

생물학적동등성시험 심사결과

2020년 11월 25일

담당자	연구관	과 장
박영주	이경신	김호정

① 신청자	주식회사제뉴원사이언스
② 접수번호	20200214108 (2020.09.29.)
	20200214482(2020.09.29.)
	20200214631(2020.09.29.)
③ 제품명	트라케이듀오정2.5/1000밀리그램
	트라케이듀오정2.5/850밀리그램
	트라케이듀오정2.5/500밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(1198mg) 중 리나글립틴(별규) 2.5mg, 메트포르민염산염(BP) 1000mg
	1정(1018.85mg) 중 리나글립틴(별규) 2.5mg, 메트포르민염산염(BP) 850mg
	1정(600.4mg) 중 리나글립틴(별규) 2.5mg, 메트포르민염산염(BP) 500mg
⑤ 효능·효과	이 약은 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 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: 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: 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</p>

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 설펜닐우레아의 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 설펜닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설펜닐우레아 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 용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조).

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.

신장장애 환자

이 약은 중등도 신장장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] $45 \leq < 60$ ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) $45 \leq < 60$ mL/min/1.73 m²) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.

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.

간장애 환자

	이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항목 참조).
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 주식회사제뉴원사이언스, 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램)
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 리나글립틴 : '89.1.1. 이후 신약 - 메트포르민염산염 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품 지정 [별표1] 161번 <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 주식회사제뉴원사이언스 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 25조제2항제3호가목 및 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고 대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 주식회사제뉴원사이언스 트라케이듀오정2.5/850밀리그램과 트라케이듀오정2.5/500밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

가. 시험약 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램[주식회사제뉴원사이언스]과 대조약 트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 리나글립틴 및 39명의 혈중 메트포르민을 측정된 결과, 비교평가항목치 (AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<리타글립틴>

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$

대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	123.9±30.4	3.630±0.976	3.00 (1.00~5.00)	52.09±11.63
시험약	트라케이듀오정2.5/1000밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	122.0±28.6	3.519±0.928	3.50 (2.00~6.00)	50.54±11.54
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9273~ 1.0523	log0.9177~ 1.0286	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=38)

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

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (µg · hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	16.85±5.89	3.087±1.230	2.00 (1.00~4.00)	4.04±1.27
시험약	트라케이듀오정2.5/1000밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	16.51±5.49	2.858±0.937	2.00 (0.50~4.00)	3.86±0.54
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8997~ 1.0488	log0.8663~ 1.0290	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=39)

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 트라케이듀오정2.5/850밀리그램과 트라케이듀오정2.5/500밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)은 대조약 트라케이듀오정5/1000밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.