

# 생물학적동등성시험 심사결과

2020년 10월 6일

담당자	연구관	과 장
홍윤미	이경신	김호정

① 신청자	(주) 동구바이오제약
② 접수번호	20200144205(2020.8.12.)
	20200156725(2020.8.12.)
	20200157792(2020.8.12.)
③ 제품명	엠파양듀오정5/1000밀리그램
	엠파양듀오정5/850밀리그램
	엠파양듀오정5/500밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(1224.0mg) 중 엠파글리플로진(별규) 5mg, 메트포르민염산염(EP) 1000mg
	1정(1041.15mg) 중 엠파글리플로진(별규) 5mg, 메트포르민염산염(EP) 850mg
	1정(614.5mg) 중 엠파글리플로진(별규) 5mg, 메트포르민염산염(EP) 500mg
⑤ 효능·효과	이 약은 엠파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
	혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보’ 항을 참고한다.
⑥ 용법·용량	이 약의 권장 용량은 1회 1정, 1일 2회이다. 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장 용량인 엠파글리플로진 25 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 메트포르민 단독 또는 인슐린 등 다른 약물과의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자가 이 약을 복용하는 경우 권장 용량은 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 (1일 총량 10 mg)과 메트포</li> </ul>

르민 기존 복용량이다. 엠파글리플로진 10 mg (1일 총량)에 대한 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 엠파글리플로진 25 mg (1일 총량)으로 증량할 수 있다.

- 엠파글리플로진(1일 총량 10 mg 또는 25 mg)과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 엠파글리플로진의 기존 복용량과 메트포르민의 기존 복용량으로 투여한다.

이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항 4. 이상반응 및 6. 상호작용 참고).

이 약은 메트포르민과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위하여 식사와 함께 복용하여야 한다.

이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나, 한번에 두 배의 용량을 복용해서는 안 되며, 이러한 경우에는 잊은 복용분은 건너뛴다.

특수 집단

신장애 환자

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

사구체 여과율(eGFR)이 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자[또는 크레아티닌청소율(CrCl) < 60 ml/min]에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약은 메트포르민을 함유하기 때문에 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자 또는 크레아티닌청소율(CrCl)이 45 ml/min 미만인 환자에 투여할 수 없다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 2)항 참조).

	<p>이 약은 eGFR이 45-59 ml/ min/1.73m<sup>2</sup>인 환자 또는 CrCl이 45-59 ml/min인 환자 중 유산산증 위험을 증가시킬만한 다른 증상을 동반하지 않으면서 엠파글리플로진에 내약성이 우수한 경우에만 투여할 수 있다. 이러한 환자에서 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg이며 최대 투여량은 500 mg 1일 2회이고, 엠파글리플로진의 투여 가능 용량은 1일 1회 10mg이다.</p> <p>신기능을 3-6개월 마다 주의 깊게 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항, 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중 1)항 참조).</p> <p>만약 CrCl &lt; 45 m/min 또는 eGFR &lt; 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다.</p> <p>고령자</p> <p>75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 엠파글리플로진은 85세 이상의 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</li> <li>· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</li> </ul>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 자디앙듀오정5/1000밀리그램) 비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)동구바이오제약, 엠파양듀오정5/1000밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 엠파글리플로진 : '89.1.1. 이후 신약</li> <li>- 메트포르민염산염 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품 지정 [별표1] 161번</li> </ul> <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)

### ○ 제출자료 목록

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

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)동구바이오제약 엠파양듀오정5/1000밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 25조제2항제3호가목 및 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 자디양듀오정5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, (주)동구바이오제약 엠파양듀오정5/850밀리그램과 엠파양듀오정5/500밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 엠파양듀오정5/1000밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

가. 시험약 엠파양듀오정5/1000밀리그램[(주)동구바이오제약]과 대조약 자디양듀오정 5/1000밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 엠파글리플로진 및 메트포르민을 측정된 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.

<엠파글리플로진>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	자디양듀오정5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	623.9±109.4	91.36±16.20	1.50 (1.00~2.50)	7.86±1.05

시험약	엠펙양듀오정5/1000밀리그램 (주)동구바이오제약	617.6±101.5	85.85±15.36	1.50 (1.00~2.50)	7.92±1.16
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9721 ~1.0121	log 0.9140 ~0.9658	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값±표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n=28)

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	자디양듀오정5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	12.72±2.37	2.251±0.501	2.25 (1.00~4.00)	3.68±0.52
시험약	엠펙양듀오정5/1000밀리그램 (주)동구바이오제약	12.84±3.09	2.197±0.513	2.00 (1.00~5.00)	3.73±0.50
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9601 ~1.0374	log 0.9265 ~1.0212	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값±표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n=28)

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 엠펙양듀오정5/850밀리그램과 엠펙양듀오정 5/500밀리그램(주)동구바이오제약)은 대조약 엠펙양듀오정5/1000밀리그램(주)동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.