

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 2월 22일

담당자	연구관	과 장
장정인	이경신	박상애

① 신청자	삼익제약(주)
② 접수번호	20160328081(2016.12.22.)
③ 제품명	메디롤정4mg(글리메피리드)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(340mg) 중 글리메피리드(KP) 4.0mg
⑤ 효능·효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <p>1) 경구용 혈당강하제로 혈당조절이 적절하게 이루어지지 않는 경우, 인슐린과 병용투여</p> <p>2) 설포닐우레아계 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 적절하게 이루어지지 않는 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여</p>
⑥ 용법·용량	<p>각 환자에 대해 개별적으로 조절한다. 물 1/2컵 이상과 함께 씹지 않고 삼킨다. 이 약은 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 아침식사 전 또는 첫번째 식사직전에 복용해야 한다. 이 약 복용 후에 식사를 거르지 않는 것이 매우 중요하다.</p> <p>1. 단독요법</p> <p>1) 초기용량 및 용량결정</p> <p>이전에 약물을 투여 받은 적이 없는 환자에 대해서는 1일 1회, 글리메피리드로서 1 mg으로 투약을 시작한다. 필요할 경우, 1 ~ 2주의 간격을 두고 1 mg씩 용량을 증가시킨다. 일반적으로 4 mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6 mg(또는 8 mg)까지 증량시킴으로써 더 나은 대</p>

사조절을 보였다. 1일 4 mg 투여가 실패하면, 먼저 인슐린 요법으로의 전환을 고려해 보고 그렇지 않으면 인슐린 또는 기타 경구용 당뇨병약과의 병용을 고려해야 한다.

2) 2차 용량조절

치료가 진행됨에 따라 당뇨병 조절상태가 호전됨으로써 이 약의 필요량이 감소할 수 있다. 그러므로 저혈당을 피하기 위해 감량이나 이 약의 투여중단이 필요할 수도 있다. 체중감소, 생활방식의 변화, 또는 저혈당 또는 고혈당을 일으킬 위험성을 증가시킬 만한 기타요인이 발생했을 때도 용량조절을 고려해야 한다.

3) 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로의 전환

이 약 및 다른 경구용 혈당강하제 사이에 정확한 용량 상관관계는 없다. 다른 경구용 혈당강하제를 투여하다가 이 약으로 전환할 경우에는 초기용량 항에서 제시한 방법을 따르는 것이 좋다. 즉, 1일 1 mg으로 투여를 시작하고 1 ~ 2주 간격으로 용량을 조절할 수 있다. 이전에 투여하던 약물의 효력 및 작용지속정도를 고려해야 한다.

4) 투약조절

이 약을 복용하는 동안, 혈당 또는/및 요당수준을 규칙적으로 측정해야 하고, 또한 당화헤모글로빈(HbA1c) 수준을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다. 일반적으로, 저혈당은 곧바로 당을 섭취함으로써 즉시 조절된다. 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 즉각적인 처치 및 추적관찰이 필요하고 때때로 입원치료가 필요하다.

2. 병용요법

1) 인슐린과의 병용요법

이 약과 인슐린의 병용요법은 2차적 실패 환자에게 사용하며 공복혈당(FBG)이 150 mg/dL을 넘을 경우 인슐린과의 병용요법을 사용한다. 이 약은 1일 1회 첫번째 식사와 함께 8 mg을 투여하며, 인슐린은 저용량으로 시작하여 공복혈당 측정치에 따라 대략 일주일 간격으로 증량한다. 안정화되면, 가능한 한 날마다 모세혈당을 모니터링 해야 한다. 혈당과 당화헤모글로빈을 측정하면서 주기적으로 인슐린의 용량을 조절하는 것이 필요하다.

	<p>2) 메트포르민과의 병용요법</p> <p>환자가 이 약의 최대용량에 적절히 반응하지 않을 경우, 메트포르민의 추가를 고려할 수 있다. 글리벤틀라미드, 글리피자이드, 클로르프로파마이드, 톨부타마이드 등의 기타 설폰닐우레아계 제제와 메트포르민의 병용요법에 대해 발표된 임상정보가 존재한다. 이 약과 메트포르민의 병용요법시, 각각의 약물의 용량을 조절함으로써 원하는 혈당에 도달할 수 있다. 그러나 혈당조절을 위한 각 약물의 최소 유효용량을 알아내기 위한 노력이 이루어져야 한다. 이 약과 메트포르민의 병용투여시 저혈당의 위험이 존재하며 위험이 증가할 수도 있다. 적절한 주의가 이루어져야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1~30° C), 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28) 제25조제2항제3호 • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) • 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한독(주) 아마릴정4밀리그램(글리메피리드))(공고대조약)
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 글리메피리드 : 의동 확보 필요 대상 의약품 [별표1]_상용의약품 119, 신고대상원료 의약품 [별표 1]_78</p> <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

- 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 삼익제약(주) 메디톨정4mg(글리메피리드)은 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한독(주) 아마릴정4밀리그램(글리메피리드)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 메디톨정4밀리그램(삼익제약(주))과 대조약 아마릴정4밀리그램(한독(주))을 2x2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 글리메피리드를 측정하고, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아마릴정4밀리그램 (글리메피리드) (한독(주))	1014±385.9	181.2±57.7	4.00 (1.50~5.00)	6.66±4.30
시험약	메디톨정4mg(글리메피리드) (삼익제약(주))	1028±362.4	191.2±59.2	4.00 (2.50~5.00)	6.20±2.31

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	$\log 0.9786 \leq \delta \leq 1.0679$	$\log 0.9864 \leq \delta \leq 1.1305$	-	-
--	---------------------------------------	---------------------------------------	---	---

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 30)

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