의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023-06-30	접수번호	20230114575
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)경보제약		
제 품 명		리라젠타정5밀리그램(리나글립틴베실산염)		
주성분명 (원료의약품 등록번호)		리나글립틴베실산염([redacted]) (업체 요청으로 비공개)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 리나글립틴베실산염6.67밀리그램(리나글립틴(으)로서 5밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024-03-29		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	허윤정 주무관, 이겨레 사무관, 김영주 과장
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품정책과(의약지식재산정책TF)	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (기시) 박한나 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	안수진 심사원, 김은희 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 리나글립틴으로 5mg 이다(리나글립틴베실산염 6.67mg). 식사에 관계없이 투여할 수 있다. 인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 등)와 병용투여되는 경우 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨성케톤산증 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 인슐린 및 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 설포닐우레아와 병용투여된 위약보다 증가되었다. 중증의 신장애 환자에게 이 약을 인슐린과 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 증가되었다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다. 2) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다. 3) 췌장염 : 이 약을 복용하는 환자에게서 급성 췌장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다. 4) 유사천포창 : 이 약을 복용하는 환자에게서 유사천포창이 관찰되었다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다. **3. 이상반응** 1) 단독 요법 및 병용요법

리나글립틴의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 중 리나글립틴 5 mg이 투여된 환자를 통해 평가되었다. 위약-대조군 시험에서 10,963명의 피험자 중 6,580명의 피험자에 대하여 치료용량인 리나글립틴 5mg이 투여되었다. 위약-대조군 시험에서 발췌 분석한 결과, 위약 투여군과 리나글립틴 5 mg 투여군의 전체적인 이상반응 발현률이 유사하였다 (63.4% 대 59.1%). 이상반응에 의해 치료를 중단한 피험자는 리나글립틴 5 mg투여군(3.4%)에 비해 위약 투여군(4.3%)이 높았다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 저혈당으로 리나글립틴, 메트포르민, 설포닐우레아의 삼제 병용 요법 하에서 22.9%, 위약에서 14.8%였다. 위약대조 임상시험에서 저혈당 (10.9%, 471명)은 중증도에 따라 경증(80%, 384명), 중등증(16.6%, 78명) 또는 중증(1.9%, 9명)이었다. 임상시험에서의 단독요법, 초기 병용 용법 또는 추가 병용요법으로 리나글립틴 5 mg이 투여된 이중눈가림시험에서 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응을 아래 표에 정리하였다(표 1). 모든 이상반응은 각 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

표 1. 리나글립틴을 1일 5 mg씩 임상시험에서 단독 또는 추가 병용 요법으로 투여한 피험자에게 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응

계통분류	이상반응	빈도수
감염 (infections & infestations)	비인두염	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성	흔하지 않게
	혈관부종[1]	드물게
	두드러기[1]	드물게
대사 및 영양 장애	저혈당증(메트포르민 및 설포닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
	고중성지방혈증(설포닐우레아와 병용투여 시)	알 수 없음
	고지질혈증(피오글리타존과 병용투여 시)	알 수 없음
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	흔하지 않게
각종 위장관 장애	췌장염	흔하지 않게
	변비(인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	구강 궤양[1]	드물게
피부 및 피하 조직 이상	발진[1]	흔하지 않게
	유사천포창[1,4]	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절통[1]	알 수 없음
	횡문근융해[1]	알 수 없음
임상검사 (Investigation)	체중증가(피오글리타존과 병용투여 시)	흔하게
	지질분해효소 증가[2]	흔하게
	아밀라제 증가[3]	흔하지 않게

[1] 시판 후 경험에 근거한 약물이상반응

[2] 임상시험에서 관찰된 정상 상한치의 3배 초과 증가

[3] 리나글립틴과 활성 대조약인 글리메피리드를 비교한 CAROLINA 연구(임상시험정보항 참조)에 따르면, 아밀라제의 실험실적 분석에서 리나글립틴 환자군의 0.99%에서, 그리고 글리메피리드 환자군 0.54%에서 정상상한치의 3배 초과 증가를 보였다.

