

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 7월 7일

담당자	연구관	과 장
이 하 나	이 윤 숙	박 상 애

① 신청자	한미약품(주)
② 접수번호	20150047010(2015.3.17) 20150047023(2015.3.17.) 20150047099(2015.3.17.)
③ 제품명	시타정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물) 시타정50밀리그램(시타글립틴인산염수화물) 시타정25밀리그램(시타글립틴인산염수화물)
④ 원료약품 분량	1정(412mg) 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 128.52mg (시타글립틴으로서 100mg) 1정(206mg) 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 64.26mg (시타글립틴으로서 50mg) 1정(103mg) 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 32.13mg (시타글립틴으로서 25mg)
⑤ 효능·효과	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다. 3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. 4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

<p>⑥ 용법 · 용량</p>	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100 mg을 투여하며 1일 최대용량은 100 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고).</p> <p>신장애헌자</p> <ol style="list-style-type: none"> 경증의 신장애헌자 (크레아티닌청소율 ≥ 50 mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5 mg/dL 이하에 해당함)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중등도의 신장애헌자(크레아티닌청소율 $\geq 30, < 50$ mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7초과 3.0 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5초과 2.5 mg/dL 이하에 해당함)에서는 1일 1회 50 mg을 투여한다. 중증의 신장애헌자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 3.0 mg/dL 초과 및 여성에서는 2.5 mg/dL 초과에 해당함) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애헌자(ESRD)에서는 1일 1회 25 mg을 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다. <p>신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. 크레아티닌 청소율은 다음의 Cockcroft-Gault 식으로 혈청크레아티닌에서 예측할 수 있다.</p> $\text{크레아티닌 청소율} = \frac{(140 - \text{연령}) \times \text{체중}(\text{kg})^{\dagger}}{72 \times \text{혈청크레아티닌}(\text{mg/dL})}$ <p>[†] 여성환자의 경우는 체중(kg)×0.85의 값으로 계산한다.</p>
<p>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>밀폐용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑧ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-12호, 2015.3.20.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국엠에스디(유), 지누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 한미약품(주), 시타정100밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 시타글립틴 : 1989년 1월 1일 이후 신약에 해당 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-12호, 2015.3.20.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료(기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한미약품(주) 시타정100밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항 제3호 가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국엠에스디(유) 자누비아정100밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 시타정100밀리그램(한미약품(주))과 대조약 자누비아정100밀리그램(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 시타글립틴을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간 이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자누비아정100밀리그램 (한국엠에스디(유))	2621.23±367.24	376.25±112.91	1.97±1.09	7.52±1.13
시험약	시타정100밀리그램 (한미약품(주))	2664.46±299.38	361.43±99.66	2.21±1.42	7.39±0.81
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.00~1.04	log 0.90~1.04	-	-

(평균값±표준편차, 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

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 시타정50밀리그램(한미약품주)은 대조약 시타정100밀리그램(한미약품주)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 시타정25밀리그램(한미약품주)은 시타정100밀리그램(한미약품주)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.