

생물학적동등성시험 심사결과

2018년 6월 20일

담당자	연구관	과 장
이 윣 모	변 정 아	박 상 애

① 신청자	국제약품(주)
② 접수번호	20170201465 (2017.9.14.) 20170201499 (2017.9.14.)
③ 제품명	트라디엠듀오정2.5/850밀리그램 (리나글립틴/메트포르민염산염) 트라디엠듀오정2.5/500밀리그램 (리나글립틴/메트포르민염산염)
④ 원료약품 분량	1정(1017.0 mg) 중 리나글립틴 (별규) 2.5 mg, 메트포르민염산염 (USP) 850.0 mg 1정(600.0 mg) 중 리나글립틴 (별규) 2.5 mg, 메트포르민염산염 (USP) 500.0 mg
⑤ 효능·효과	<p>이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다.</p> <p>2. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.</p> <p>3. 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약을 병용투여한다.</p> <p>4. 최대 내성용량의 메트포르민과 엠파글리플로진(25mg) 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 엠파글리플로진(25mg)과 이 약을 병용투여한다.</p>
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</p>

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.

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 mg 을 1일 2회 복용하는 환자의 경우 리나글립틴 2.5 mg/메트포르민 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 설폰닐우레아의 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 설폰닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설폰닐우레아 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.

	<p>신장애 환자</p> <p>이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] 45≤~<60 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45≤~<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.</p> <p>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 항목 참조).</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀 용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	·생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램) ·비교용출시험결과보고서 (대조약 : 국제약품(주) 트라디엠듀오정 2.5/1000 밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 리나글립틴 : 의동확보 필요 대상 의약품 미등재, '89.1.1. 신약 - 메트포르민 : 의동확보 필요 대상 의약품[별표1]_161 상용의약품 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조3항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 국제약품(주) 트라디엠듀오정2.5/1000밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염)은 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트라젠타듀오정2.5/1000밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 국제약품(주) 트라디엠듀오정2.5/500밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염) 및 트라디엠듀오정2.5/850밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 트라디엠듀오정2.5/1000밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 트라디엠듀오정 2.5/1000 밀리그램 (국제약품(주))과 대조약 트라젠타듀오정 2.5/1000 밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 46명의 혈중 리나글립틴과 메트포르민을 측정된 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 _{0~72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램(한국베링 거인켈하임㈜)	118.9±23.7	3.176±0.692	4.00 (2.00~8.00)	48.61± 8.30
시험약	트라디엠듀오정 2.5/1000밀리그램(국제약품 ㈜)	118.9±24.5	3.123±0.605	4.00 (2.00~6.00)	49.83± 9.16
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9629~ 1.0343	log0.9409~ 1.0351	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 46)

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	트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램(한국베링 거인켈하임㈜)	15.80±3.23	2.429±0.510	3.00 (0.75~4.00)	3.64±0.42
시험약	트라디엠듀오정 2.5/1000밀리그램(국제약품 ㈜)	14.82±3.06	2.345±0.419	3.00 (0.75~4.00)	3.72±0.36
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8999~ 0.9762	log0.9271~ 1.1081	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 46)

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

- 해당사항 없음.

2) 비교용출시험자료

- 시험약 트라디엠듀오정 2.5/500밀리그램 및 2.5/850밀리그램(국제약품주)은 대조약 트라디엠듀오정 2.5/1000밀리그램(국제약품주)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.