

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 5월 12일

담당자	연구관	과 장
장정인	이경신	박상애

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20170061656(2017.3.15.)
③ 제품명	케이토스메트정15/850밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정 1194mg 중 메트포르민염산염(BP) 850mg 및 피오글리타존염산염(별규) 16.53(피오글리타존으로서 15mg)
⑤ 효능·효과	<p>이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우</p> <p>2. 피오글리타존과 메트포르민 병용요법의 대체</p> <p>제2형 당뇨병의 관리는 영양상담, 필요시 체중감소 및 운동을 포함하여야 한다. 이러한 노력들은 제2형 당뇨병의 초기 치료에서는 물론 약물치료의 효과를 유지하는 데에도 중요하다.</p>
⑥ 용법·용량	<p>제 2형 당뇨병환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 각 성분의 최대용량인 피오글리타존 30mg와 메트포르민 2500mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.</p> <p>이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 기초해야 한다.</p> <p>1. 메트포르민, 피오글리타존 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 :</p> <p style="padding-left: 20px;">현재 투여받고 있는 메트포르민 또는 피오글리타존의 용량에 근거</p>

	<p>해야 한다. 이 약 1일 1정으로 시작하여 치료반응의 적절성을 평가하여 점차 용량을 조절한다.</p> <p>2. 피오글리타존과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 : 피오글리타존과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 피오글리타존과 메트포르민의 기존투여용량으로 시작할 수 있다.</p> <p>이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이약으로 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>3. 신장에 환자 : 모든 용량 조절은 신기능의 면밀한 평가에 근거해야 한다. 일반적으로, 노인, 쇠약한 환자, 그리고 영양 결핍 환자는 이 약의 최대 용량까지 증량해서는 안된다.</p> <p>이 약을 환자에게 투여한 후, 또는 용량 증가 시에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대하여 주의깊게 모니터링 해야만 한다.</p> <p>이 약은 일반적으로 식사와 함께 나누어 투여해야 하며, 이렇게 함으로서 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.</p> <p>치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서 충분한 시간이 필요하다. 가장 이상적인 방법으로 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA_{1c})를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복시 혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA_{1c}는 과거 2 - 3개월에 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA_{1c}의 변화를 평가하기에 적절한 기간 (8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

	.의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시 제2016-136호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약: 한국다케다제약(주), 액토스메트정15/850밀리그램)(공고대조약)
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품제조품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 피오글리타존염산염 : 의동확보 필요대상 의약품[별표1]_203 상용의약품, 신고 대상 원료의약품 [별표 1]_196 - 메트포르민염산염 : 의동확보 필요대상 의약품[별표1]_43 상용의약품, 신고 대상 원료의약품 [별표 1]_60 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
- 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시 제2016-136호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한국콜마(주) 케이토스메트정15/850밀리그램은 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국다케다제약(주), 액토스메트정15/850밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 케이토스메트정15/850밀리그램(한국콜마(주))과 대조약 액토스메트정15/850밀리그램(한국다케다제약(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 32명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 피오글리타존 및 메트포르민을 측정하고, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

<피오글리타존>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	액토스메트정15/850 밀리그램 (한국다케다제약(주))	6705 ± 2166	708.1 ± 179.4	2.50 (1.50~4.00)	6.62 ± 1.54
	케이토스메트정15/850밀 리그램 (한국콜마(주))	6354 ± 2522	663.3 ± 230.6	2.50 (1.50~8.00)	6.64 ± 1.82

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.8478~ 1.0026	log 0.8021~ 1.0146	-	-
--	-----------------------	-----------------------	---	---

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 32)

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 _{0-36hr} (μg · hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	액토스메트정15/850 밀리그램 (한국다케다제약주)	11.18 ± 2.63	1.932 ± 0.456	2.50 (1.00~4.00)	3.70 ± 1.13
시험약	케이토스메트정 15/850밀리그램 (한국콜마주)	11.65 ± 2.95	2.040 ± 0.469	2.50 (1.00~4.00)	3.66 ± 0.81
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9824~ 1.0972	log 0.9885~ 1.1249	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 32)

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