[4] 리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)(임상시험정보항 참조)를 참조

2) 저혈당

위약대조 임상시험에서 리나글립틴 5 mg을 투여받은 총 4302명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 471명

(10.9%)이었으며, 반면 위약투여군 총 2364명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 275명 (11.6%) 이었다.

3) 실험실적 검사

리나글립틴 투여군과 위약 투여군 비교시 실험실적 검사수치에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. 1% 이상 빈번하게 일어난 실험실적 검사 결과로는 요산 결과가 위약군에서 1.3%, 시험군에서 2.7% 증가되는 것이 관찰되었다.

리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

이 CARMELINA 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 대한 기저질환에 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였다(12. 전문가를 위한 정보항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3494명의 환자와 위약을 투여 받은 3485명의 환자를 포함한다. 리나글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환, 심부전으로 인한 입원 및 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에게서의 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에게서의 이상반응 발생과 유사하였다.

치료군에서 중증의 저혈당 사례는 리나글립틴 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었다. 기저 상태에서 설포닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 리나글립틴 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였다. 기저 상태에서 인슐린을 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 리나글립틴 투여군의 4.4%, 위약 투여군의 4.9%에 해당하였다.

전체 연구 관찰 기간 동안, 급성 췌장염 진단은 리나글립틴 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었다.

유사천포창은 리나글립틴 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다.

4) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 소화기계 : 소화불량
- 전신 및 투여부위 이상: 부종, 얼굴부종, 말초부종

5) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양계: 체중감소
- 정신계 : 식욕증가

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 기생충 감염	위장염, 대상포진, 방광염, 급성	폐렴

		신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	각종 신경계 장애	뇌경색, 조음 장애, 알츠하이머성 치매	
	전신장애 및 투여부위 병태	흉통, 발열, 안면부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨성 발, 피부병변	피부병변
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심장막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술 합병증	반월판손상, 진폐증	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증	
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
때때로 (0.1 ~ 5%미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 기생충 감염	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시,	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염

		치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	각종 신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 조음장애, 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머형 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 조음 장애, 졸림
	전신장애 및 투여부위 병태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성 폐질환, 발성장애, 알레르기성 비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	임상 검사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변 백혈구양성, 혈색소감소, 혈중 칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아틴인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	각종 정신 장애	불안, 정동장애	불면, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판 손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성 결막염	건성안, 백내장
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨

	각종 혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	각종 내분비 장애	갑상선종	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	각종 위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 기생충 감염	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	각종 신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여부위 병태	흉통, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	임상 검사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	각종 정신 장애	불면, 우울증	
	각종 혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선 과형성	

