

## 생물학적동등성시험 심사결과

2016년 7월 11일

담당자	연구관	과 장
이윳모	정주연	박상애

① 신청자	일동제약(주)
② 접수번호	20150151681 (2015.09.09), 20160143425 (2016.06.13), 20160143485 (2016.06.13), 20160143602 (2016.06.13)
③ 제품명	투탑스정 80/10, 80/5, 40/10, 40/5 밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(730.0 mg) 중 암로디핀베실산염(KP) 13.87 mg(암로디핀으로서 10mg), 텔미사르탄(EP) 80.0 mg 1정(590.0 mg) 중 암로디핀베실산염(KP) 6.935 mg(암로디핀으로서 5mg), 텔미사르탄(EP) 80.0 mg 1정(505.0 mg) 중 암로디핀베실산염(KP) 13.87 mg(암로디핀으로서 10mg), 텔미사르탄(EP) 40.0 mg 1정(365.0 mg) 중 암로디핀베실산염(KP) 6.935 mg(암로디핀으로서 5mg), 텔미사르탄(EP) 40.0 mg
⑤ 효능·효과	텔미사르탄 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
⑥ 용법·용량	※ 40/5 mg, 80/10 mg의 용법·용량 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.  이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

텔미사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다(이 약 40/5밀리그램, 80/10밀리그램에 한함).

- 신장애 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

※ 80/5mg 및 40/10mg의 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절

	<p>되지 않는 환자에게 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 신장애 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.</li> <li>○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.</li> <li>○ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.</li> <li>○ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</li> </ul>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30)</li> <li>· 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24)</li> <li>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12)</li> </ul>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서  (대조약 : 한국베링거인겔하임(주) 트윈스타정 5/ 40 mg, 2정)  비교용출시험결과보고서  (대조약 : 일동제약(주), 투탑스정 10/ 80 밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 암로디핀베실산염: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표]상용의약품 15번</li> <li>- 텔미사르탄: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표]상용의약품 240번</li> </ul> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

# <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

- 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 일동제약(주) 투탐스정80/10 밀리그램은 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정 제25조제2항제3호 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트윈스타정 5/40밀리그램(암로디핀/텔미사르탄) 2정과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

· 시험약 투탐스정 80/10 밀리그램 (일동제약(주))과 대조약 트윈스타정 5/40밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 대조약 2정, 시험약 1정씩 건강한 성인 57명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 암로디핀과 텔미사르탄을 측정하여 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (암로디핀)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0~72hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트윈스타정 40/5 mg (한국베링거인겔하임(주))	213.6± 69.2	6.084± 2.507	6.0 (2.0~36.0)	36.2±14.1
	투탐스정 80/10 mg (일동제약(주))	219.5± 59.4	6.126± 2.115	6.0 (2.0~24.0)	39.1±12.2
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		1.0025~ 1.0767	0.9759~ 1.0649	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 57)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

구분 (텔미사르탄)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0~72hr</sub> (ug · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ug/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	트윈스타정 40/5 mg (한국베링거인겔하임(주))	3.369± 1.531	0.7407± 0.4004	0.8 (0.5~4.0)	17.7±6.8
시험약	투탑스정 80/10 mg (일동제약(주))	3.524± 1.542	0.7580± 0.4314	1.0 (0.5~4.0)	19.3±13.4
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		1.0101~ 1.1231	0.9252~ 1.1867	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 57)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 비교용출시험자료

· 시험약 투탑스정 80/5, 40/10, 40/5 mg (일동제약(주))은 대조약 투탑스정 80/10 mg (일동제약(주))과의 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음