

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 7월 22일

| 담당자 | 연구관 | 과장 |
|-----|-----|-----|
| 박영주 | 안충열 | 김소희 |

| | |
|-----------|---|
| ① 신청자 | 제일약품(주) |
| ② 접수번호 | 20210154535 (2021.06.01.) |
| ③ 제품명 | 리나틴플러스정2.5/1000밀리그램 |
| ④ 원료약품 분량 | 이 약 1정(1189.00mg) 중 리나글립틴(별규) 2.50mg, 메트포르민염산염(USP) 1000.00mg |
| ⑤ 효능·효과 | 이 약은 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다 |
| ⑥ 용법·용량 | <p>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.</p> <p>이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.</p> <p>1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우:</p> <p>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.</p> <p>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</p> <p>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).</p> <p>3. 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우:</p> <p>리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작한다.</p> |

| | |
|--------------------------|--|
| | <p>4. 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</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 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 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>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] $45 \leq \sim < 60$ ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) $45 \leq \sim < 60$ mL/min/1.73 m²) 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 < 45 ml/min 또는 eGFR < 45 mL/min/1.73m²으로 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> |
| <p>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</p> | <p>기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~25°C)보관 / 제조일로부터 12개월</p> |
| <p>⑧ 관련조항</p> | <p>·의약품의 품목허가 ·신고 ·심사규정(식약처고시)</p> |

| | |
|--|--|
| | ·의약품동등성시험기준(식약처고시) |
| ⑩ 제출자료 | 생물학적동등성시험자료 [대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 트라젠탄오정 2.5/1000밀리그램] |
| ⑪ 검토결과 | 시정적합 |
| <p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 리나글립틴 : '89년 1월 1일 이후 신약 - 메트포르민염산염 : 의동학보대상 [별표 1] 37번 - 사전검토(안전성·유효성 관한자료) 심사: 접수번호 2017016250(2017.07.21.) <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p> | |

〈붙임 1〉 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

〈제출자료 목록〉

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

〈생물학적동등성시험 검토 요약〉

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 제일약품(주) 리나틴플러스정2.5/1000밀리그램은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조 제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였음

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리나틴플러스정2.5/1000밀리그램[제일약품(주)]와 대조약 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 37명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

〈리나글립틴〉

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0-336hr} (ng · hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)] | 217.6±54.8 | 3.131±0.737 | 3.00 (1.00~6.00) | 173.37±37.47 |
| 시험약 | 리나틴플러스정2.5/1000밀리그램 [제일약품(주)] | 203.1±55.3 | 2.965±0.693 | 3.00 (1.00~8.00) | 167.90±41.01 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.8462 ~0.9881 | log 0.8916 ~1.0070 | - | - |

(AUC_t , C_{max} , $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), $n = 37$)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 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_{0-48hr} ($\mu g \cdot hr/mL$) | C_{max} ($\mu g/mL$) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) | |
| 대조약 | 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)] | 13.34 ± 3.82 | 2.139 ± 0.673 | 2.00 (1.00~4.00) | 4.58 ± 1.73 |
| 시험약 | 리나틴플러스정2.5/1000밀리그램 [제일약품(주)] | 12.71 ± 3.51 | 2.100 ± 0.614 | 2.50 (1.00~4.00) | 4.82 ± 1.76 |
| 90% 신뢰구간* | $\log 0.9075$ (기준 : $\log 0.8 \sim \log 1.25$) | $\log 0.9284$ ~ 1.0046 | ~ 1.0465 | - | - |

(AUC_t , C_{max} , $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), $n = 37$)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간.