4. 일반적 주의

1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

2) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용

1) 약물상호작용에 대한 생체외(in-vitro) 평가
리나글립틴은 CYP3A4에 대하여 약하거나 중등도 정도의 저해제이나 다른 CYP 동위효소에 대해서는 저해하거나 유도하지 않는다. 리나글립틴은 P-당단백(glycoprotein)의 기질이고 P-당단백에 의한 디곡신의 수송을 약하게 저해한다. 그러한 결과들과 생체내(in-vivo) 약물상호작용 연구에 따르면 리나글립틴은 다른 P-gp기질들과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 고려된다.
2) 약물상호작용에 대한 생체내(in-vivo) 평가
다음에 기술한 임상자료에 따르면 다른 의약품과 투여하였을 때 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다. 리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구 피임제에 대한 약동학에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았으므로 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양성수송체(OCT; organic cationic transporter)의 기질들과 약물상호작용을 일으키는 경향이 낮을 것으로 고려된다.
3) 메트포르민: 건강한 피험자들을 대상으로 메트포르민 850 mg을 1일 3회씩 다회 투여하고 리나글립틴 10 mg (고치료용량)을 1일 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.
4) 설포닐우레아 : 글리벤클라미드(글리부리드) 1.75 mg을 단회 투여하고 리나글립틴 5 mg을 다회 경구투여 하였을 때 리나글립틴 5 mg의 약동학적으로 변화가 나타나지 않았다. 그러나, AUC 및 Cmax에 14%의 감소가 있었다. 글리벤클라미드과 같이 CYP2C9에 의해 소실되는 다른 설포닐우레아 제제들(예: 글리피지드, 톨부타미드 및 글리메피리드)와 임상적으로 의미 있는 상호작용이 기대되지 않는다.
5) 티아졸리딘디온 : CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존을 1일 용량인 45 mg으로 다회 투여하고 리나글립틴 10 mg (고치료용량)을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 피오글리타존 또는 피오글리타존의 유효대사체의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향이 나타나지 않았다.
6) 리토나비어 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 억제제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 5 mg을 단회 경구투여하고 리토나비어 200 mg을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배 증가하였다. 이러한 리나글립틴의 약동학적변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다. 그러므로 다른 P-당단백/CYP3A4 억제제들과 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 나타나지 않을 것이며 투여용량 조절이 요구되지 않는다.
7) 리팜피신 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5 mg의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 및 리팜피신을 다회 병용투여한 결과, 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 39.6% 및 43.8% 감소하였고 저점에서 DPP-4 저해가 약 30% 감소하였다. 그러므로, 리나글립틴을 강력한 P-gp 유도제와 병용투여 하였을 경우 임상적으로 유효성이 있는 것으로 기대되나 충분한 유효성을 나타내지는 않을 것이다.
8) 디곡신 : 건강한 자원자들에게 리나글립틴 1일 용량인 5 mg과 디곡신 0.25 mg을 각각 다회 투여하였을 때 디곡신의 약동학적으로 영향은 없었다.
9) 와파린 : 리나글립틴 1일 용량인 5 mg을 다회 투여하였을 때 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학적으로 변화를 가져오지 않았다.
10) 심바스타틴 : 건강한 자원자들을 대상으로 리나글립틴 10 mg 및 심바스타틴 40 mg을 함께 6일간 투여하였을 때 심바스타틴의 혈장 AUC는 34%, 혈장 Cmax는 10% 증가하였다. 리나글립틴은 CYP3A4-매개 대사를 약하게 억제하므로 CYP3A4에 의해 대사되는 기질을 동시에 투여하였을 때 이들의 용량조절은 필요하지 않은 것으로 고려된다.
11) 경구피임제 : 리나글립틴 5 mg을 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올과 병용투여 하였을 때 이들의 약동학적인 정류상태에 변화를 가져오지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 동물실험에서 최고 투여용량인 240 mg/kg/day (AUC 비교에 의하면 인체 노출도의 약 943배)을 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았다.

수태한 랫드와 토끼에 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.

2) 수유부 : 동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 리나글립틴이 사람 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약을 수유부에게 투여할 때 주의해야한다.

7. 소아에 대한 투여

10 ~ 17세 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

이 약은 10세 미만의 소아환자에서 연구되지 않았다.

따라서, 소아 및 청소년기의 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

리나글립틴은 최대 52주까지 제2형 당뇨병이 있는 10-17세 소아 및 청소년에게 투여되었으며, 리나글립틴의 안전성 프로파일은 성인집단에서와 비슷하였다.

8. 고령자에 대한 투여

리나글립틴의 임상시험에 참여한 환자(총 4040명) 중 65세 이상 환자는 1085명, 75세 이상 환자가 131명이었다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자에서의 용법용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신기능 이상 환자 및 간기능 이상 환자에게 투여시 용법용량 조절이 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

1) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (권장용량의 120배)를 투여하여도 내약성이 우수하였다. 인체에 대하여 600 mg이상 투여한 경험은 없다.

