로 억제하기 위함이다. 바소프레신 억제의 적정성을 모니터링하기 위하여 뇨삼투압 측정이 권장된다. 환자의 수분섭취가 부족한 경우, 이 약의 전해질 손실이 없는 수분배출 효과에 따른 탈수증의 위험을 모니터링하기 위하여 주기적인 혈장삼투압 농도 또는 혈청 나트륨 또는 체중의 모니터링이 고려되어야 한다.
강력한 CYP3A 억제제를 복용하는 ADPKD 환자에서의 용량 조절
강력한 CYP3A 억제제(케토코나졸, 클래리스로마이신 등)를 복용하는 환자의 경우 이 약의 투여용량을 다음과 같이 감량해야한다.

기존 톨밥탄 투여용량(1일 2회 분할 투여)	감량 (1일 1회 투여)
90+30mg	30 mg(내약성에 따라 15mg까지 추가 감량한다)
60+30mg	30 mg(내약성에 따라 15mg까지 추가 감량한다)
45+15mg	15mg

중등도의 CYP3A 억제제를 복용하는 ADPKD 환자에서의 용량 조절
중등도의 CYP3A 억제제(플루코나졸, 에리스로마이신 등)를 복용하는

<table>
<tr><td></td><td>환자의 경우 이 약의 투여용량을 다음과 같이 감량해야한다.
<table>
<tr><td>기존 톨밥탄 투여용량(1일 2회 분할 투여)</td><td>감량 (1일 2회 분할투여)</td></tr>
<tr><td>90+30mg</td><td>45+15 mg</td></tr>
<tr><td>60+30mg</td><td>30+15 mg</td></tr>
<tr><td>45+15mg</td><td>15+15mg</td></tr>
</table>
감량한 용량에 내약성이 좋지 않다면 추가 감량이 고려되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
[대조약 : 한국오츠카제약(주), 삼스카정15밀리그램(톨밥탄분무건조분말)],
비교용출시험결과보고서
[대조약 : 명인제약(주), 명인톨밥탄정15밀리그램]</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>시정적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청
- 톨밥탄 : 89년 1월 1일 이후 허가된 신약

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)

·의약품동등성시험기준(식약처고시)

- 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

- 생물학적동등성시험 결과보고서

2. 비교용출시험에 관한 자료

- 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 명인제약(주) 명인톨밥탄정15밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국오츠카제약(주) 삼스카정15밀리그램(톨밥탄분무건조분말)과 생물학적동등성을 입증하였고, 명인제약(주) 명인톨밥탄정30밀리그램(톨밥탄)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 명인톨밥탄정15밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 명인톨밥탄정15밀리그램[(주)명인제약]과 대조약 삼스카정15밀리그램[한국오츠카제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 43명의 혈중 톨밥탄을 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.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	삼스카정15밀리그램 [한국오츠카제약(주)]	795.5±340.8	130.3±49.8	2.00 (0.67~5.00)	7.77±1.74
시험약	명인톨밥탄정15밀리그램 [(주)명인제약]	806.9±406.1	151.6±67.0	1.50 (0.67~5.00)	7.73±1.86
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9250 ~ 1.0523	log 1.0337 ~ 1.2381	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 43)

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 명인톨밥탄정30밀리그램[명인제약(주)]은 대조약 명인톨밥탄정15밀리그램[명인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.