생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 8월 10일

담당자	연구관	과 장
김지명	이윤숙	박상애

① 신청자	(주)종근당
② 접수번호	20150047164(2015.3.17), 20150047186(2015.3.17)
③ 제품명	시타폴민엑스알서방정 100/1000 밀리그램 시타폴민엑스알서방정 50/1000 밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(1,725mg) 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 128.5mg(시타글립틴으로서 100mg)/ 메트포르민 염산염(USP) 1,000mg 이 약 1정(1,610mg) 중 시타글립틴염산염(별규) 64.25mg(시타글립틴으로서 50mg), 메트포르민염산염(USP) 1000.0mg
⑤ 효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려울 경우 2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 3. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
⑥ 용법·용량	항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위

	에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정한다. 1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자: 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 50/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 50/1000 mg 으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다. 시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장애 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조). 2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자: - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 50 mg 1일 2회(1일 총량 100 mg)와 메트포르민 기존 투여 용량이다. - 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 3. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법, 메트포르민 및 인슐린의 병용요법, 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 시타글립틴 50 mg 1일 2회(1일 총량 100 mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이

	고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 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.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃) 보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고심사규정(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) 자누메트엑스알서방정 100/1000 밀리그램) 비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)종근당 시타폴민엑스알서방정 100/1000 밀리그램)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청
- 시타글립틴인산염수화물 : 1989.1.1. 이후 수입 품목허가를 받은 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품
- 메트포르민염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [상용의약품] 161번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제17조제2항 및 제7조제2항
· 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 ㈜종근당 시타폴민엑스알서방정100/1000밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국엠에스디(유) 자누메트엑스알서방정100/1000mg과 생물학적동등성을 입증하였으며, 시타폴민엑스알서방정50/1000밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 시타폴민엑스알서방정100/1000밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 공복시험

시험약 시타폴민엑스알서방정100/1000밀리그램((주)종근당)과 대조약 자누메트엑스알서방정100/1000밀리그램(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 28명의 혈중 시타글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

(1) 시타글립틴

구분(시타글립틴)		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}36hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자누메트엑스알서방정100/1000mg(한국엠에스디(유))	2526.709±362.556	310.104±66.274	2.35±1.60	7.53±1.02
시험약	시타폴민엑스알서방정100/1000mg ((주)종근당)	2498.284±330.598	306.627±64.958	2.85±1.64	7.42±0.71
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.95~1.03*	*log 0.94~1.04*	-	-

(평균값±표준편차, n=28)

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) 메트포르민

구분(메트포르민)		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자누메트엑스알서방정100/1000mg(한국엠에스디(유))	9716.349±2876.735	1382.100±431.828	4.11±0.96	4.34±1.22
시험약	시타폴민엑스알서방정100/1000mg ((주)종근당)	9220.171±2559.663	1335.411±369.647	4.32±0.98	4.33±0.99
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.86~1.07*	*log 0.87~1.09*	-	-

(평균값±표준편차, n=28)

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) 식후시험

시험약 시타폴민엑스알서방정100/1000밀리그램((주)종근당)과 대조약 자누메트엑스알서방정 100/1000밀리그램(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구 투여하여 27명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음. 시타글립틴은 속방성이므로 식후시험을 실시하지 않음.

(1) 메트포르민

구분(메트포르민)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자누메트엑스알서방정100/1000mg(한국엠에스디(유))	12916.244±2054.076	1146.130±176.245	6.15±1.96	3.89±0.37
시험약	시타폴민엑스알서방정100/1000mg ((주)종근당)	12461.357±3287.147	1114.811±221.035	6.00±1.80	3.89±0.38
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.98~1.05*	*log 0.92~1.04*	-	-

(평균값±표준편차, n=27)

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 시타폴민엑스알서방정50/1000밀리그램(㈜종근당)은 대조약 시타메폴엑스알서방정 100/1000밀리그램(㈜종근당)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.