2) 과량이 투여되었을 경우 일반적인 지지요법을 실시하는 것이 합리적이다. 예를 들면, 위장관에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하며 필요시 임상 조치를 취한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

이 약 리나글립틴베실산염 6.67mg(리나글립틴으로서, 5mg)과 기허가 품목(리나글립틴 5mg)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 리나글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90%신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

2) 임상시험 정보

단독요법

리나글립틴 단독요법의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가

되었다. 리나글립틴 1일 1회 요법은 위약 대비 유의한 당화혈색소(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약대비 -0.69% 변화). 리나글립틴은 위약 대비 공복 혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소(-23.3mg/dL) 및 식후 2시간 혈당(2h-post prandial glucose, 2h-PPG)의 감소를 보였으며, HbA1c 7% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았다. 리나글립틴에 의한 HbA1c의 개선은 성별, 연령, 베이스라인 BMI, 대사 증후군 또는 인슐린 저항성 지수(HOMA-IR)에 의해 영향을 받지 않았다.
리나글립틴 단독요법의 유효성과 안전성은 메트포르민 불내성 또는 투여금기 환자를 대상으로 한 18주 지속기간 후 34주 안전성 연장 기간(위약군은 글리메피리드군으로 전환됨), 이중 눈가림, 위약-대조 시험에서도 평가되었다. 18주차에 리나글립틴은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(위약 대비 -0.60% 변화) 베이스라인 대비 평균 HbA1c의 변화는 18주차부터 52주차까지 일정하게 유지되었다. 18주차 리나글립틴은 위약에 비해 FPG 의 유의한 감소를 보였으며(위약 대비 -20.5mg/dL), HbA1c 7% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 높았다.
리나글립틴 단독요법을 보글리보스(1일 0.6mg)와 비교한 일본인 대상 26주 이중 눈가림 시험에서 리나글립틴 5mg은 보글리보스 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(보글리보스 대비 -0.32% 변화) FPG의 유의미한 감소를 보였다(보글리보스 대비 -6.9 mg/dL변화).

병용요법
메트포르민 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64% 변화). 또한 리나글립틴은 위약 대비 FPG 감소(-21.1 mg/dL) 및 2h-PPG 감소(-67.1 mg/dL)를 나타냈으며, 리나글립틴의 HbA1c 7%미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 추가 병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드와 비교한 104주 임상에서 리나글립틴의 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드 대비 +0.20%로 비열등하였다.

메트포르민과 초기 병용
이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없거나 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 환자를 대상으로 리나글립틴과 메트포르민의 초기 병용의 유효성은 24주 위약-대조, 이중눈가림, 요인(factorial) 연구에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 또는 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유의한 개선을 보였다. 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법의 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법 또는 리나글립틴 5mg 1일 1회 요법 대비 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.51%(95% CI -0.73, -0.30; p<0.0001) 및 -1.14(95% CI -1.36, -0.92; p<0.0001)였으며, 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 1일 2회 요법의 메트포르민 500mg 1일 2회 요법 또는 리나글립틴 5mg 1일 1회 요법 대비 보정된 평균 HbA1c 감소는 -0.58%(95% CI -0.79, -0.36; p<0.0001) 및 -0.77%(95% CI -0.99, -0.55; p<0.0001)였다.
HbA1c 7.0% 미만 달성율은 리나글립틴과 메트포르민 초기 병용군에서 각각의 단독요법 대비 더 높았다. 대체로 베이스라인 대비 HbA1c 감소는 베이스라인 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

설포닐우레아 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가 병용의

유효성과 안전성은 18주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 18주차 리나글립틴은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(위약 대비 HbA1c -0.47% 변화), HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율은 위약 대비 더 높았다.

인슐린(+/- 메트포르민) 요법에 대한 리나글립틴의 추가병용
다양한 인슐린 배경요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 리나글립틴의 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주 시점에 인슐린 요법에 대한 리나글립틴의 추가병용은 위약 대비 유의한 HbA1c 개선을 보였다(위약 대비 -0.65% 변화). 경구용 혈당강하제 배경요법에 따른 하위군 분석에서도 인슐린 단독군(약 16%) 및 인슐린과 메트포르민군(약 76%)은 각각 위약 대비 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다.

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였다(위약 대비 -0.62% 변화). 또한, 리나글립틴의 HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7mg/dL 였다.

