

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2017년 11월 10일

담당자	담당자	연구관	과 장
오지우	배수영	변정아	박상애

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20170173080(2017.07.28.)
③ 제품명	케이토스정30밀리그램(피오글리타존염산염)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(150 밀리그램) 중 피오글리타존염산염(별규) 33.06밀리그램 (피오글리타존으로서 30밀리그램)
⑤ 효능·효과	<p>(정제)</p> <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>다른 경구용 혈당강하제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설펜닐우레아제, 메트포르민 혹은 인슐린과 함께 병용투여</p> <p>제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상담이 필요하며 경우에 따라서는 체중감량도 요구되고, 운동요법도 실시하여야 한다. 제2형 당뇨병환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료뿐만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요하다.</p>
⑥ 용법·용량	<p>(정제)</p> <p>이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 경구투여한다.</p> <p>당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 공복혈당(FBG)보다는 더 정확한 진단방법인 당화헤모글로빈(HbA1c) 수치를 보아가며 치료의 반응을 평가하여야 한다. 당화헤모글로빈은 과거 2 ~ 3개월 간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 당화헤모글로빈의 변화를 평가하기에 적당한 기간(최소 3개월)은 투여하여야 한다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다.</p>

	<p>1. 단독요법 이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자 에게 단독요법으로 피오글리타존으로서 1일 1회 15 mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우 에는 이 약으로서 1일 1회 30 mg까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적 절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다.</p> <p>2. 병용요법</p> <p>1) 설포닐우레아 : 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있 으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약과 병용요법 으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 약물은 동일한 용법용량으 로 지속적으로 투여할 수 있다. 그러나 만약 환자가 저혈당 증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄 여야 한다.</p> <p>2) 메트포르민 : 이 약은 메트포르민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당 증세 때문에 메트 포르민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않다.</p> <p>3) 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1 일 1회 15 mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린 을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당 증세를 보이거나 혈장 글루코 스 농도가 100mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10 ~ 25 %까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절한다.</p> <p>• 최대 권장용량 단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린과의 병용요법의 경 우 1일 1회 30 mg을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않는다(일반적 주의항 신장애 환 자 참고). 치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 아미 노전달효소 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거 를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안된다(이상반응 및 일반적 주 의항의 간에 대한 작용 참고). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정 기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다. 다른 티오졸 리딘디온과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.</p>
⑦ 저장방법 및	차광기밀용기, 습기를 피하여 25℃에 보관(15~30℃), 제조일로부터 36개월

사용(유효)기간	
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국다케다제약(주), 액토스정15밀리그램(피오글리타존염산염)) 비교용출시험자료 (대조약: 한국콜마(주), 케이토스정(피오글리타존염산염))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 피오글리타존염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품지정 [별표 1] 상용의약품 203번, 원료의약품등록에 관한 규정 [별표 1] 196번, 89년 1월 1일 이후 신약</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조3항 및 제7조2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한국콜마(주) 케이토스정(피오글리타존염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국다케다제약(주) 액토스정15밀리그램(피오글리타존염산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 케이토스정30밀리그램(피오글리타존염산염)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 케이토스정(피오글리타존염산염)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토 결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 케이토스정(한국콜마(주))과 대조약 액토스정15밀리그램(한국다케다제약(주))을 2X2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 22명의 혈중 피오글리타존을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간 이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	액토스정15밀리그램 (한국다케다제약(주))	7670±1709	873.3±216.6	1.50(0.50~4.00)	5.80±1.22
시험약	케이토스정 (한국콜마(주))	7224±1791	784.5±223.4	1.50(0.50~4.00)	6.29±0.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8827~ 0.9984	log0.8174~ 0.9719	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=22)

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

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 피오글리타존의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- Center For Urug Evaluation and Reserch / FDA

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 케이토스정30밀리그램(한국콜마(주))은 대조약 케이토스정(한국콜마(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.