메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민과 엠파글리플로진(10mg 또는 25mg)의 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 5mg을 추가 병용한 24주 이중 눈가림, 위약 대비 시험에서 위약 대비 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.32%(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 배경요법) 및 -0.47%(메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 배경요법)으로 유의한 차이를 보였다. 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다.베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자를 대상으로 한 사전에 정의된 하위군 분석(메트포르민과 엠파글리플로진 10 mg 또는 메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 배경요법에 대한 각각의 환자 수 n=66 및 n=42)에서 리나글립틴의 추가 병용에 대한 24주차 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 -0.33%(p=0.0875) 및 -0.62%(p=0.0046)이였다.

특수 집단에 대한 임상정보
고령자
70세 이상인 제2형 당뇨환자를 대상으로 한 다양한 배경요법(메트포르민 및/또는 설포닐우레아 및/또는 인슐린)에 대한 리나글립틴 추가병용의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중눈가림, 위약-대비 시험에서 평가되었다. 배경약물의 용량은 첫 12주 동안 안정적으로 유지되었으며, 이후 용량조절이 허용되었다.
다양한 배경요법에 대한 리나글립틴의 추가병용은 24주차에 위약 대비 유의한 HbA1c 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64%(95% CI -0.81, -0.48; p<0.0001)). HbA1c 개선 효과에 대한 하위군 분석에서도 각각의 배경요법별 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다. 또한, 24주차 리나글립틴의 추가병용은 FPG에 대해 위약 대비 유의한 감소를 나타냈다(위약 대비 -20.7mg/dL 변화)

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)
CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨

환자 6979명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5mg(3494명) 또는 위약(3485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(17.4%)과 신장질환 환자 4,348명(62.3%)을 포함하고 있다. 사구체 여과율(eGFR)이 45이상 60ml/min/1.73m^{2}미만인 환자는 약 19%, 30이상 45ml/min/1.73m^{2}미만인 환자는 약 28%, 그리고 30ml/min/1.73m^{2}미만인 환자는 약 15%였다. 기저 상태에서의 평균 HbA1c은 8.0%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 사망 또는 지속성 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.

중앙값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제 2형 당뇨 환자군과 비교하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

표1. CARMELINA 연구의 치료군에 따른 복합변수 및 발생률

	리나글립틴 5mg		위약		위험비 (Hazard Ratio)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY *	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY	(95% CI)
환자 수	3494		3485		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89,1.17)**
심혈관계 질환 사망***	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
비치명적 심근경색***	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91, 1.45)
비치명적 뇌졸중***	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63, 1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%지속감소	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

* PY= 환자년수(patient years)

**비열등성 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험

*** 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 안전성 연구 (CAROLINA)

CAROLINA는 심혈관계 위험이 높거나 확인된 합병증이 있는 초기 2형 당뇨환자 6033명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%의 환자에서의 메트포르민 기반 요법을 포함)에 리나글립틴 5mg(3023명) 또는 글리메피리드1-4mg(3010명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 연구 대상자의 평균 연령은 64세이며, 2030명(34%)의 환자가 70세 보다 고령이었다. 이 연구대상자에는 2089명(35%)의 심혈관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60ml/min/1.73m^{2}미만인 1130명(19%)의 신장애 환자가 포함되어 있다. 기저상태에서 평균 HbA1c는 7.15%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다.
중앙값으로써 6.25년의 추적 후, 리나글립틴은 글리메피리드와 비교하여 주요한 심혈관계 이상 반응(표2)의 위험을 증가시키지 않았다. 결과는 환자의 메트포르민 치료여부와 무관하게 일관되게 나타났다.

표2. CAROLINA 연구의 치료군에 따른 주요 심혈관계 사건(MACE) 및 발생률

	리나글립틴 5mg		글리메피리드 (1-4mg)		위험비 (Hazard ratio)
	대상자 수(%)	발생률 /1000PY*	대상자 수(%)	발생률 /1000PY*	(95% CI)
환자 수	3023		3010		
일차 심혈관계 복합 평가 변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**

* PY= 환자년수(patient years)
** 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험

총 치료 기간 동안(치료기간의 중앙값 5.9년) 중등증 또는 중증의 저혈당 환자의 비율은 글리메피리드 투여군의 30.9% 대비 리나글립틴 투여군의 6.5%에 해당하였으며, 중증의 저혈당은 글리메피리드 투여군의 2.2% 대비 리나글립틴 투여군의 0.3%에서 발생하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	(주)경보제약	대한민국	충청남도 아산시 실옥로 174
전공정위탁제조(제조자)	(주)마더스제약	대한민국	전라북도 익산시 삼기면 산단오룡길 38 마더스제약 제2공장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 (업체 요청으로 상세정보 비공개)

● 주성분명 : 리나글립틴베실산염

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

[redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 특허관계 : [redacted](업체 요청으로 특허번호 비공개)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	의약품 제조 및 품질관리기준 자료	특허관계 관련 자료
신청일자	2023.06.30.				
보완요청일자	2023.09.22.	2023.09.22.	2023.09.22.	2023.09.18. 2024.03.13.	
보완접수일자	2024.01.19.	2024.01.19.	2024.01.19.	2024.03.08. 2024.03.22.	
최종처리일자	2024.03.29.	2024.03.29.	2024.03.29.	2024.03.29.	2024.03.29.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제2조 제8호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1. 새로운 염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 리나글립틴베실산염을 주성분으로 사용한 의약품으로, 기허가 품목(리나글립틴 5mg 정제)과 투여경로, 투여량은 동일하나, 염 변경을 통해 기존 정제 대비 안정성을 개선하고자 개발한 품목에 해당됨
- 신청품목은 경구투여제로서 소화기관 내에서 분해되어 국내 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염류 등이 의약품으로 자주 사용되므로, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제5항에 따라 [별표 1] Ⅱ.자료제출의약품, 제1부, 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품에 따른 비임상시험성적에 관한 자료는 임상시험 성적에 관한 자료로서, 갈음 가능함
- 안전성·유효성에 관한 자료 중 임상시험성적에 관한 자료로 기허가 품목(리나글립틴 5mg 정제)과의 임상1상시험자료(생물학적동등성)를 제출하였으며, 공복 조건에서의 혈중 리나글립틴을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리라젠타정5밀리그램(리나글립틴베실산염)
  - 주성분: 리나글립틴베실산염
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리기전
  - DPP-4 저해제로 인크레틴 호르몬의 분해를 억제하여 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤을 감소시켜 혈당은 낮춤

1.2. 기원 및 개발경위

- 개발경위
  - 신청품목은 리나글립틴베신산염을 주성분으로 함유하는 필름코팅정으로 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위한 식사요법 및 운동요법의 보조제로 개발된 약물임
  - 유효성분 및 투여경로는 기허가 의약품(트라젠타정(리나글립틴), 한국베링거인겔하임(주))과 동일하나, 염 변경을 통해 안정성을 개선하는 의약품을 개발하고자 함
    · 리나글립틴 5mg 정제와 리나글립틴베실산염 6.67mg(리나글립틴으로서, 5mg) 정제 투여간 생체이용률 평가자료 제출

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증
  - 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
- 치료
  - 우리나라를 비롯한 각국의 당뇨병 진료 지침에서는 미세혈관 또는 대혈관합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 권고하고 있으며, 제2형 당뇨병 환자의 당화혈색소(HbA1c)를 6.5% 미만으로 조절할 것을 권고하고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

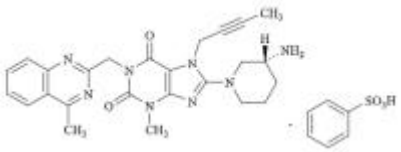
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인(2022.10.14.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
리나글립틴베실산염	Linagliptin Besylate	$C_{25}H_{28}N_8O_2$ ・$C_6H_6O_3S$ (MW 630.71)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	HDPE병/LDPE 마개	12개월 간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		6개월 간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
  - 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 기준 내 적합하며 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간에 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여독성시험 1건([redacted], 경구투여) (업체 요청으로 종 비공개)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 베실산염은 국내 의약품으로 사용례가 확인되는 염에 해당하고, 1일 노출량 비교 결과 기허가 제제에서의 노출도보다 낮았으며, 단회투여독성시험 결과, 개략의 치사량은 2000 mg/kg 이상으로 기허가 주성분(리나글립틴)과의 독성 차이는 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 단회투여 약동학시험([redacted], 경구투여) (업체 요청으로 종 비공개)

- 리나글립틴베실산염과 기허가 주성분인 리나글립틴과의 약동학 비교 평가

5.2. 효력시험

- 기허가 주성분과 동일한 활성모핵을 가지는 염변경 제제로 기허가사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 개발하는 경우로서, 임상시험성적에 관한 자료로서 갈음 가능

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수 (기관명)	결과	시험 번호
단회투여 약물동태 시험	[redacted] (업체 요청으로 비공개)	경구	단회	• 시험약(리나글립틴 베실레이트): 리나글립틴으로서, 10 • 대조약(리나글립틴): 10	[redacted] (업체 요청으로 비공개)	(업체 요청으로 상세 수치 비공개) • 시험약 - AUC_{last}([redacted] ng · hr/mL) - C_{max}([redacted] ng/mL) - T_{max}([redacted] hr) - $t_{1/2}$([redacted] hr) - CL_t([redacted] mL/hr/kg) - Vd([redacted] mL/kg) - MRT([redacted] hr) • 대조약(트라젠타정) - AUC_{last}([redacted] ng · hr/mL) - C_{max}([redacted] ng/mL) - T_{max}([redacted] hr) - $t_{1/2}$([redacted] hr) - CL_t([redacted] mL/hr/kg) - Vd([redacted] mL/kg) - MRT([redacted] hr) • 투여에 의한 이상증상 없음 • 채혈시점: [redacted]	K22001

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 기허가 주성분과 동일한 활성모핵을 가지는 염변경 제제로 기허가사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 개발하는 경우로서, 「의약품 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제28조제4항 및 제5항에 따라 임상시험자료로 약리작용에 관한 자료 갈음 가능함

- 동물 약동학(흡수)시험에서 리나글립틴과 리나글립틴베실산염 간 약물동태는 유사한 양상을 보였음
- 경구투여제로서 소화기관 내에서 분해되어 국내 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염류 등이 의약품으로 자주 사용*되므로, 그 외 비임상시험성적에 관한 자료는 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 GCP 지정 기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 임상1상(BE)시험 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
건강한 성인 자원자를 대상으로 [redacted](업체 요청으로 시험번호 비공개) 경구 투여 시 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 제 1상 임상시험							
1상 (BE)	[redacted] (업체 요청으로 시험번호 비공개)	안전성 및 약동학적 특성 비교 평가	공개, 무작위 배정, 공복, 단회, 경구 투여 2군 2기 교차 시험	건강한 성인 총 46명 참여, 40명 완료	• 공복 상태에서 시험약 또는 대조약 각 1정 단회투여 - 시험약: ㈜경보제약, 리리젠타정5밀리그램(리나글립틴베실산염 6.67mg(리나글립틴으로서, 5mg)) - 대조약: 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타정(리나글립틴 5mg)	단회	[약동학] · 리나글립틴의 비교 평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로, 동등함 [안전성] · 투여 후 이상반응은 46명 중 13명에서 15건(대조약: 8명(9건), 시험약: 5명(6건)) 보고되었고, 대부분 경증으로, 약물과의 인과관계는 모두 관련성이 적었으며, 후유증 없이 회복되었음 · 중대한 이상반응은 발생하지 않았음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국내 허가되어 있는 단일제와의 임상1상(공복 조건)시험자료를 제출하였으며, 건강한 성인을 대상으로 한 단회투여 임상1상(공복 조건)시험 결과, 신청 품목과 기허가된 단일제 간 생물학적으로 동등하였음

- 시험약(리나글립틴베실산염 6.67mg(리나글립틴으로서, 5mg) 정제)과 대조약인 기허가 품목(리나글립틴 5mg 정제)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회경구 투여하여 40명의 혈중 리나글립틴을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한국베링거인겔하임(주), 트라젠타정(리나글립틴)의 허가사항과 비교 제출